



Universidad
Zaragoza



Facultad de Ciencias
Universidad Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

“Desimetritzación de derivados de glicerol”

“Desymmetrization of glycerol derivatives”

Autor

Jorge Blas Martínez

Directora

María Pilar López Ram De Viu

Facultad de ciencias/ Departamento de Química Orgánica/ Universidad de Zaragoza

Curso 2020/2021

ÍNDICE

Introducción.....	6
Antecedentes	10
Objetivos.....	14
Resultados y discusión	15
1. Síntesis del derivado de glicerol protegido en el -OH secundario.	15
1.1. Apertura del acetal: Síntesis de 2-(benciloxi)propano-1,3-diol (3):	15
2. Sililación del derivado de glicerol.....	15
2.1. Sililación no enantioselectiva con TBDMSCl: Síntesis de 2-benciloxi-3- <i>terc</i> -butildimetilsiloxi-1-propanol (4).....	16
2.2. Sililación no enantioselectiva con TBDPSCI: Síntesis de 2-benciloxi-3- <i>terc</i> -butildifenilsilox1-1-propanol (6).....	18
3. Separación por HPLC quiral de los racematos.	20
4. Determinación de los resultados	21
4.1. Determinación de la enantioselectividad.....	21
4.2. Determinación del rendimiento	21
5. Reacciones de sililación enantioselectivas.....	22
5.1. Ensayo 1	22
5.2. Ensayo 2	23
5.3. Ensayo 3	23
5.4. Ensayo 4	23
5.5. Ensayos 5, 6 y 7	23
Parte experimental.....	25
Instrumentación.....	25
Reacciones.....	25
Conclusiones	27
Bibliografía.....	28
Anexos	31
Colección espectros ^1H -RMN y ^{13}C -RMN.....	31
Colección de espectros IR	44
Colección de cromatogramas HPLC	46

Resumen

En la actualidad, la búsqueda de energías renovables para no dañar el medio ambiente ha promovido el uso del biodiésel como alternativa al diésel común, derivado de fuentes fósiles. La producción del mismo conlleva la obtención de grandes cantidades de glicerol, provocando un excedente en el mercado. Para revalorizar este producto se investiga la obtención de moléculas derivadas de glicerol de alto valor añadido, por ejemplo, mediante la desimetrización enantioselectiva. Estas reacciones de desimetrización se pueden llevar a cabo de forma catalítica para aumentar la sostenibilidad del proceso. La organocatálisis asimétrica es un campo en desarrollo como alternativa al uso de metales o enzimas dada su eficacia.

Una de las posibles líneas de desimetrización es la formación de un silitéter en uno de los hidroxilos primarios del glicerol con la intervención de un catalizador quiral. Esto rompe la simetría de la molécula y produce un centro quiral a partir de la estructura de glicerol. Además, el silitéter es un grupo protector habitual de grupos hidroxilo, estable en unas condiciones, pero fácilmente reversible en otras, de modo que se puede usar como intermediario quiral para luego ser transformado en otros compuestos con mayor valor.

El objeto de este trabajo es el estudio de la monosililación enantioselectiva catalizada de un derivado del glicerol protegido en el hidroxilo secundario en forma de éter bencílico. En primer lugar, se sintetizaron dos compuestos monosililados (con dos grupos protectores distintos) en forma racémica para poder usarlos en la puesta a punto de un procedimiento de determinación de resultados. Después, se procedió a llevar a cabo reacciones de monosililación enantioselectiva catalizada por BTM (una isotiourea quiral) en distintas condiciones. Finalmente, se estudió el rendimiento y el exceso enantiomérico de dichas reacciones por RMN y HPLC quiral respectivamente.

Abstract

These days, the search for new renewable energy sources to avoid harming the environment has increased the biodiesel use as an alternative to common diesel, derived from fossil sources. Its production entails obtaining large amounts of glycerol, inducing a surplus in the market. To revalue all this product, obtaining of high-value chiral molecules is being investigated, for example, through enantioselective desymmetrization. This kind of reactions can be carried out catalytically to increase the sustainability of the process. Asymmetric organocatalysis is a developing field as an alternative to the use of metals or enzymes.

One of the possible lines of desymmetrization is the formation of a silyl ether in one of the primary hydroxyl groups of glycerol with the intervention of a chiral catalyst. This breaks the symmetry of the molecule and produces a chiral center from the glycerol structure. In addition, silyl ether is a common protecting group for hydroxyl groups, stable in some conditions but easily reversible in others, so that it can be used as a chiral intermediate and then transformed into other higher-valuable compounds.

The object of this work is the study of the catalyzed enantioselective monosilylation of a glycerol derivative protected on the secondary hydroxyl as benzyl ether. Firstly, we synthesized two monosilylated compounds with two different protecting groups in racemic form in order to be able to use them in the development of a results determination procedure. Then, enantioselective monosilylation reactions catalyzed by BTM (a chiral isothiourea) were carried out under different conditions. Eventually, we studied the yield and enantiomeric excess of these reactions using NMR and chiral HPLC respectively.

Abreviaturas
AcOEt: Acetato de etilo.
APT: Attached proton test.
BTM: Benzotetramisol.
CCF: Cromatografía en capa fina.
COSY: Correlation spectroscopy.
DBU: 1,8- Diazabiciclo [5.4.0]undec-7-eno.
DCM: Diclorometano.
DIPEA: iPr_2NEt ; N, N-Diisopropiletilamina.
DMAP: 4-dimetilaminopiridina.
DMF: N,N-dimetilformamida
DMPSCI: Cloruro de Fenildimetsilsililo.
<i>ee</i> : Exceso enantiomérico.
<i>er</i> : Exceso relativo.
HCl: Ácido clorhídrico.
HPLC: Cromatografía liquida de alta eficacia.
HSQC: Heteronuclear single-quantum correlation.
iPrOH: Isopropanol.
IR: Espectroscopia infrarroja.
MAG: Monoacilgliceroles.
MeOH: Metanol.
NEt ₃ : Trietilamina.
NHC: Carbeno N-heterocíclico.
NMI: N-Metilimidazol.
PI: Patrón Interno.
PMP: Pentametilpiridina.
RMN: Resonancia magnética nuclear.
Syngas: Gas de síntesis
TBDMSCl/ TBSCl: Cloruro de terc-Butildimetsilsililo.
TBDPSCI: Cloruro de terc-Butildifenilsililo.
TESCl: Cloruro de Trietilsililo.
TFG: Trabajo fin de grado.
THF: Tetrahidrofurano.

Introducción

El cambio climático es uno de los mayores problemas de nuestros días, debido a sus graves consecuencias ambientales, sociales y económicas. La utilización de fuentes de energía renovables es prioritaria para reducir el calentamiento global disminuyendo las emisiones de gases de efecto invernadero. En este contexto, los biocombustibles se utilizan como sustitutos de los combustibles fósiles porque son biodegradables, mucho más limpios y generan un nivel aceptable de emisiones de CO₂. En particular, el biodiésel destaca como alternativa al diésel común, es menos tóxico, renovable y con un poder calorífico similar, por lo que ha convencido para innovar en este campo y reducir la polución mundial.¹

Según los expertos, el sector de los biocombustibles continuará expandiéndose, pero a un ritmo diferente al que lo ha hecho hasta ahora. Las previsiones indican que el mercado mundial de biodiésel se duplicará, debido principalmente a la rápida expansión de los biocombustibles en Estados Unidos.²

El biodiésel está formado mayoritariamente por ésteres metílicos de ácidos grasos, y se obtiene por transesterificación de los triglicéridos contenidos en las grasas y aceites de origen animal o vegetal mediante catálisis ácida, básica o enzimática.¹ El subproducto de esta reacción de transesterificación es el glicerol, que constituye aproximadamente un 10% de la masa obtenida en el proceso.^{3,4}

El propano-1,2,3-triol o glicerol forma parte de la estructura de todos los triglicéridos, grasas animales, aceites vegetales y aceite crudo. Es totalmente miscible con muchas sustancias como alcohol, etilenglicol, propilenglicol, fenoles... por sus tres grupos hidrofílicos hidroxilo, responsables de su naturaleza higroscópica y solubilidad en agua.³

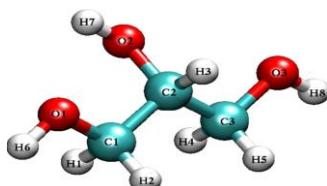


Figura 1: Estructura de glicerol.

Aunque también puede obtenerse a partir de procesos de saponificación, la producción actual de glicerol proviene, mayoritariamente, del subproducto obtenido en la producción de biodiésel. Esta reacción se realiza a partir de materias primas renovables como aceite vegetal, aceite animal o algas, cuyos triglicéridos son ésteres susceptibles de sufrir una transesterificación, preferentemente en presencia de una base y así obtener ésteres de ácidos grasos (biodiésel) y glicerol.⁵

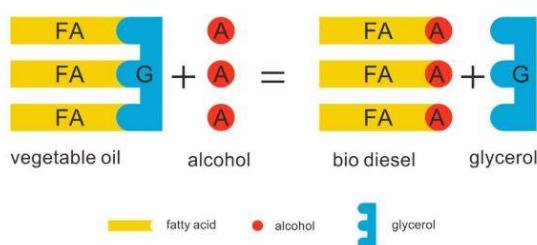


Figura 2: Esquema de transesterificación de aceite vegetal.⁵

Con el paso del tiempo y el aumento exponencial de la producción de biodiésel, la producción del glicerol ha aumentado tanto que ha llegado a ser un problema para las empresas.^{3,6} Deshacerse del exceso es caro, y tanto exceso de producción causa una caída en el precio del mismo, provocando que el proceso pierda rentabilidad.⁷

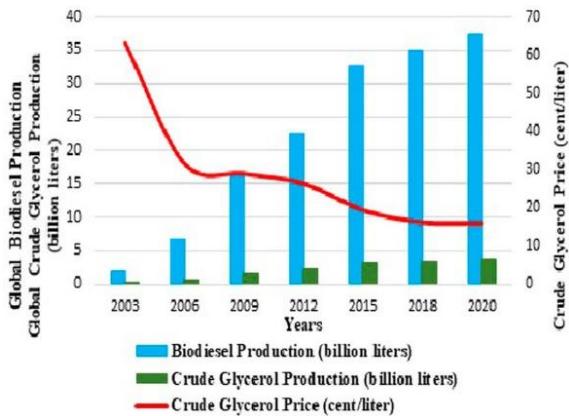


Figura 3: Producción global de glicerol en comparación al precio del crudo de glicerol.⁷

En la actualidad se conocen más de 1500 aplicaciones para el glicerol,⁴ y conforme se avanza en su estudio se le encuentran aplicaciones adicionales. A continuación, se remarcán las más importantes en el mercado. El glicerol es un precursor para la síntesis de otros compuestos orgánicos de mayor valor en el mercado a través de reacciones de oxidación, hidrogenación o deshidratación.⁶ A través de estas transformaciones químicas da lugar a compuestos como acroleína, epiclorhidrina o 1,2-propanodiol entre muchos otros, de gran interés en síntesis.⁸

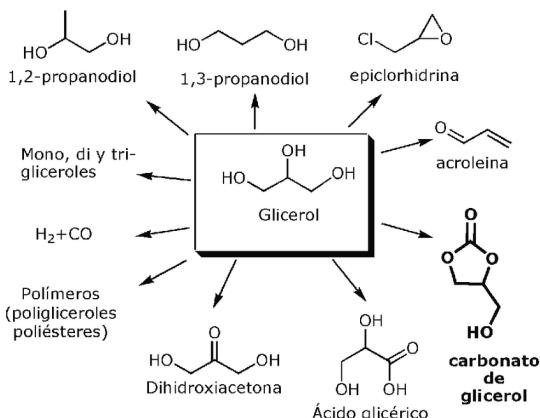


Figura 4: Derivados comunes del glicerol

Por otro lado, el glicerol también se somete a otro tipo de procesos para generar compuestos que sean utilizados como fuentes de energía renovables.⁵

Uno de estos procesos es la **fermentación** del glicerol, con el objetivo de obtener etanol e hidrógeno.^{5,6,8}

La **gasificación** y la **pirólisis** son otros dos métodos comunes de valorización del glicerol, para generar energía por procedimientos alternativos a la combustión del propio glicerol y así producir menos productos contaminantes para la atmósfera.⁶ La **gasificación** consiste en la descomposición térmica del glicerol con aire o vapor de agua para la producción de hidrógeno, CO, CO₂, metano e hidrocarburos ligero (syngas).^{9,10}

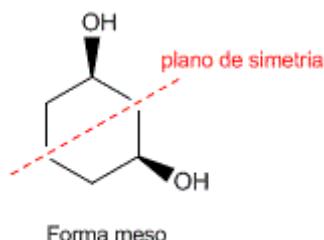
La **pirólisis** del glicerol se centra en la producción de bio-oil. Se trata de la descomposición térmica del glicerol en ausencia de oxígeno, y produce gases (H_2 , CO) y char (residuo seco) como productos concomitantes.^{11,12}

Como vemos, uno de los principales destinos del glicerol es la producción de hidrógeno dada la alta demanda del mismo. Por ello, con este objetivo, se aplican también procesos de **reformado con vapor** en presencia de catalizador.^{13,14}

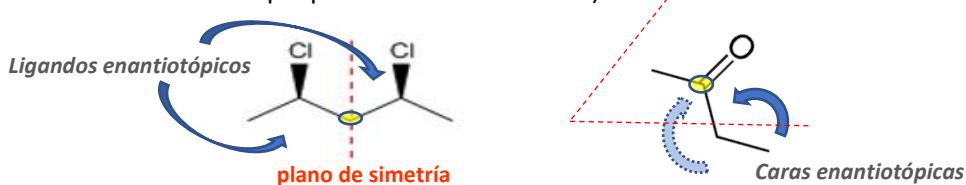
Estos métodos descritos son los más comunes para revalorizar el exceso de glicerol en forma de moléculas más simples, sin embargo, recientemente se han comenzado estudios para la producción enantioselectiva de derivados del glicerol. Esto nos abre la puerta a un mercado no tan desarrollado en el cual el glicerol obtendría un valor añadido mucho mayor, tanto en el campo de química farmacéutica como en el de la química de productos naturales, la agroquímica, etc.

La *desimetrización* es una herramienta muy útil a la hora de producir moléculas complejas enantioméricamente enriquecidas.¹⁵ Esta estrategia se aplica a moléculas quirales que son simétricas, pero cuya simetría se puede alterar. Estas condiciones se dan:

- En las formas meso (moléculas con varios centros estereogénicos pero que no son moléculas quirales porque tienen un plano de simetría)



- En las moléculas con un *centro proquiral* encontramos: moléculas con un centro proquiral tetraédrico y *sustituyentes enantiotópicos* (dos sustituyentes iguales, uno de los cuales se puede modificar por sustitución, por ejemplo) o moléculas con un centro proquiral plano y *caras enantiotópicas* (por ejemplo, cetonas o alquenos con dos cadenas distintas que pueden dar una adición).



La *desimetrización* consiste en eliminar elementos de simetría utilizando una reacción de adición o sustitución en algún punto de la molécula para obtener preferentemente un enantiómero sobre el otro. Estrictamente hablando, las *desimetrizaciones* son síntesis asimétricas que utilizan reactivos o catalizadores quirales.

Otro método para obtener enantiómeros puros es la *resolución enantioselectiva*. Este método no parte de moléculas quirales, sino de moléculas que poseen un elemento estereogénico (por ejemplo, un átomo), pero que se presentan como un racemato, es decir, una mezcla equimolecular de ambos enantiómeros. El factor determinante de la eficacia de una resolución es la velocidad de reacción de cada uno de los enantiómeros con el agente de resolución quiral (reactivo, catalizador).

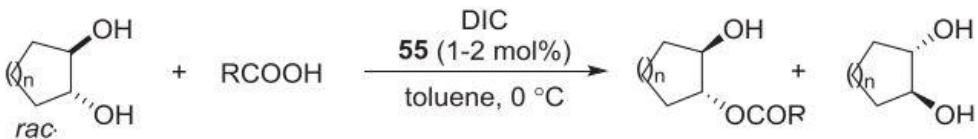


Figura 5: Resolución de diol con dos centros estereogénicos.^{16*}

El glicerol es sintéticamente una molécula interesante, pero obtenerlo enantioméricamente puro es un reto dados sus tres grupos hidroxilo que lo convierten en una molécula altamente funcionalizada a la cual es complicado darle selectividad entre los hidroxilos primarios. Además, pueden darse reacciones laterales que conduzcan a la obtención de productos di y trifuncionalizados en cantidades significativas.¹⁷

Efectivamente, las síntesis enantioselectivas que parten del glicerol como tal no abundan por su falta de eficacia. Varios intentos de desimetritzación se basan en la mecánica del uso de auxiliares quirales. Por ejemplo, encontramos el uso de derivados de la canforsulfonamida para la producción de fármacos. La (1*R*) -(-)-10-canforsulfonamida y algún derivado de esa amida se han usado como auxiliares quirales en la producción de propanolol y naftopidil a través de la formación de un acetal con un hidroxilo primario y el secundario del glicerol. Un procedimiento similar se sigue para obtener también (*R*)-(-)-carnitina de forma eficaz.¹⁸

Una alternativa al uso de auxiliares quirales es la desimetritzación que utiliza catalizadores quirales, entrando así en el terreno de la catálisis asimétrica, donde, al usar cantidades subestequiométricas de agente quiral, hacemos el proceso más sostenible. Tradicionalmente, las desimetritzaciones por medio de catalizadores quirales utilizaban reacciones enzimáticas.

Así, la catálisis enzimática ha sido una de las mejores formas para desimetritzar y/o resolver el glicerol. Por ejemplo la *Candida antártica* es una enzima de tipo lipasa muy útil en la **desimetritzación por formación de monoacilgliceroles (MAG)**.¹⁹

Sin embargo, la resolución enzimática de solketal (1,2-isopropilidenglicerol) es la ruta más usada. Este proceso consiste en múltiples acilaciones y desprotecciones consecutivas para obtener un enantiómero puro. Estas resoluciones se llevan a cabo con enzimas del tipo lipasa como *Pseudomonas fluorescens* o *Candida rugosa*.^{20,21}

Además de los procesos enzimáticos, el gran desarrollo de la organocatálisis en las dos últimas décadas ha incrementado la cantidad de trabajos que usan organocatalizadores en resoluciones y en reacciones de desimetritzación, con buenos resultados.¹⁵ Sin embargo, en el caso del glicerol, solo hay descrito un único trabajo de desimetritzación mediante una sililación utilizando como catalizador un derivado de N-metilimidazol.²²

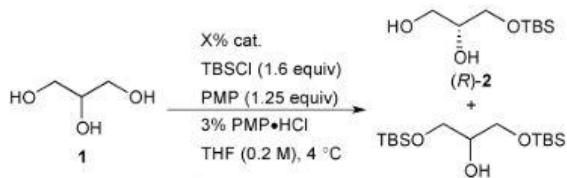


Figura 6: Desimetritzación de glicerol mediante sililación enantioselectiva.²²

*DIC = Carbodiimida; 55 = Catalizador Quiral.

En este trabajo se logra la desimetrización del glicerol a través de una silitación enantioselectiva, consiguiendo rendimientos buenos al usar un 20% de catalizador. Además, el uso de derivados de NMI como catalizadores quirales permite, bajo ciertas condiciones, un ee muy alto.²²

Como queda visto en esta introducción, el glicerol es un producto de partida complicado de usar en la formación de compuestos enantioméricamente puros, por lo que no es de extrañar que no sean muchos los procesos de *desimetrización y resolución* descritos directamente sobre el glicerol. Sin embargo, si se protege su hidroxilo secundario, el glicerol se comporta como un 1,3-diol, siendo este mucho más fácil de usar (más soluble en disolventes orgánicos, sin posibilidad de reaccionar por tres sitios) y habiendo bastantes estrategias que se pueden aplicar, concretamente utilizando la organocatálisis como herramienta. Esa va a ser la estrategia que se utilice en este trabajo para intentar desimetizar el glicerol.

Antecedentes

La primera gran recopilación de desimetrizaciones enantioselectivas data de 1999, desde entonces se han realizado muchos trabajos centrados en la búsqueda de un buen catalizador y sustrato.¹⁵

La *desimetrización* de compuestos quirales o formas *meso* usando la organocatálisis enantioselectiva ha sido una poderosa estrategia para la construcción de moléculas complejas enantioméricamente enriquecidas, en muchas ocasiones con altas selectividades. Los organocatalizadores pueden clasificarse en función de su modo de activación del sustrato: *Interacción a través de enlaces covalentes e interacción a través de enlaces no covalentes*.

El sustrato más estudiado de este tipo de resoluciones son sin duda los 1,2-dioles, que suelen dar lugar a transformaciones eficientes dada la cercanía entre hidroxilos.¹⁵ Varios ácidos y bases de Lewis quirales han dado lugar a eficaces reacciones de en la desimetrización de 1,2-dioles,¹⁶ sin embargo, los 1,3-dioles continúan siendo un desafío por la distancia entre el centro proestereogénico y los grupos hidroxilos. A pesar de los múltiples trabajos desarrollados con este tipo de sustrato, se necesitan nuevas estrategias para una desimetrización enantioselectiva efectiva y eficiente de 1,3-dioles.²³

Las reacciones de *desimetrización* más típicas que sufren los dioles simétricos (habitualmente formas *meso*) son las acilaciones, silitaciones y oxidaciones, quedando en un segundo plano las fosforilaciones y las sulfonilaciones.¹⁵ Nos vamos a centrar en los dos grupos importantes de reacciones de desimetrización por sustitución de uno de los grupos -OH, esto es acilaciones y silitaciones.

1. Acilaciones

Los primeros intentos de *desimetrización* enantioselectiva de dioles fueron vía acilación. Son las reacciones que más atención han recibido, contando con una gran cantidad de estudios en los últimos 15 años.²⁴ Hay muchos organocatalizadores conocidos para las acilaciones enantioselectivas; dividiéndose en varios grupos: derivados quirales de DMAP; isotioureas y derivados; *N*-alquilimidazoles; amidinas; fosfinas y NHC.²⁴ Aunque se han conseguido algunos resultados excelentes, también presentan inconvenientes. Uno de los grandes problemas es que las mayores enantioselectividades requieren un alto exceso de reactivo (Ac_2O , RCOOCl ...) lo que resulta en la formación de una cantidad considerable de la formación del diéster (producto

difuncionalizado y simétrico, por tanto, aquiral). Otro problema es que se ha observado una transferencia del grupo acilo entre los hidroxilos del diol, esto conlleva una pérdida de *ee* con el tiempo. Este proceso se apreciaba en los 1,2-dioles mucho más que en los 1,3-dioles. Sin embargo, los 1,3-dioles tienen un peor rendimiento en cualquier reacción realizada por su mayor distancia entre grupos y el incremento de grados de libertad.¹⁵

Un grupo de organocatalizadores muy empleado en la desimetrización de dioles es el grupo de los derivados de DMAP. Estas acilaciones han demostrado un moderado rendimiento y una *ee* variada, dependiendo del catalizador usado.^{15,25}

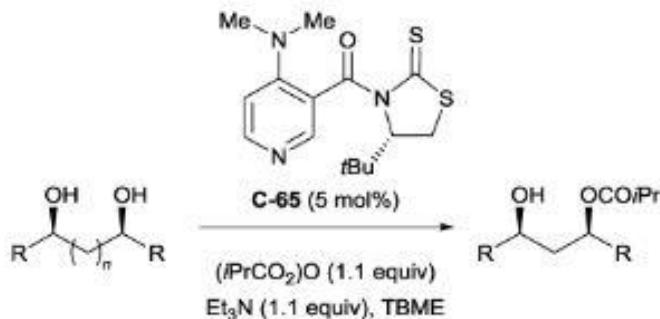


Figura 7: Ejemplo de acilación con derivado quiral de DMAP.

Este tipo de catalizadores son efectivos en la acilación de alcoholes dada su alta nucleofilia. El mecanismo es de doble ataque nucleófilo. En primer lugar, la DMAP activa el resto acilo del reactivo por reacción con su nitrógeno nucleófilo. A continuación, el diol, a través de uno de sus hidroxilos, ataca nuevamente al carbonilo haciendo que la DMAP actúe de grupo saliente y quedando protonada. Es muy importante la presencia de una base en estas reacciones para regenerar el catalizador, la DIPEA y NEt₃ son las más usadas.²⁶

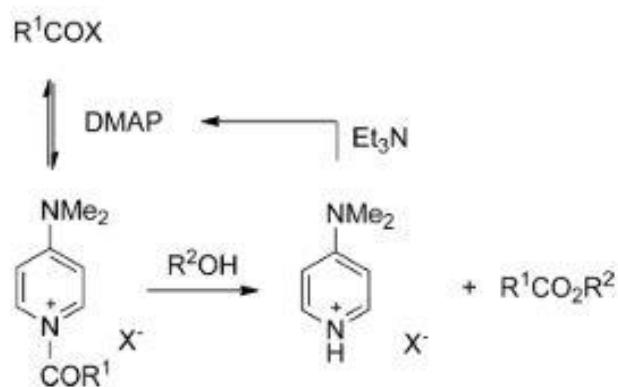


Figura 8: Mecanismo de activación y regeneración del catalizador DMAP.

Otro grupo de organocatalizadores son los que incorporan en su estructura una unidad de *N*-metilimidazol, muchos de los cuales son pequeños péptidos que incorporan histidina. Estos catalizadores han probado su eficacia en fosforilaciones, acilaciones y sulfonaciones, siendo más efectivos al usar tolueno como disolvente.²⁶ Siguen un mecanismo similar al descrito en el punto anterior, ya que el *N*-metilimidazol funciona como un organocatalizador nucleófilo que actúa formando un intermedio activado por interacción covalente, realizando el primer ataque nucleófilo por el nitrógeno básico del heterociclo.

Las isotioureas son otro de los grupos de organocatalizadores comunes en reacciones de transferencia de acilos por formación de un intermedio covalente.²⁶ Estos compuestos son usados como una buena base de Lewis accesible y reconocida para resoluciones y desimetrizaciones no solo en reacciones de acilación,²⁷ sino también en reacciones de silylación y pericíclicas.²⁸ Una de las isotioureas quirales más utilizadas es el BTM y su posterior mejora, el hiper-BTM, el cual da un mayor rendimiento, *ee* y menor tiempo de reacción en la mayoría de acilaciones.¹⁵

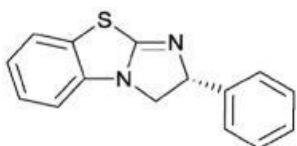


Figura 9: BTM estructura

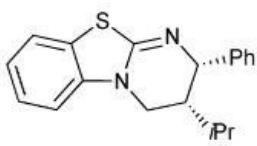


Figura 10: Hiper-BTM estructura

Por último, otro de los catalizadores con más uso en desimetrización enantioselectiva mediante acilación son los carbenos-*N*-heterocíclicos (NHC). Los NHC son los que dan los mejores resultados en la mono-acilación de 1,2-dioles. Sin embargo la acilación de 1,3-dioles resulta más difícil y mucho menos explorada.²⁶ Los NHC se generan *in situ* a partir de las correspondientes sales de azolio, y en las reacciones de acilación se comportan como organocatalizadores que activan mediante la formación de intermedios covalentes. En particular interviene en un interesante proceso de activación con aldehídos. La activación comienza con la generación del carbeno, lo cual se consigue normalmente desprotonando la sal de diazolio con NEt₃. A continuación, se produce la adición del carbeno a un aldehído seguido de una redox interna, externa o una eliminación dependiendo del aldehído de partida, generando así un intermedio acilo activado. Por último, el diol ataca por un hidroxilo al aldehído para liberar el carbeno y que continúe el ciclo catalítico, dejando el diol monofuncionalizado. La presencia de algunos aditivos, como el ácido benzoico, permiten fijar conformaciones mediante la formación de enlaces de hidrógeno.^{26,29}

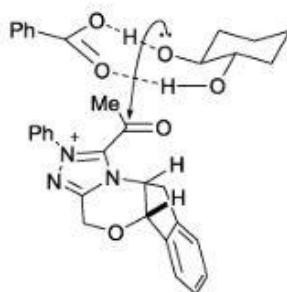


Figura 11: Estado de transición en la acilación con NHC en presencia de aditivos.

Saliendo un poco de estos organocatalizadores del tipo base de Lewis que se encuentran en la mayoría de los trabajos comentados de desimetrización enantioselectiva de dioles, encontramos otras variantes interesantes como el uso de catalizadores heterocíclicos del ácido borónico, que activan al diol formando con él un espiroboronato quiral cíclico que permite la reacción enantioselectiva con el electrófilo. Este catalizador de boro se aplicó en algún trabajo a la monofuncionalización de 1,3-dioles, en acilaciones y alquilaciones enantioselectivas, dando altos rendimientos y enantioselectividades en la mono-O-funcionalización.³⁰

2. Sililaciones

Aunque los sililéteres han sido sin duda uno de los grupos protectores de hidroxilos más usados en las últimas décadas, sólo recientemente se ha apreciado su uso en resoluciones y desimetrizaciones. Las reacciones de desimetrización enantioselectiva mediante sililación no han recibido tanta atención como las acilaciones. Sin embargo, la sililación brinda a los compuestos una protección a largo plazo y otras ventajas interesantes.^{31,32}

La monosililación enantioselectiva de dioles por reacción con cloruro de *terc*-butildimetilsililo (TBDMS/TBS) catalizada por derivados quirales de *N*-metilimidazol, da buenos resultados en conversión y selectividad.^{15,22,26} La aplicación del NMI a la desimetrización de 1,3-dioles en todos los casos han dado un rendimiento menor que con 1,2-dioles,²⁶ usando distintos clorosilanos como TBDMSCl, TESCl y DMPSCI.³³

El catalizador desarrollado por Hoveyda y Snapper basado en un aminoácido con un resto *N*-metilimidazol ha demostrado ser eficaz para desimetizar 1,2- y 1,3-dioles, cílicos y de cadena abierta, aunque requiere altas cargas de catalizador y largos tiempos de reacción.³⁴ El mecanismo de esta reacción es similar al visto en las acilaciones, un doble ataque nucleófilo, primero del *N*-metilimidazol y luego del grupo hidroxilo. En este caso se propone el estado de transición siguiente (**Figura 12**) donde el catalizador activa al reactivo TBDMSCl, formando un intermedio pentavalente de silicio que es luego atacado por el hidroxilo del diol. En este caso hay además un enlace de hidrógeno que fija una conformación en el estado de transición.^{26,33}

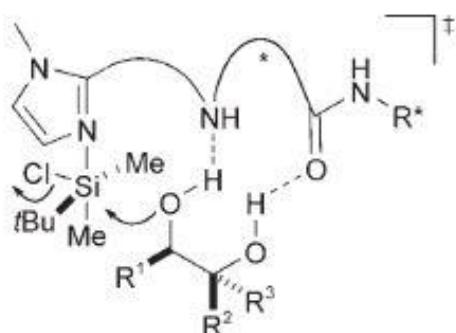


Figura 12: Mecanismo de sililación.

En la aplicación de este mecanismo propuesto a los 1,3-dioles, otros trabajos sugieren que la activación del silano y la coordinación con el diol la podrían realizar dos moléculas de imidazol por separado, siendo necesario una mayor cantidad de catalizador o bien el uso de un cocatalizador no quiral que reduzca la carga de organocatalizador y reduzca los tiempos de reacción.^{31,35}

Otro de los tipos de organocatalizadores derivados de NMI que han logrado transferir diferentes grupos sililo a los sustratos (dioles) con un rendimiento y selectividad considerables, son catalizadores bifuncionales que se coordinan tanto al diol como al catalizador aunque teniendo la desventaja de largos tiempos de reacción.^{15,32} La reacción de sililación de dioles se realiza en presencia de una base para completar el ciclo catalítico, normalmente DIPEA.^{26,33}

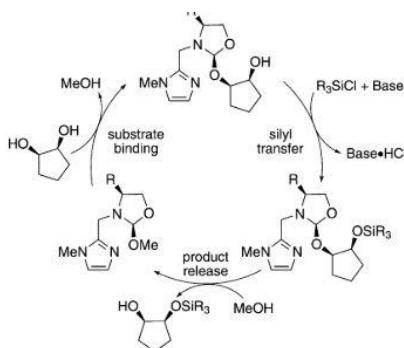


Figura 13: Ciclo de silylación con derivado de imidazol.

Más recientemente, se han empleado isoftioureas como organocatalizadores en resoluciones de alcoholes secundarios, aunque este procedimiento no se ha aplicado a dioles.^{32,34} Se han empleado isoftioureas cíclicas ya utilizadas en procesos de acilación, como BTM. La isoftiourea actúa como un catalizador nucleófilo que activa al clorosilano. Se han conseguido buenos resultados en alcoholes cíclicos, pero los alcoholes acíclicos reaccionan con mucha menos selectividad,³⁶ corroborando la dificultad asociada a este tipo de procesos.

Como hemos visto en este repaso de reacciones de obtención de productos enantioméricamente puros partiendo de dioles, las reacciones de desimetrización por silylación en 1,3-dioles no han sido muy exploradas, a pesar de lo interesante que resulta utilizar un grupo protector para desimetizar un derivado de glicerol y, al mismo tiempo, obtenerlo protegido de forma ortogonal de modo que permita su posterior transformación en otros productos de interés. Es en esto en lo que se basará este TFG, en el cual ensayaremos la desimetrización por silylación de un derivado de glicerol protegido en el hidroxilo secundario, probando TBDMSCl y TBDPSCl como reactivos para la silylación.

Objetivos

La finalidad de este TFG era comenzar un estudio de la *desimetrización enantioselectiva* de un derivado del glicerol a través de reacciones de silylación. Para llevarlo a cabo se planeó el uso de una isoftiourea quirial como organocatalizador.

Por estudios previos del grupo de trabajo se había comprobado que la formación del éter bencílico es una buena protección para el hidroxilo secundario del glicerol. Este éter es fácil de sintetizar y retirar cuando sea necesario, además se espera que sea estable a las condiciones de reacción. Para las silylaciones se usarán como reactivos TBDMSCl y TBDPSCl, este último tiene un mayor impedimento estérico y podría influir en la selectividad de las reacciones.

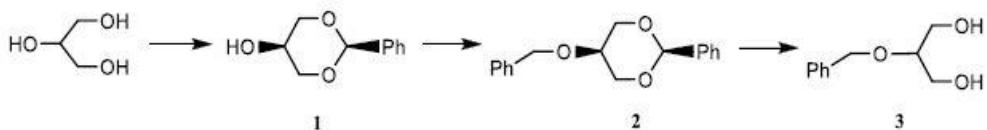
Estos son los objetivos específicos para lograr el objetivo principal:

1. Obtención de *5-(benciloxi)-2-fenil-1,3-dioxano* a partir de glicerol.
2. Síntesis del monosililéter derivado del glicerol protegido y caracterización. Esta silylación se llevará a cabo con ambos clorosilanos, TBDMSCl y TBDPSCl.
3. Puesta a punto de un método analítico para resolver los enantiómeros del racemato a través de HPLC.
4. Realizar monosilylación de forma enantioselectiva a partir del derivado de glicerol protegido en el hidroxilo secundario, utilizando un método de síntesis asimétrica con el organocatalizador quirial.
5. Estudio de los rendimientos y de los excesos enantioméricos obtenidos en distintas condiciones de reacción.

Resultados y discusión

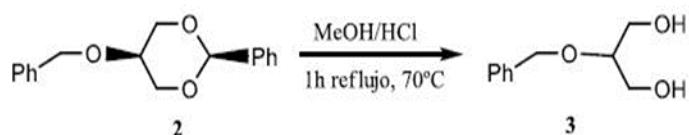
1. Síntesis del derivado de glicerol protegido en el -OH secundario.

El método a seguir es una secuencia de 3 reacciones partiendo del glicerol para llegar al derivado protegido en el alcohol secundario a través de la formación de un éter bencílico. Este derivado se comporta como un 1,3- diol el cual trataremos de desimetrizar más adelante.



Esta secuencia protege en primer lugar los hidroxilos primarios en forma de acetal para seguidamente proteger el hidroxilo secundario selectivamente en forma de éter bencílico. El grupo de trabajo disponía del compuesto 2 obtenido en trabajos previos, por ello partiremos del mismo llevando a cabo la apertura del acetal para la obtención del derivado de glicerol con el cual se procederá al resto de reacciones.

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



Para la apertura del acetal se lleva a cabo a través de una hidrolisis ácida. Se introducen en un mismo matraz 405 mg de acetal de partida (2), 10 ml de MeOH y 1,5 ml de HCl en disolución acuosa. Esta mezcla se agita y se mantiene a reflujo durante 1,5h a 70º. El avance de la reacción se controla por CCF (*Hexano/AcOEt 1:1*) hasta que desaparece el producto de partida. Aunque los productos absorben en el UV, es mejor revelarlos con ácido fosfomolibdico para verlos mejor.

El bruto de reacción se evapora en el rotavapor arrastrando si es necesario el exceso de H₂O con la adición de MeOH y llevándolo nuevamente al rotavapor, repitiendo el proceso las veces necesarias para eliminar el agua. Una vez concentrado, en el bruto de reacción se aprecia por CCF que queda algo de producto de partida (2) sin reaccionar y se aprecia la presencia de benzoaldehído.

Por ello, se purifica el bruto de la reacción a través de columna cromatográfica en sílica gel. Se realiza un gradiente comenzando con hexano/AcOEt (1:1) y posteriormente aumentamos la polaridad a hexano/AcOEt (1:2), logrando así una buena separación de nuestro producto, el 2-*benciloxipropano-1,3-diol* (3) como un aceite incoloro. El rendimiento de producto aislado fue del 90%. El producto (3) se caracterizó por ¹H-RMN y APT usando acetona-*d*6 como disolvente, así como por espectroscopía IR.

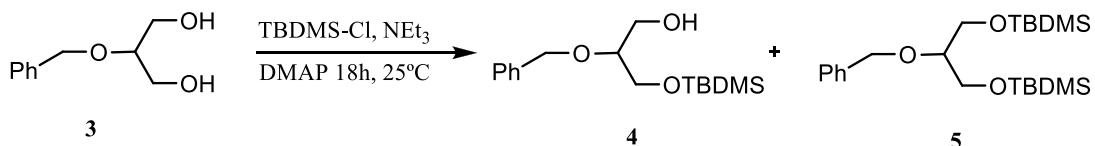
2. Sililación del derivado de glicerol.

A continuación, describimos los procesos de sililación no enantioselectiva aplicados al diol **3** sintetizado previamente. Estos procesos nos permitirán obtener los derivados monosililados del diol **3** en forma racémica, que nos servirán de patrones para la determinación de resultados de las reacciones organocatalizadas.

La reacción de sililación es un método habitual de protección de grupos hidroxilo.³⁷ La forma tradicional de transformar los alcoholes en sus *terc*-butildimetilsilil éteres es la reacción con TBDMSCl e imidazol en DMF,³⁸ disolvente que a la vez cataliza la reacción activando al reactivo sililado. Sin embargo, cuando hay varios alcoholes en la molécula, el porcentaje de disilicación es alto, lo cual se une a los problemas de purificación derivados del uso de DMF. Para evitarlo, recurrimos al método que utiliza TBDMSCl, DMAP, Et₃N y que permite usar disolventes diferentes a la DMF, puesto que el catalizador que activa al reactivo es la DMAP.³⁹ Por otra parte, estas reacciones de sililación suelen requerir tiempos de reacción largos y no dan rendimientos demasiado altos. Para acortar los tiempos de reacción se utiliza la combinación TBDMSCl, I₂, *N*-metilimidazol, en la que la presencia de yodo incrementa significativamente la velocidad de reacción, posiblemente desplazando el equilibrio hacia la formación de un intermedio activo con el N-metilimidazol por formación del anión I₂Cl⁻, menos nucleófilo que el anión cloruro.⁴⁰ Este último método ha sido ensayado con éxito en reacciones de transformación de alcoholes en sus respectivos *terc*-butildifenilsilil éteres (TBDPS-OR), más impedidos estéricamente.

2.1. Sililación no enantioselectiva con TBDMSCl: Síntesis de 2-benciloxi-3-terc-butildimetilsiloxi-1-propanol (4**)**

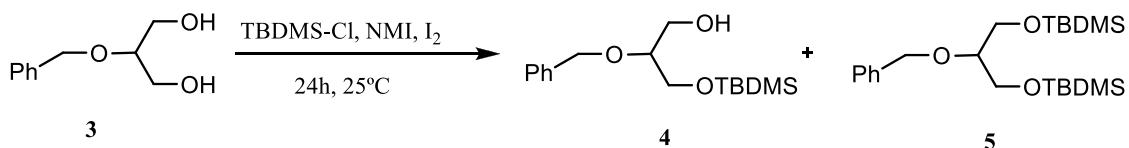
• Método A



Esta reacción se lleva a cabo con DMAP como catalizador y en atmósfera inerte de argón. El NEt_3 es la base usada para recuperar el catalizador. Al compuesto **3** (1 eq), se le añade el TBDMSCI (1,1 eq) en CH_2Cl_2 (2-3 ml), se añade la base en exceso (NEt_3 , 1,2 eq) y el DMAP en cantidades catalíticas (4 %). La reacción se mantiene agitando durante 24 h y es controlada por CCF (*hexano/éter 1:1*). Se identificaron distintas manchas que corresponderían al producto buscado monofuncionalizado (**4**), al producto difuncionalizado (**5**) y a parte del reactivo sin reaccionar (**3**). El análisis por ^1H -RMN confirma la presencia de los tres compuestos en el bruto de reacción.

A continuación, se introduce el bruto en una columna de sílica gel para aislar el producto monofuncionalizado (**4**). Comenzamos con una mezcla de hexano/éter (8:2) con la que tratamos de aislar el compuesto **5**, que es muy polar y corre prácticamente con el frente, es muy complicado aislarlo completamente puro. Seguidamente, cambiamos a hexano/éter (1:1) con la cual aislamos el compuesto **4**. Tras evaporar las fracciones correspondientes en el rotavapor, el producto **4** resulta ser un aceite incoloro el cual pasa a sólido al guardarlo en nevera. El rendimiento obtenido para el compuesto **4** siguiendo este método es del 25%. El rendimiento del producto **5** no se pudo determinar porque no se pudo aislar puro en su totalidad.

• Método B



Se trabaja en atmósfera inerte de argón con *N*-metilimidazol, el cual actúa de catalizador y de base al mismo tiempo. Al compuesto **3** (66 mg), se le añade el TBDMSCl (1,1 eq) en CH₂Cl₂ (2-3 ml), se añade el *N*-metilimidazol (3 eq, 70 µL) en exceso y el I₂ en exceso también (2 eq).

La reacción se mantiene agitando y se sigue por CCF (*hexano/éter 1:1*) cada cierto tiempo, tras tratar previamente las alícuotas con tiosulfato de sodio para reducir el yodo y que nos deje observar las señales. Identificamos las mismas manchas que en el apartado anterior, lo cual indica que se ha producido reacción en el mismo sentido.

Aunque la aceleración teórica producida por el yodo debería haber completado el proceso en tiempos cortos (en el artículo los alcoholes primarios se sililan en tiempos muy cortos, de 15 min en algunos casos), en nuestro caso la reacción iba muy lenta. Al cabo de 24 h de reacción se trató el bruto de reacción por decantación con CH₂Cl₂ y agua destilada. Se trató la reacción con 1 ml de disolución de tiosulfato de sodio. Agitamos de manera que se reduce el yodo de la reacción y nuestro producto queda en la fracción orgánica, que se recoge y se seca con sulfato de magnesio para llevarla a columna. Se procedió entonces a la separación de los productos de la reacción por columna de sílica gel en gradiente, de forma similar a lo descrito en el **método A**.

El rendimiento en producto monofuncionalizado (**4**) fue del 28%, un rendimiento muy similar al del método anterior. Por ello no podemos afirmar que la adición de yodo aumente realmente la eficacia de la reacción de monosililación. La recomendación es usar prioritariamente el método anterior (**A**) ya que este método (**B**) requiere el uso de tiosulfato de sodio para hacer las CCF y la columna correctamente, necesitando más pasos para un rendimiento similar.

El compuesto monofuncionalizado (**4**) se caracterizó por espectroscopía IR y de RMN.

- En el espectro IR se observa la banda característica de tensión del grupo -OH a 3438 cm⁻¹.
- En el espectro de ¹H-RMN se revela la presencia del producto monosililado (**4**) al verse la señal correspondiente a los 5H aromáticos entre 7.2-7.5 ppm, la señal alrededor de 4.75 ppm correspondiente a los dos dobletes de los protones bencílicos, los cuales son diastereotópicos. También vemos el singlete alrededor de 0.9 ppm correspondiente a los 9H del grupo ^tBu y a su lado, cerca de 0.1 ppm la señal de los 6H de los grupos metilo cuyas integraciones respecto a los protones bencílicos confirman que estamos ante el derivado monosililado.

El espectro de APT confirma también la hipótesis de que estamos ante el producto monofuncionalizado (**4**) dando el número de señales de carbono correspondientes a la molécula no simétrica (ver anexo, sección ‘Colección espectros ¹H-RMN y ¹³C-RMN’, compuesto 4).

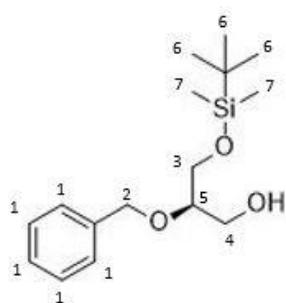


Figura 14: Compuesto 4.

Las señales correspondientes al fragmento de glicerol aparecen en entre 3,5 y 3,8 ppm y son más complejas. Para la caracterización completa del compuesto se realizaron también estudios de RMN bidimensionales, que nos permitieron asignar inequívocamente las señales de cada núcleo en RMN. Por un lado, usamos la técnica de HSQC, con la que correlacionamos los espectros de ^1H - ^{13}C . Se representa el espectro de H en la horizontal y el espectro de C en la vertical, de esta manera se ven los picos de -CH- y -CH₃ hacia abajo (rojo) y los CH₂ y C(cuaternarios) hacia arriba (azul).

Previamente, por cálculo de los desplazamientos, en el APT se pudo ver cuál es el CH₂ unido al OH libre y cual el del silitéter. Luego, por HSQC podemos ver qué señales de H se corresponden con cada uno de los CH₂. A su lado, alrededor de 3.5 ppm aparece una señal que integra por 1H correspondiente al -CH- del éter bencílico (Señal 5 en **Figura 14**). Gracias a las predicciones y los espectros de HSQC se correlacionaron las señales de los carbonos e hidrógenos con sus correspondientes señales. (ver anexo, sección ‘Colección espectros ^1H -RMN y ^{13}C -RMN’, compuesto 4)

Del mismo modo se llevó a cabo el estudio COSY para experimentos bidimensionales homonucleares (^1H - ^1H). El objetivo es identificar correlaciones cruzadas entre señales que corresponden a protones acoplados escalarmente (fuera de la diagonal), es decir, conexiones ^1H - ^1H geminales (^2J) y vecinales (^3J) de forma que se obtenga un espectro de correlación COSY-2D homonuclear. En el cual la interacción más llamativa a ver es entre los H del glicerol (señales 3,4,5) lo que indica que esas señales están mezcladas. El resto de señales se encuentran en la diagonal, lo cual solo indica que son el mismo hidrógeno.

	CH₂ (2), Diastereotípicos	CH₂ (3+4)	CH₂ (3+4)	CH (5)	CH₃ (6)	CH₃ (7)
δ H	4,70/4.61	3,75*/3,69*	3,75*/3,69*	3,58*	0,89	0,06
δ C	72,36	63,35	62,99	79,52	26,00	5,35

*Centro de multiplete

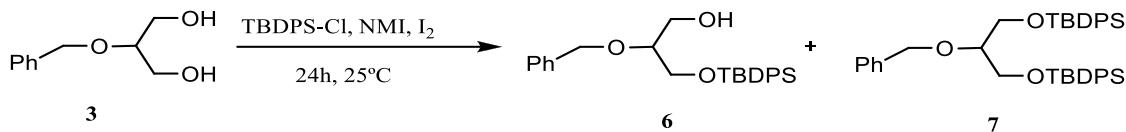
Afortunadamente logramos aislar la suficiente cantidad de **compuesto 5**, difuncionalizado y simétrico, le aplicamos la misma metodología para obtener los espectros de RMN 2D y el IR.

- En el espectro IR lo más interesante es apreciar que desaparece la banda en torno a 3400 cm⁻¹ correspondiente a la tensión del grupo -OH, lo cual indica que estamos ante el compuesto 5, sin hidroxilos.
- El espectro de ^1H -RMN nos da más información y confirma que logramos aislar el compuesto 5. Su espectro es similar al del compuesto 4, pero más simplificado por la simetría. La señal correspondiente a los 2H bencílicos es un singlete en 4.7 ppm. Los H del glicerol salen en dos señales, un multiplete de 4H de los dos CH₂ iguales y otro multiplete correspondiente al CH (ver anexo, sección ‘Colección espectros ^1H -RMN y ^{13}C -RMN’, compuesto 5).

2.2. Sililación no enantioselectiva con TBDPSCl: Síntesis de 2-benciloxy-3-*tert*-butildifenilsilox1-1-propanol (6).

En este apartado se describe la sililación no enantioselectiva con el grupo protector TBDPS, más voluminoso, por lo que solo utilizaremos el **método B** (TBDMSCl, I₂, N-metilimidazol). Además, se procedió a hacer otro ensayo añadiendo TBDPSCl en exceso.

De esta manera se quería probar si el exceso de reactivo llevaba la reacción a una producción casi completa del compuesto disililado **7** o, en cambio, aumentaba el rendimiento a la producción del compuesto **6**.



La metodología es análoga a la descrita para el TBDMS-Cl. Se procede en atmósfera inerte de argón, se añade al compuesto **3** (66 mg) el TBDPSCI (1,1 eq) disuelto en CH₂Cl₂ (2-3 ml), se añade el N-metilimidazol (70 µL) en exceso y el I₂ en exceso también (2 eq). Se mantiene a temperatura ambiente y se controla por CCF (hexano/éter 1:1). Pasadas las 6 h, se apreciaban varias manchas, las correspondientes a los compuestos **6** y **7** y otra del compuesto **3** sin reaccionar, además, dí TBDPSCI sin reaccionar. La capa fina no mostraba evolución de la reacción en el tiempo, por lo que a las 24h se detuvo, se trató con tiosulfato por decantación con CH₂Cl₂ y agua destilada de forma similar que en el método B para el compuesto **4**. La fracción orgánica se llevó para aislar los productos por cromatografía en gradiente comenzando por hexano/éter (7:1) para sacar el compuesto **7** rápidamente y, en este caso, se lograba aislar en su totalidad. Seguidamente se pasaba a hexano/éter (2:1) con el cual retirábamos los excesos de TBDPSCI para finalmente, con hexano/éter (2:8) salía el compuesto monofuncionalizado (**6**) con rapidez. Las fracciones se llevaban al rotavapor para eliminar el disolvente y pesarlos después para conocer su rendimiento. Se obtuvo así un rendimiento en el compuesto monofuncionalizado (**6**) del 36% y en el difuncionalizado **7** del 7%.

Para la segunda prueba, se puso la reacción en las mismas condiciones, y al cabo de 6 h se añadió 1 equivalente más de TBDPSCl con el objeto de saber cómo afectaba a la reacción poner el doble de reactivo. La reacción se dejó 24h en total, y se aislaron los productos por el mismo procedimiento que se acaba de describir. Se llegó a un rendimiento en el compuesto monosililado (**6**) del 42 % y del 37% para el compuesto disililado (**7**).

Estos datos nos hacen ver que la adición de un equivalente extra de TBDPSCI no aumenta excesivamente el rendimiento al compuesto monofuncionalizado que se busca, pero si la cantidad de compuesto difuncionalizado. Podemos concluir que la adición de un equivalente adicional de TBDPSCI no mejora los resultados de la reacción.

Los productos aislados se caracterizaron por IR y RMN de un modo similar al descrito para los compuestos **4** y **5**, combinando los espectros monos y bidimensionales.

El producto **6** tiene un espectro muy similar al del compuesto **4**, aunque la parte aromática es más compleja. Se distinguen principalmente las señales 1 y 2, correspondiendo la señal 1 a los hidrógenos orto de los fenilos del TBDPS, mientras que el resto de aromáticos de estos grupos incrementan mucho la señal 2. A través del espectro COSY se aprecia el acoplamiento entre ellos. Es que en las señales del glicerol ahora se ve una integración de 1H más, correspondiente al OH, lo que va a complicar la identificación de cada señal. A pesar de ellos, en los bidimensionales se aprecia claramente que todos los hidrógenos de los CH₂, tanto los bencílicos como los dos grupos del glicerol, son diastereotópicos y salen separados.(ver anexo, sección ‘Colección espectros ¹H-RMN y ¹³C-RMN’, compuesto 6).

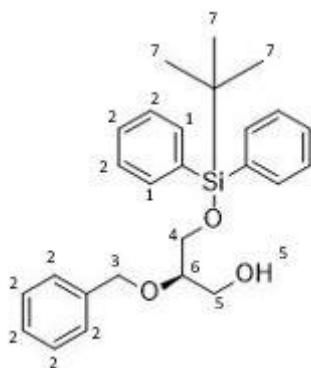


Figura 15: Compuesto 6

Como ya hicimos en el compuesto 4, con el uso de APT, predicciones y espectros bidimensionales (Cosy y HSQC), se pudieron correlacionar las señales de los hidrógenos con las de los carbonos de la molécula.

	<i>CH (1)</i>	<i>CH (2)</i>	<i>CH₂ (3), Diastereotópicos</i>	<i>CH₂(4+5)</i>	<i>CH₂(5+5)</i>	<i>CH(6)</i>	<i>CH₃(7)</i>
δH	7,66*	7,30*	4,62/4,53	3,80*/3,73*	3,80*/3,73*	3,62	1,06
δC	135,75/135,72	129,94/128,59/127,90	72,28	63,70	62,98	79,70	26,96

*Centro de multiplete

3. Separación por HPLC quiral de los racematos.

La resolución directa de enantiómeros por cromatografía HPLC quiral permite obtener ambos enantiómeros del racemato por separado y con elevada pureza óptica. Esta técnica se basa en la presencia de un compuesto quiral dentro de la columna de manera que las interacciones con cada uno de los enantiómeros son distintas, generando diastereoisómeros transitorios que tendrán tiempos de retención diferentes. El objetivo del uso de esta técnica es conocer la enantioselectividad del proceso en las futuras reacciones enantioselectivas.⁴¹

Hoy en día las columnas más utilizadas son las derivadas de polisacáridos derivatizados, por su buena enantioselectividad y propiedades cromatográficas. La inmovilización de los derivados de polisacáridos sobre un soporte de sílice mejora la durabilidad y versatilidad de la columna a la vez que la eficacia de la misma, ya que nos permiten el uso de cualquier combinación de disolventes miscibles como fase móvil.⁴² Seleccionar la columna y eluyente adecuado requiere normalmente de numerosas pruebas de ensayo-error. En este trabajo los ensayos se realizaron con las columnas Chiralpak IA (derivada de amilosa) y Chiralpak IB (derivada de celulosa), ambas con la fase estacionaria inmovilizada covalentemente al soporte de sílice.

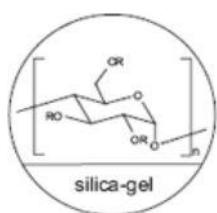


Figura 16:Estructura Chiralpak IA.

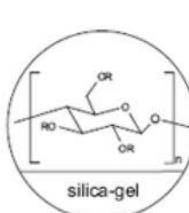
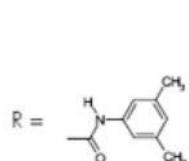


Figura 17: Estructura Chiralpak IB.

Se realizaron varios ensayos con los compuestos **4** y **6** en ambas columnas para saber en qué condiciones la resolución de los enantiómeros era mejor. Se trabajó en todo momento en fase normal con flujo de 1mL/min.

Resoluciones de racematos	Columna	Fase Móvil	Racemato	Tiempos de Retención
1	Chiralpak IB	Hexano/ ⁱ PrOH 95/5	Compuesto 4	5,37;5,55 (muy anchos)
2		Hexano/ ⁱ PrOH 95/5	compuesto 6	Sin separación
3	Chiralpak IA	Hexano/ ⁱ PrOH 95/5	Compuesto 4	5,47;5,95
4		Hexano/ ⁱ PrOH 95/5	compuesto 6	6,21;6,78

La columna *Chiralpak IA* daba una buena separación de ambos enantiómeros y por ello se procedió a continuar exclusivamente con esta. Los espectros se observaban a una longitud de onda $\lambda=215$ nm.

Una vez elegido el método cromatográfico, se inyectaron muestras de los compuestos **3**, **5** y **7** puros en la columna *Chiralpak IA* en esas condiciones, con el objeto de conocer sus tiempos de retención. Esto se hizo para comprobar si el resto de compuestos presentes en los brutos de reacción (el producto de partida **3** y los compuestos difuncionalizados **5** y **7**) iban a interferir en la resolución de los racematos. Como se puede ver en el tabla, estos compuestos no interfieren con los picos de los enantiómeros. Esto quiere decir que es posible introducir directamente en la columna el bruto de las reacciones que estudiemos, para conocer el exceso enantiomérico de las reacciones enantioselectivas. Esto nos permitía ganar tiempo en la determinación de los resultados.

Compuesto	Tiempo de Retención (min)
Compuesto 3- Producto de Partida	21-23
Compuesto 5	Con el frente
Compuesto 7	Con el frente

4. Determinación de los resultados

Antes de pasar a describir las condiciones y los resultados de las reacciones organcatalizadas, se va a describir la forma de conocer los rendimientos y los excesos enantioméricos de las mismas.

4.1. Determinación de la enantioselectividad

A partir del bruto de reacción, se toma aproximadamente 5 mg, se diluyen en 1 mL de diclorometano y se analiza por HPLC quiral, empleando las condiciones cromatográficas que se acaban de comentar, integrando el área de la señal correspondiente a cada enantiómero.

4.2. Determinación del rendimiento

Se llevó a cabo por ¹H-RMN utilizando un patrón interno, el 1,3,5-trimetoxibenceno.

Al estudiar la señal de los hidrógenos bencílicos, se comprueba, como ya hemos dicho, que en los compuestos monosustituidos **4** y **6** aparecían como dos dobletes con acoplamiento geminal (protones diasterotópicos) y en los compuestos **3**, **5** y **7** eran un singlete, como es lógico por su simetría. Al superponer los espectros, tanto en el caso de los derivados de TBDMS como en los de TBDPS, la señal del producto de partida (**3**) quedaba fuera de los dobletes del compuesto monosustituido (**4** o **6**) y la señal del compuesto disustituido **5** o **7** se introducía en uno de los dobletes.

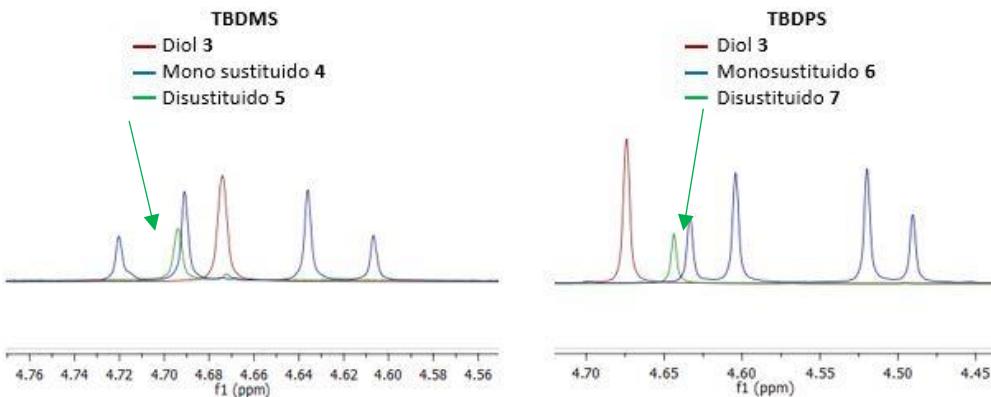


Figura 18: Superposición de las señales de los H Bencílicos por HRMN.

Este hecho nos fue muy útil porque permitía, a partir de la integración en la zona de los protones bencílicos, saber la proporción que había de cada uno en la muestra, datos que eran necesarios para calcular el rendimiento por el método del patrón interno.

El método de uso de patrón interno es sencillo, solo es necesario pesar una cantidad exacta de patrón y de bruto de reacción para hacer con ellos un RMN, y conocer el peso total del bruto de reacción. Con la integración en el espectro de una señal conocida del compuesto cuya masa se quiere calcular (como la señal de los protones de los bencilos que acabamos de comentar) y la integración de la señal del patrón, se conoce la proporción que hay de cada compuesto y fácilmente se pasa a conocer la cantidad con la masa molecular. Seguimos la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Area (integración compuesto)} * \text{nº (hidrogenos del PI)} * (\text{M. molar del compuesto}) * \text{Masa de PI en muestra}}{\text{Area (integración PI)} * \text{nº (hidrogenos del compuesto)} * (\text{M. molar del PI}) * \text{Masa de compuesto en muestra}}$$

Con esta fórmula obtenemos la cantidad, en tanto por 1 en masa, de compuesto que hay en la masa de bruto. Multiplicando por la masa del bruto total, se obtiene la masa total de compuesto que había en la reacción. Con estos datos obteníamos cantidades y rendimientos fácilmente.

5. Reacciones de silylación enantioselectivas.

Como ya hemos comentado la isotiourea quiral BTM daba las opciones más prometedoras. Priorizando en encontrar unas condiciones en las que se produzca un exceso enantiomérico aceptable antes que un rendimiento alto. Por bibliografía y falta de tiempo, fue el único catalizador que probamos.

5.1. Ensayo 1

En esta reacción se decidió probar las condiciones mas comunes con las que se solía usar la isotiourea. Se añade 1 eq de compuesto **3** y 10% de catalizador isotiourea a 3 mL de THF anhidro, seguidamente, se añade 1.1 eq de DIPEA y 1.1 eq de TBDPSCI (empezamos por este reactivo porque al ser más voluminoso es posible que discrimine mejor los dos -OH y lleve a mejores enantioselectividades). Estas condiciones se aprovecharon para comprobar la eficacia del catalizador de manera que se llevó a cabo la reacción en las mismas condiciones sin catalizador.

Ambas reacciones se mantuvieron 24h agitando constantemente a temperatura ambiente y se siguieron por CCF (*Hexano/Éter 1:1*) no observándose ningún avance de nin guna de ellas, por ello se decidió realimentarlas añadiendo otro equivalente de TBDPSCI. Lamentablemente a las 96h la reacción seguía sin producirse. Se certificó que la rección no había ido por HPLC y RMN.

5.2. Ensayo 2

Se intentó comprobar si el *ensayo 1* no funcionó a causa de que la proporción de catalizador era pequeña (un inconveniente de las reacciones organocatalizadas es que normalmente necesitan una cantidad elevada de catalizador) o a causa de que el reactivo TBDPS-Cl es demasiado voluminoso y ralentiza mucho la reacción.

Para ello se pusieron en paralelo dos reacciones, una con TBDMSCl y otra con TBDPSCl, las dos con un 20% de catalizador. Así, se puso en ambas 1 eq de compuesto **3** y 20% de catalizador isotiourea en 3 mL de THF anhidro; seguidamente a las dos se les añaden 2 eq de DIPEA y 2 eq del clorosilano respectivo. Ambas se mantuvieron 24 h agitando a temperatura ambiente y se siguieron por CCF (*Hexano/Éter 1:1*).

El estudio por HPLC y RMN reveló que la reacción con TBDPSCl seguía sin producir cantidades significativas de producto **6** o **7**. Dado que ni añadiendo el doble de catalizador y de grupo protector la reacción funcionaba, se desestimó el uso de TBDPSCl como grupo protector en las reacciones enantioselectivas. En cambio la reacción con TBDMSCl funcionó y condujo a los compuestos **4** y **5** con un rendimiento del 20% en el **4**.

5.3. Ensayo 3

Se llevó a cabo una reacción usando el TBDMSCl como reactivo y un 20% de catalizador, con la diferencia de que en este caso solo se usaba 1 eq de grupo protector y 1 eq de base (DIPEA), para comparar sus resultados con los obtenidos en el ensayo 2. Se dejó agitando a temperatura ambiente y se siguió por CCF (*hexano/éter 1:1*). En 24h se observó un 13% de rendimiento. Con este ensayo se concluye que es rentable usar 2 eq de reactivo sililado con un 20% de catalizador para lograr mejores rendimientos de productos.

5.4. Ensayo 4

En este caso se repitió la reacción 2 con el grupo protector TBDMSCl usando 2 eq del mismo acompañados de un 20% de catalizador (isotiourea BTM) y 2 eq de base DIPEA por cada equivalente de compuesto **3**, cambiando la temperatura de reacción a 0 grados. El objetivo era aumentar el rendimiento hacia el compuesto **4** y reducir la producción del compuesto **5**. Esta reacción se mantuvo durante 48 horas controlada por CCF (*hexano/éter 1:1*) con unos resultados poco esperanzadores ya que el rendimiento al compuesto **4** se había reducido a un 16%, algo menor que el mismo a temperatura ambiente. Al observar que no había un *ee* significativo se descartó estas condiciones ya que era necesario mucho catalizador y no obtenía *ee*.

5.5. Ensayos 5, 6 y 7

En este punto se decidió cambiar la base en busca de mayor rendimiento o mayor selectividad. La DIPEA que habíamos usado hasta ahora se sustituyó por NEt₃, DBU y esponja de protones respectivamente. Se eligieron estas aminas como ejemplos de una amina terciaria clásica pero menos impedida que DIPEA (NEt₃) y otras dos aminas estructuralmente diferentes, que además son más básicas: una base de tipo amidina como la DBU (pKa= 12,5) y una diamina que puede estabilizar un protón por interacción con ambos nitrógenos (pKa=12.1).

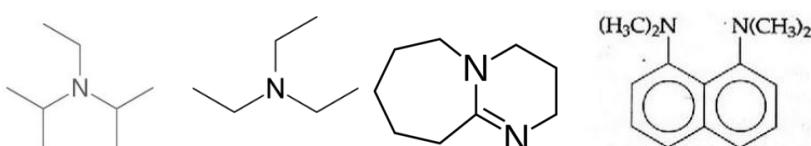


Figura 19: Bases usadas; DIPEA, NEt₃, DBU y esponja de protones.

Las condiciones eran similares a las del ensayo 2: por equivalente de compuesto **3** se le añadía 2 eq de reactivo TBDMSCl y 2 eq de la base correspondiente. Se mantuvieron las tres reacciones 24 horas controladas por CCF (*hexano/éter 1:1*). Las reacciones con NEt₃ y esponja de protones evolucionaron por CCF de forma similar que con DIPEA y se pararon a las 24h, dando lugar a un 19% de monosililado con NEt₃, y 13% con esponja de protones. En la reacción con DBU, al cabo de 1,5 horas se observaba por CCF una producción de compuestos **4** y **5**, inusualmente alta para ese tiempo de reacción, por ello se decidió retirar la mitad para estudio en ese momento y mantener la otra mitad hasta las 24 horas. La primera fracción (1,5h) dio un rendimiento del 70%, siendo esta la reacción más prometedora. La segunda fracción (24h) quedó en un 20% de rendimiento.

Los estudios por RMN confirmaron que la reacción de DBU recogida a la hora y media era la quedaba un mayor rendimiento de reacción en compuesto monosustituido **4** y, además, no producía casi compuesto disustituido **5**. En cuanto a la reacción con DBU que se había dejado 24 horas reducía el rendimiento en compuesto **4** y aumentaba mucho el del compuesto **5**, es decir, con el tiempo continuaba la reacción desde el compuesto monofuncionalizado(**4**) hasta el difuncionalizado (**5**).

Respecto a la enantioselectividad de las reacciones estudiadas, apenas se ha obtenido exceso de un enantiómero sobre otro, los resultados están casi dentro del error experimental de la integración.

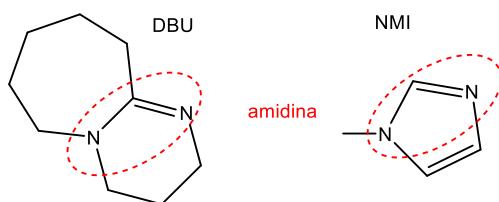
El resumen de los resultados obtenidos se recoge en la siguiente tabla:

Tabla 1: Resultados y condiciones de ensayos enantioselectivos.

N.º Ensayo	Reactivos (eq)	Base (eq)	% catal.	T (°C)	T (h)	mono (%)	di (%)	e.r.
1	TBDPS-Cl (1)	DIPEA (1)	-	25	24h	-	-	-
1	TBDPS-Cl (1)	DIPEA (1)	10	25	24h	-	-	-
2	TBDPS-Cl (2)	DIPEA (2)	20	25	24h	-	-	-
2	TBDMS-Cl (2)	DIPEA (2)	20	25	24h	20	9	52/48
3	TBDMS-Cl (1)	DIPEA (1)	20	25	24h	13	0	-
4	TBDMS-Cl (2)	DIPEA (2)	20	0	28h	16	3	52/48
4	TBDMS-Cl (2)	DIPEA (2)	20	0	48h	16	5	51/49
5	TBDMS-Cl (1)	NEt ₃ (1)	20	25	24h	19	4	54/46
6	TBDMS-Cl (1)	DBU (1)	20	25	1,5h	70	26	51/49
6	TBDMS-Cl (1)	DBU (1)	20	25	24h	20	18	52/48
7	TBDMS-Cl (1)	Esponja (1)	20	25	24h	13	1	53/47

Como puede verse, las reacciones de sililación catalizadas por la isotiourea quiral BTM (Benzotetramisol) no son muy eficaces. En primer lugar, solo van bien cuando trabajamos con un 20% de cat y el doble de reactivo sililado, y solo en el caso de TBDMSCl, porque el reactivo más voluminoso TBDPSCl no reacciona ni siquiera en esas condiciones. El rendimiento del monosililado solo supera el 20% con la base DBU, encontrándose siempre reactivo disililado en la reacción. Y lo más importante, no hay enantioselectividad apreciable en ninguna reacción, ni siquiera bajando la temperatura.

El hecho de que la velocidad de reacción sea mayor cuando utilizamos DBU probablemente sea debido a que la estructura de amidina de esta base permite que la DBU funcione también como catalizador de la reacción, igual que hemos visto que sucede en las reacciones con NMI, puesto que ambas son, además de bases, buenos nucleófilos que pueden activar al reactivo sililado.



Esto puede dar pie a estudios posteriores para ver la utilidad de amidinas quirales en este tipo de desimetrizaciones por silylación.

Parte experimental

Instrumentación

- Para la obtención de los espectros de infrarrojo se ha hecho uso de un espectrofotómetro con transformada de Fourier Nicolet Avatar 360 FT-IR.
- Los espectros de resonancia magnética nuclear han sido registrados en los disolventes indicados en cada caso en un Bruker AV400, a 400 MHz para el ¹H-RMN y a 100 MHz para el ¹³C-RMN.
- 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 fosfomolibídico.
- Para las separaciones cromatográficas en columna se empleó como fase estacionaria gel de sílice 60 ACC (70-220 µm) y como fase móvil los eluyentes o mezclas de eluyentes descritos en cada caso.
- El equipo empleado en HPLC es un Waters 600 con detector de fotodiodo de Array Waters 996. Para la separación de los enantiómeros se utilizaron varias columnas: *Chiralpak®IA* (25 cm x 0,46 cm x 5 µm) y *Chiralpak®IB* (25 cm x 0,46 cm x 5 µm).
- La recogida de datos y el procesado se ha llevado a cabo mediante el software Empower.

Reacciones

1. Síntesis de 2-benciloxipropano-1,3-diol (3)

Se pesan 405 mg (1,5 mmol) de 5-benciloxi-2-fenil-1,3-dioxano y se añaden 10 ml de MeOH seguido de la adición de 1,5 ml de HCl 1M. La mezcla de reacción se agita para favorecer su disolución y se calienta a refluo (70 °C) durante 1,5 h. El avance de reacción se controla por cromatografía de capa fina usando como eluyente hexano/AcOEt (1:1). El bruto de reacción se evapora y se lleva a cabo la purificación del mismo a través de columna cromatográfica utilizando un gradiente creciente de polaridad para la elución. Para ello se parte del eluyente hexano/AcOEt (1:1) y posteriormente se aumenta la polaridad con hexano/AcOEt (1:2). El producto de reacción es un aceite incoloro. *Rdto* = 80%.

¹H NMR (400 MHz, acetona-d6) δ (ppm): 7,42 – 7,36 (m, 2H); 7,36 – 7,29 (m, 2H); 7,29 – 7,22 (m, 1H); 4,67 (s, 2H); 3,76 – 3,59 (m, 6H); 3,57 – 3,48 (m, 1H).

¹³C-RMN (100 MHz, acetona-d6) δ (ppm): 316,77; 305,35; 304,76; 304,43; 258,10; 248,61; 239,03.

2. Síntesis de 3-(terc-butildimetil)sililoxipropano-1,2-diol (4)

Método A

A una solución de 63.7 mg (0,35 mmol) de 2-benciloxipropano-1,3-diol (**3**) y 57.36 mg (0,385 mmol) de TBDMS-Cl se añaden 1,69 mg (0,0133 mmol) de DMAP, 3 ml de CH₂Cl₂ y 41 µl (0,29 mmol) de NEt₃. La mezcla de reacción se deja agitando durante 24 horas a temperatura ambiente. La reacción se controla por cromatografía de capa fina en *hexano/éter* (1:1). Finalmente se purifica mediante columna cromatográfica utilizando un gradiente creciente de polaridad: 1º *hexano/éter* (2:1); 2º *hexano/éter* (1:2). El producto de reacción es un aceite transparente. *Rdto* = 24,5 %.

Método B

A una solución de 63.7 mg (0,35 mmol) de 2-benciloxipropano-1,3-diol (**3**) y 57.36 mg (0,385 mmol) de TBDMS-Cl se añaden 176 mg de I₂ (0,70 mmol) de, 3 ml de CH₂Cl₂ y 70 µl (1,05 mmol) de NMI. La mezcla de reacción se deja agitando durante 24 horas a temperatura ambiente. La reacción es controlada por cromatografía de capa fina (*Hexano/Éter*; 1:1). Finalmente se purifica mediante columna cromatográfica utilizando un gradiente creciente de polaridad para la elución: 1º *hexano/éter* (1:1); 2º *hexano/éter* (1:2). El producto de reacción es un aceite transparente. *Rdto* = 27,5 %.

¹H NMR (400 MHz, , cloroformo-d): δ (ppm): 7,42 -7,27 (m, 5H); 4,66 (dd, J = 33.7, 11.7 Hz, 2H); 3,82 -3,72 (m, 2H); 3,72 -3,61 (m, 3H); 3,62 -3,54 (m, 1H); 0,90 (s, 9H); 0,061 (s, 6H) **¹³C-RMN (100 MHz, , cloroformo-d)** δ (ppm): 138.51, 128.62, 127.94, 127.91, 79.52, 72.36, 63.35, 62.99, 26.00, 18.38.

IR (cm⁻¹, NaCl): 3438.7 (tensión -OH), 3089.0-3031.4 (tensión =C-H), 2954.1 (tensión C-H), 1496.5 (tensión -C=C).

3. Síntesis de 3-(terc-butildifenil)sililoxipropano-1,2-diol (6)

A una solución de 78,2 mg (0,4 mmol) de 2-benciloxipropano-1,3-diol (**3**) y 0,112 ml (0,416 mmol) de TBDPS-Cl se añaden 201,6 mg de I₂ (0,80 mmol) de, 3 ml de CH₂Cl₂ y 96 µl (1,2 mmol) de NMI. La mezcla de reacción se deja agitando durante 24 horas a temperatura ambiente. La reacción se controla por cromatografía de capa fina (*hexano/éter*; 1:1). Finalmente se purifica mediante columna cromatográfica utilizando un gradiente creciente de polaridad para la elución: 1º *hexano/éter* (7:1); 2º *hexano/éter* (2:1); 3º *hexano/éter* (2:8). El producto de reacción es un aceite transparente. *Rdto* = 35,5 %.

¹H NMR (400 MHz, , cloroformo-d): δ (ppm): 7,78 -7,55 (m, 4H); 7,50 -7,26 (m, 11H); 4,58 (dd, J = 47.4, 11.7 Hz, 2H); 3,86 -3,77 (m, 2H); 3,77 -3,66 (m, 3H); 3,66 -3,54 (m, 1H); 1,06 (s, 9H) **¹³C-RMN (100 MHz, , cloroformo-d)** δ (ppm): 138.44, 135.75, 135.72, 134.94, 133.94, 133.37, 133.25, 129.94, 138.59, 127.90, 79.70, 72.28, 63.70, 62.98, 29.84, 26.96.

IR (cm⁻¹, NaCl): 3416.7 (tensión -OH), 3070.0-2998.5 (tensión =C-H), 2945.3 -2929.4 (tensión C-H), 1500 -1454.8 (tensión -C=C).

4. Sililación del derivado de glicerol 3. Reacciones organocatalizadas. Procedimiento general

A una solución de 36,04 mg (0,2 mmol) de 2-benciloxipropano-1,3-diol (**3**) en 3 ml de THF anhídrico se le añaden los equivalentes correspondientes de TBDMS-Cl/ TBDPS-Cl, amina (DIPEA, NEt₃, DBU o esponja de protones) y catalizador isotiourea (BTM).

Las proporciones que usan en los distintos ensayos están recogidas en la **tabla 1**. La mezcla de reacción se deja agitando a la temperatura correspondiente y se controla por cromatografía de capa fina (*hexano/éter; 1:1*). Al cabo de 24 horas de reacción (o al tiempo correspondiente, si la CCF indica que va muy rápido o muy lento), se detiene la agitación y se procede a analizar sus resultados. Para calcular los resultados, se evapora el disolvente de la reacción y se pesa el crudo resultante, anotando el resultado.

De este crudo, se pesan aproximadamente 10 mg (se anota el peso exacto) que se utilizarán para hacer el cálculo del rendimiento por ¹H-RMN en CDCl₃ utilizando el método de patrón interno (patrón interno: trimetoxibenceno, peso aproximado 5 mg, hay que anotar el peso exacto)

Por otra parte, para determinar la enantioselectividad del proceso se prepara una disolución de aproximadamente 5 mg del bruto de reacción en 1 mL de CH₂Cl₂. Se inyectan 10 µL de esta disolución en una columna Chiralpack® IA (0,46 cm x 25 cm x 5 µm) usando como fase móvil Hexano/iPrOH 95/5 y empleando un flujo de 1mL/min. La longitud de onda de detección es $\lambda = 215$ nm.

Conclusiones

1. Se llevó a cabo la síntesis del compuesto *5-benciloxi-2-fenil-1,3-dioxano* (**3**) a partir del 5-(benciloxi)-2-fenil-1,3-dioxano (**2**) con buen rendimiento.
2. Se sintetizaron en forma racémica los monosililéteres **4** y **6** derivados del diol **3** y TBDMSCl y TBDPSCl, respectivamente, con rendimientos aceptables.
3. Se llevó a cabo la caracterización de dos monosililéteres derivados del diol **3** (compuestos **4** y **6**), así como de sus correspondientes disililéteres (compuestos **5** y **7**), utilizándose para ello espectros de RMN mono y bidimensionales.
4. Se puso a punto un método analítico para la resolución de los racematos de ambos compuestos monosililados **4** y **6** por HPLC quiral.
5. Se puso a punto un método para determinar los rendimientos de las reacciones por ¹H-RMN
6. Se llevaron a cabo varias reacciones organocatalizadas a partir del diol **3** utilizando como catalizador la isotiourea quiral BTM.
7. En el estudio de rendimiento y exceso enantiomérico de las reacciones enantioselectivas se encontró que los rendimientos con la isotiourea son mucho menores que en las reacciones no enantioselectivas en que los catalizadores son DMAP o *N*-metilimidazol, no encontrándose apenas enantioselectividad en las mismas. Luego la principal conclusión es que este catalizador no es una buena elección para llevar a cabo la desimetrización del glicerol por reacciones de sililación.

Se han completado con éxito todos los objetivos comentados al principio del trabajo. Como recomendación para continuar este estudio de monosililación enantioselectiva se sugiere el uso de un catalizador tipo amidina quiral (como la DBU con ligandos quirales) usando tiempos cortos. Es la que mejor rendimiento logra y es posible que haya desplazado a la isotiourea y actuara de catalizador no quiral (por ello no se obtenía ee).

Bibliografía

- (1) Hassan, M. H.; Kalam, M. A. An Overview of Biofuel as a Renewable Energy Source: Development and Challenges. *Procedia Eng.* **2013**, *56*, 39–53.
- (2) Pasha, M. K.; Dai, L.; Liu, D.; Guo, M.; Du, W. An Overview to Process Design, Simulation and Sustainability Evaluation of Biodiesel Production. *Biotechnol. Biofuels* **2021**, *14* (1), 1–23.
- (3) Quispe, C. A. G.; Coronado, C. J. R.; Carvalho, J. A. Glycerol: Production, Consumption, Prices, Characterization and New Trends in Combustion. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2013**, *27*, 475–493.
- (4) Pagliaro, M. Properties, Applications, History, and Market. In Glycerol. In *Glycerol: The Renewable Platform Chemical*; Elsevier, 2017; pp 1–21.
- (5) He, Q. (Sophia); McNutt, J.; Yang, J. Utilization of the Residual Glycerol from Biodiesel Production for Renewable Energy Generation. *Renew. Sustain. Energy Rev.* **2017**, *71*, 63–76.
- (6) Anitha, M.; Kamarudin, S. K.; Kofli, N. T. The Potential of Glycerol as a Value-Added Commodity. *Chem. Eng. J.* **2016**, *295*, 119–130.
- (7) Nomanbhay, S.; Hussein, R.; Ong, M. Y. Sustainability of Biodiesel Production in Malaysia by Production of Bio-Oil from Crude Glycerol Using Microwave Pyrolysis: A Review. *Green Chem. Lett. Rev.* **2018**, *11* (2), 135–157.
- (8) Lima, P. J. M.; da Silva, R. M.; Neto, C. A. C. G.; Gomes e Silva, N. C.; Souza, J. E. da S.; Nunes, Y. L.; Sousa dos Santos, J. C. An Overview on the Conversion of Glycerol to Value-Added Industrial Products via Chemical and Biochemical Routes. *Biotechnol. Appl. Biochem.* **2021**.
- (9) Skoulou, V. K.; Zabaniotou, A. A. Co-Gasification of Crude Glycerol with Lignocellulosic Biomass for Enhanced Syngas Production. *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **2013**, *99*, 110–116.
- (10) Yoon, S. J.; Choi, Y. C.; Son, Y. Il; Lee, S. H.; Lee, J. G. Gasification of Biodiesel By-Product with Air or Oxygen to Make Syngas. *Bioresour. Technol.* **2010**, *101* (4), 1227–1232.
- (11) Manara, P.; Zabaniotou, A. Co-Pyrolysis of Biodiesel-Derived Glycerol with Greek Lignite: A Laboratory Study. *J. Anal. Appl. Pyrolysis* **2013**, *100*, 166–172.
- (12) Delgado, R.; Rosas, J. G.; Gómez, N.; Martínez, O.; Sanchez, M. E.; Cara, J. Energy Valorisation of Crude Glycerol and Corn Straw by Means of Slow Co-Pyrolysis: Production and Characterisation of Gas, Char and Bio-Oil. *Fuel* **2013**, *112*, 31–37.
- (13) Li, Y.; Wang, W.; Chen, B.; Cao, Y. Thermodynamic Analysis of Hydrogen Production via Glycerol Steam Reforming with CO₂ Adsorption. *Int. J. Hydrogen Energy* **2010**, *35* (15), 7768–7777.
- (14) Lin, K. H.; Chang, A. C. C.; Lin, W. H.; Chen, S. H.; Chang, C. Y.; Chang, H. F. Autothermal Steam Reforming of Glycerol for Hydrogen Production over Packed-Bed and Pd/Ag Alloy Membrane Reactors. *Int. J. Hydrogen Energy* **2013**, *38* (29), 12946–12952.
- (15) 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.

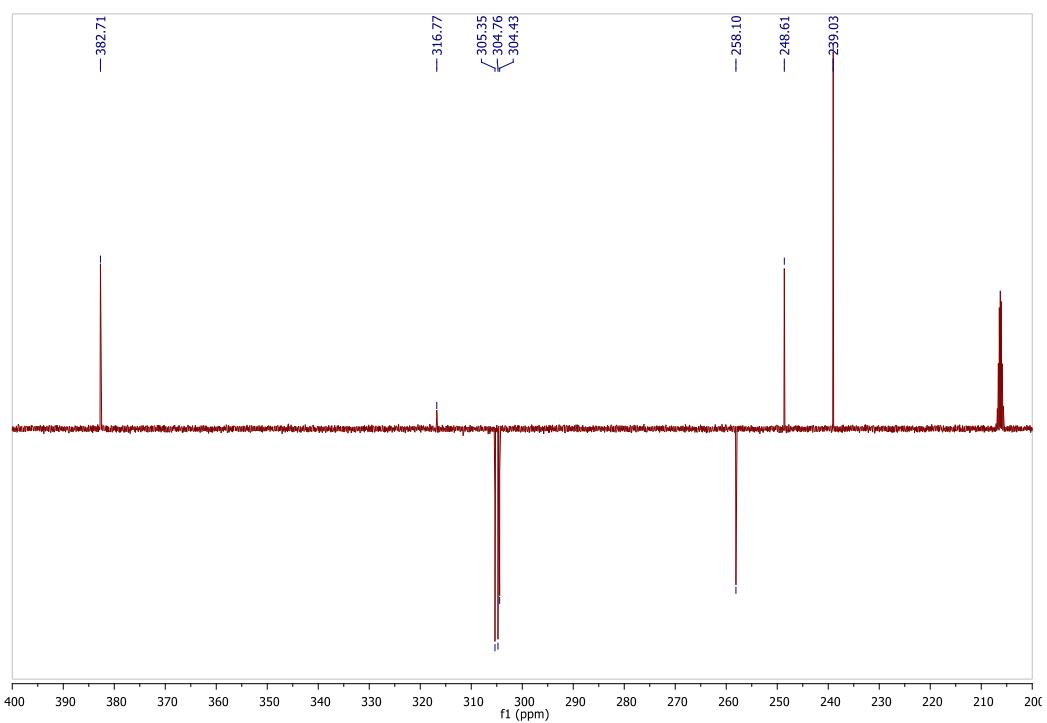
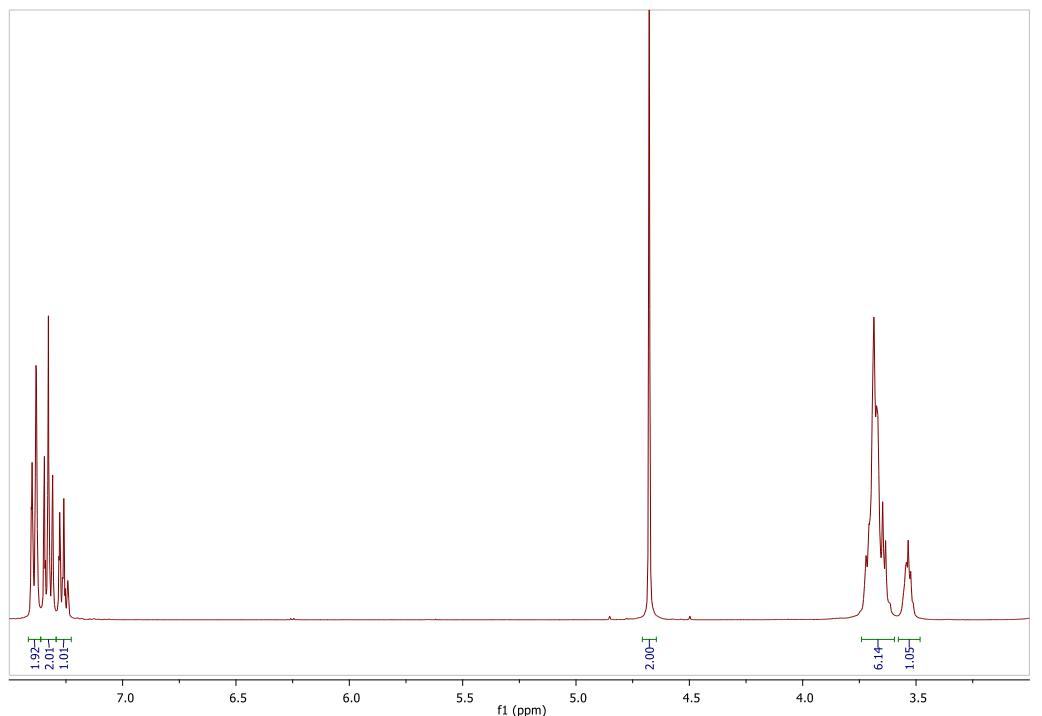
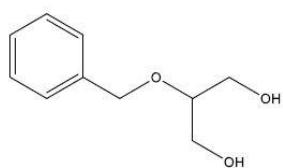
- (16) Yang, H.; Zheng, W. H. Recent Advances on Nonenzymatic Catalytic Kinetic Resolution of Diols. *Tetrahedron Lett.* **2018**, *59* (7), 583–591.
- (17) Sutter, M.; Da Silva, E.; Duguet, N.; Raoul, Y.; Métay, E.; Lemaire, M. Glycerol Ether Synthesis: A Bench Test for Green Chemistry Concepts and Technologies. *Chem. Rev.* **2015**, *115* (16), 8609–8651.
- (18) Marzi, M.; Minetti, P.; Moretti, G.; Tinti, M. O.; De Angelis, F. Efficient Enantioselective Synthesis of (R)-(-)-Carnitine from Glycerol. *J. Org. Chem.* **2000**, *65* (20), 6766–6769.
- (19) Batovska, D. I.; Tsubota, S.; Kato, Y.; Asano, Y.; Ubukata, M. Lipase-Mediated Desymmetrization of Glycerol with Aromatic and Aliphatic Anhydrides. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15* (22), 3551–3559.
- (20) Vänttinен, E.; Kanerva, L. T. Optimized Double Kinetic Resolution for the Preparation of (S)-Solketal. *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, *8* (6), 923–933.
- (21) MacHado, A. C. O.; Da Silva, A. A. T.; Borges, C. P.; Simas, A. B. C.; Freire, D. M. G. Kinetic Resolution of (R,S)-1,2-Isopropylidene Glycerol (Solketal) Ester Derivatives by Lipases. *J. Mol. Catal. B Enzym.* **2011**, *69* (1–2), 42–46.
- (22) Giustra, Z. X.; Tan, K. L. The Efficient Desymmetrization of Glycerol Using Scaffolding Catalysis. *Chem. Commun.* **2013**, *49* (39), 4370–4372.
- (23) Meng, S. S.; Liang, Y.; Cao, K. Sen; Zou, L.; Lin, X. B.; Yang, H.; Houk, K. N.; Zheng, W. H. Chiral Phosphoric Acid Catalyzed Highly Enantioselective Desymmetrization of 2-Substituted and 2,2-Disubstituted 1,3-Diols via Oxidative Cleavage of Benzylidene Acetals. *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136* (35), 12249–12252.
- (24) Müller, C. E.; Schreiner, P. R. Organocatalytic Enantioselective Acyl Transfer onto Racemic as Well as Meso Alcohols, Amines, and Thiols. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50* (27), 6012–6042.
- (25) Mandai, H.; Ashihara, K.; Mitsudo, K.; Suga, S. Enantioselective Desymmetrization of 1,3-Diols by a Chiral DMAP Derivative. *Chem. Lett.* **2018**, *47* (11), 1360–1363.
- (26) 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.
- (27) Munday, E. S.; Grove, M. A.; Feoktistova, T.; Brueckner, A. C.; Walden, D. M.; Young, C. M.; Slawin, A. M. Z.; Campbell, A. D.; Cheong, P. H. Y.; Smith, A. D. Isothiourea-Catalyzed Atropselective Acylation of Biaryl Phenols via Sequential Desymmetrization/Kinetic Resolution. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2020**, *59* (20), 7897–7905.
- (28) Merad, J.; Pons, J. M.; Chuzel, O.; Bressy, C. Enantioselective Catalysis by Chiral Isothioureas. *European J. Org. Chem.* **2016**, *2016* (34), 5589–5610.
- (29) Wang, Z.; Pan, D.; Li, T.; Jin, Z. N-Heterocyclic Carbene (NHC)-Organocatalyzed Kinetic Resolutions, Dynamic Kinetic Resolutions, and Desymmetrizations. *Chem. - An Asian J.* **2018**, *13* (17), 2149–2163.
- (30) Estrada, C. D.; Ang, H. T.; Vetter, K. M.; Ponich, A. A.; Hall, D. G. Enantioselective Desymmetrization of 2-Aryl-1,3-Propanediols by Direct O-Alkylation with a Rationally Designed Chiral Hemiboronic Acid Catalyst That Mitigates Substrate Conformational Poisoning. *J. Am. Chem. Soc.* **2021**, *143*, 4162–4167.

- (31) Xu, L. W.; Chen, Y.; Lu, Y. Catalytic Silylations of Alcohols: Turning Simple Protecting-Group Strategies into Powerful Enantioselective Synthetic Methods. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2015**, *54* (33), 9456–9466.
- (32) Seliger, J.; Oestreich, M. Making the Silylation of Alcohols Chiral: Asymmetric Protection of Hydroxy Groups. *Chem. - A Eur. J.* **2019**, *25* (40), 9358–9365.
- (33) Sun, X.; Worthy, A. D.; Tan, K. L. Scaffolding Catalysts: Highly Enantioselective Desymmetrization Reactions. *Angew. Chemie - Int. Ed.* **2011**, *50* (35), 8167–8171.
- (34) You, Z.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. Catalytic Enantioselective Silylation of Acyclic and Cyclic Triols: Application to Total Syntheses of Cleroindicins D, F, and C. *Angew. Chemie* **2009**, *121* (3), 555–558.
- (35) Manville, N.; Alite, H.; Haeffner, F.; Hoveyda, A. H.; Snapper, M. L. Enantioselective Silyl Protection of Alcohols Promoted by a Combination of Chiral and Achiral Lewis Basic Catalysts. *Nat. Chem.* **2013**, *5* (9), 768–776.
- (36) Sheppard, C. I.; Taylor, J. L.; Wiskur, S. L. Silylation-Based Kinetic Resolution of Monofunctional Secondary Alcohols. *Org. Lett.* **2011**, *13* (15), 3794–3797.
- (37) Wuts, P. G., & Greene, T. W. Greene's Protective Groups in Organic Synthesis. In *Greene's Protective Groups in Organic Synthesis*; New Jersey, 2014; pp 201–270.
- (38) Corey, E. J.; Venkateswarlu, A. Protection of Hydroxyl Groups as Terc-Butyldimethylsilyl Derivatives. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94* (17), 6191–6193.
- (39) Chaudhary, S. K.; Hernandez, O. 4-Dimethylaminopyridine: An Efficient and Selective Catalyst for the Silylation of Alcohols. *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20* (2), 99–102.
- (40) Bartoszewicz, A.; Kalek, M.; Nilsson, J.; Hiresova, R.; Stawinski, J. A New Reagent System for Efficient Silylation of Alcohols: Silyl Chloride-N-Methylimidazole-Iodine. *Synlett* **2008**, *2008* (1), 0037–0040.
- (41) Shen, J.; Okamoto, Y. Efficient Separation of Enantiomers Using Stereoregular Chiral Polymers. *Chem. Rev.* **2016**, *116* (3), 1094–1138.
- (42) Teixeira, J.; Tiritan, M. E.; Pinto, M. M. M.; Fernandes, C. Chiral Stationary Phases for Liquid Chromatography: Recent Developments. *Molecules* **2019**, *24* (5), 865.

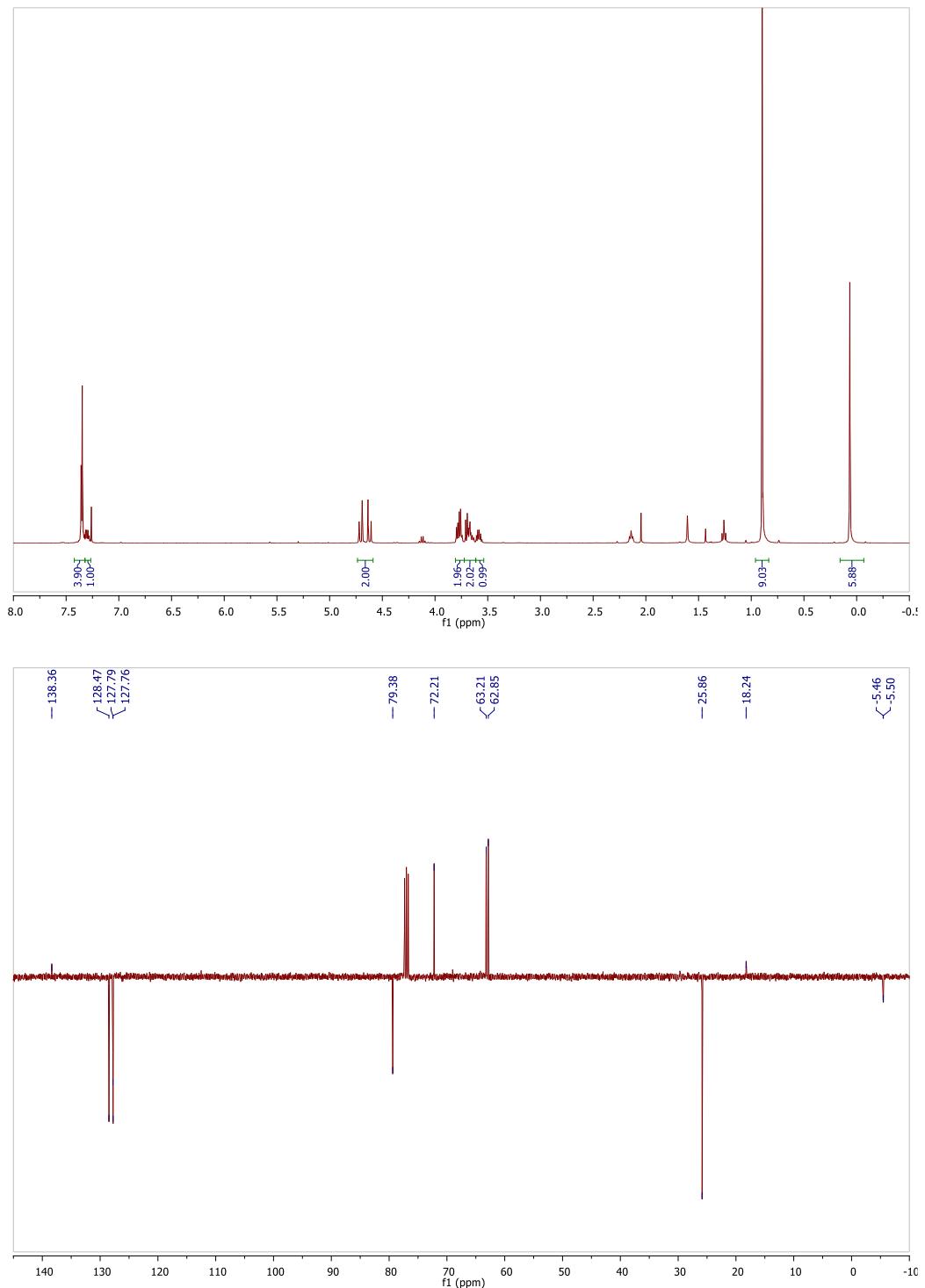
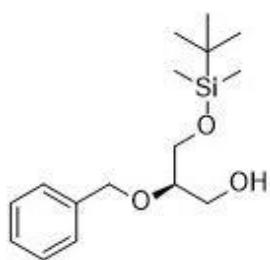
Anexos

Colección espectros ^1H -RMN y ^{13}C -RMN

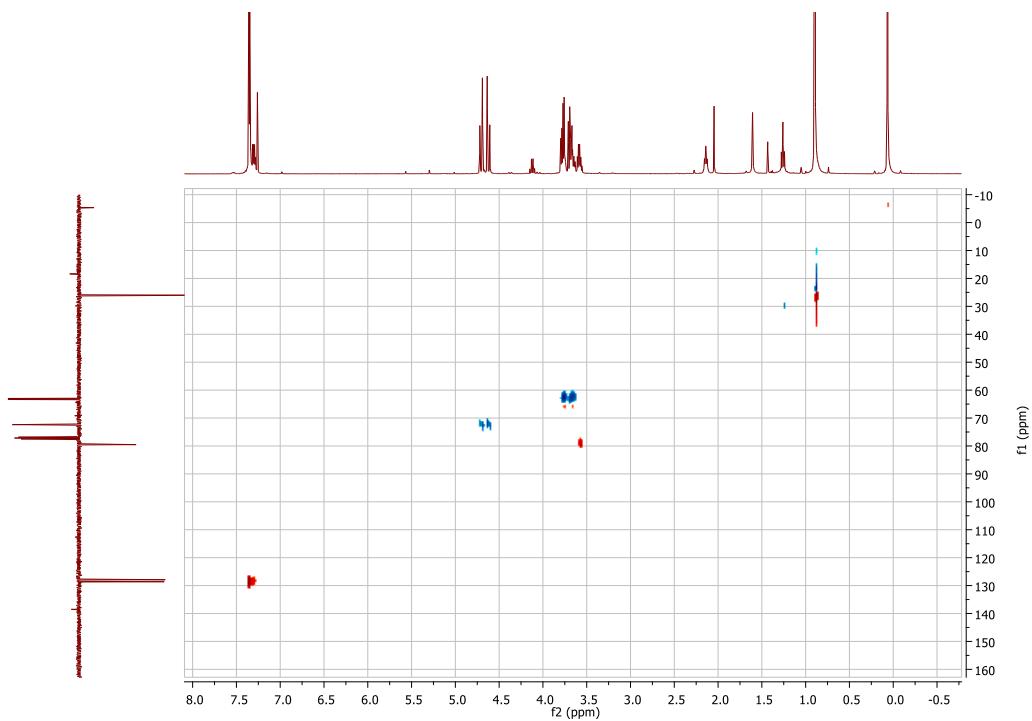
Compuesto 3



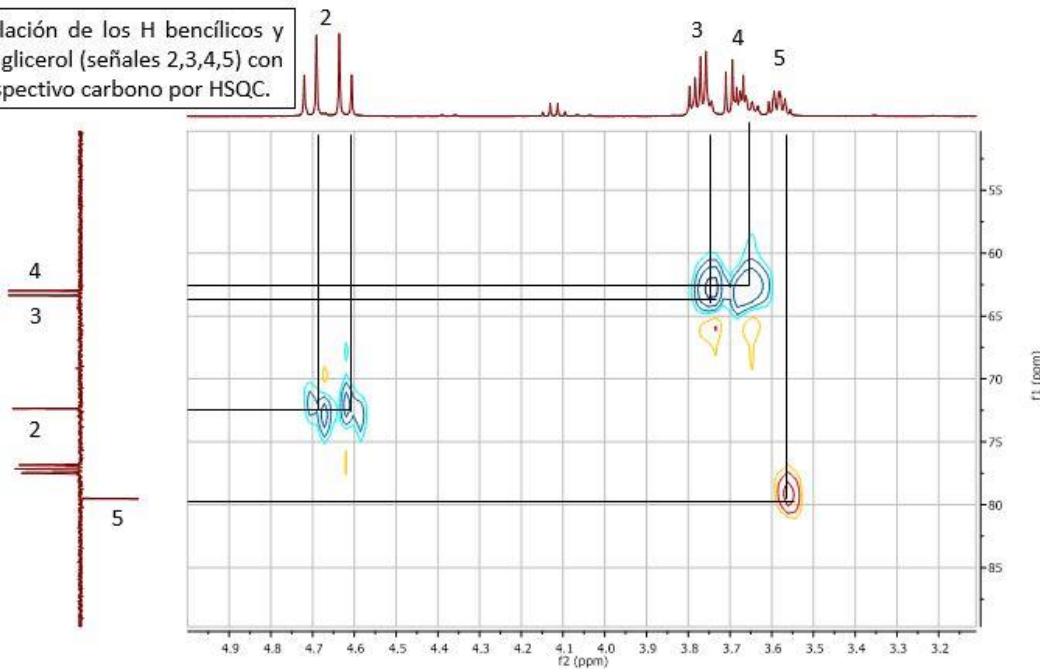
Compuesto 4



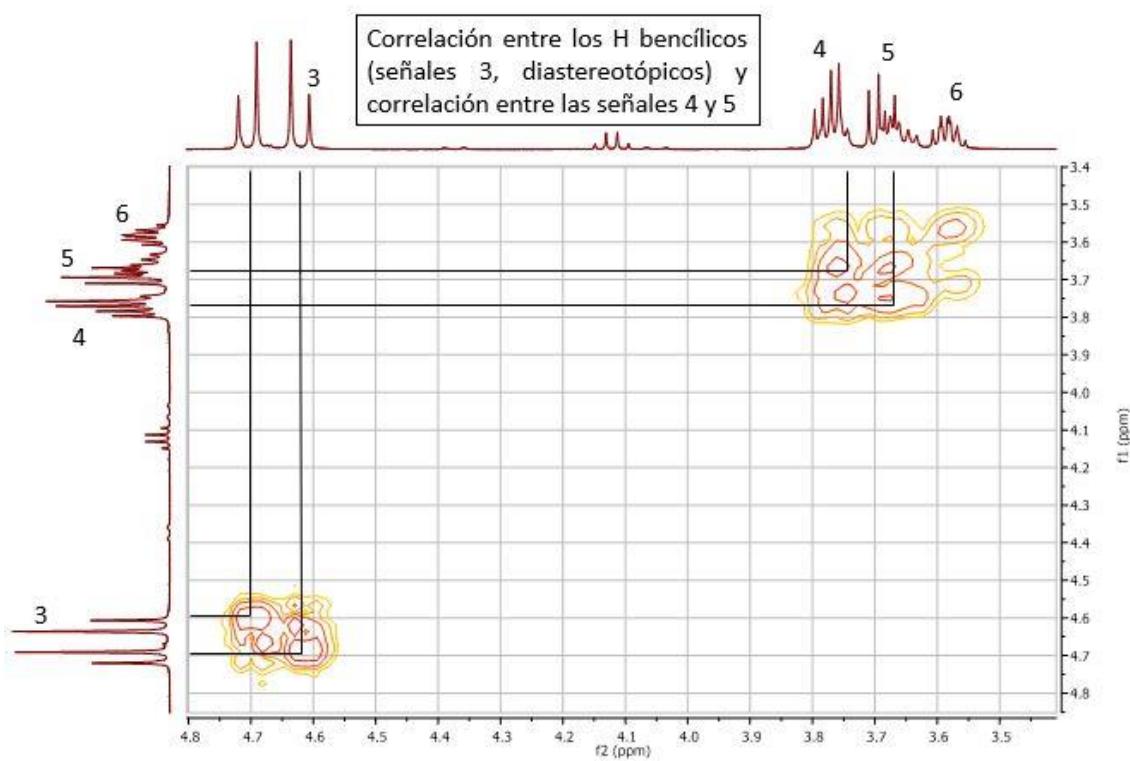
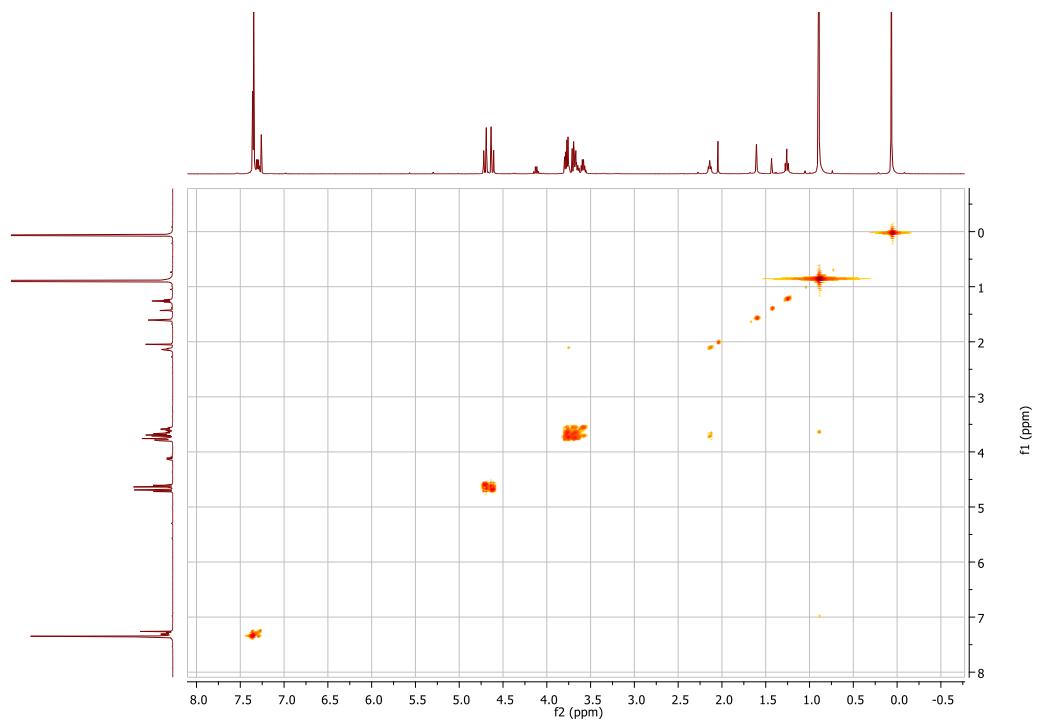
HSQC + Ampliación



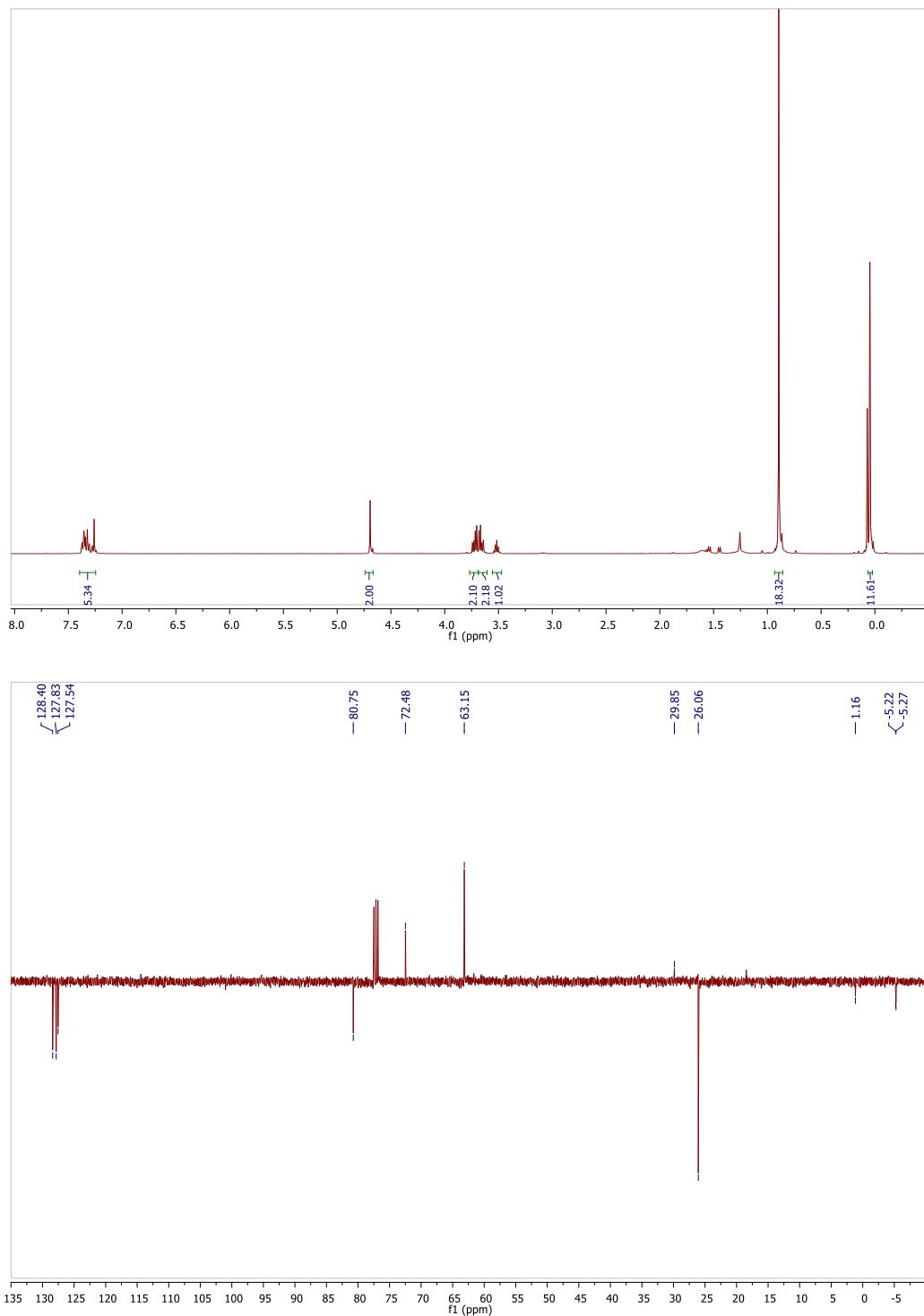
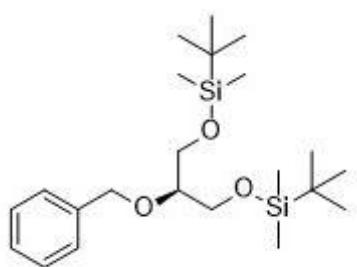
Correlación de los H bencílicos y H del glicerol (señales 2,3,4,5) con su respectivo carbono por HSQC.



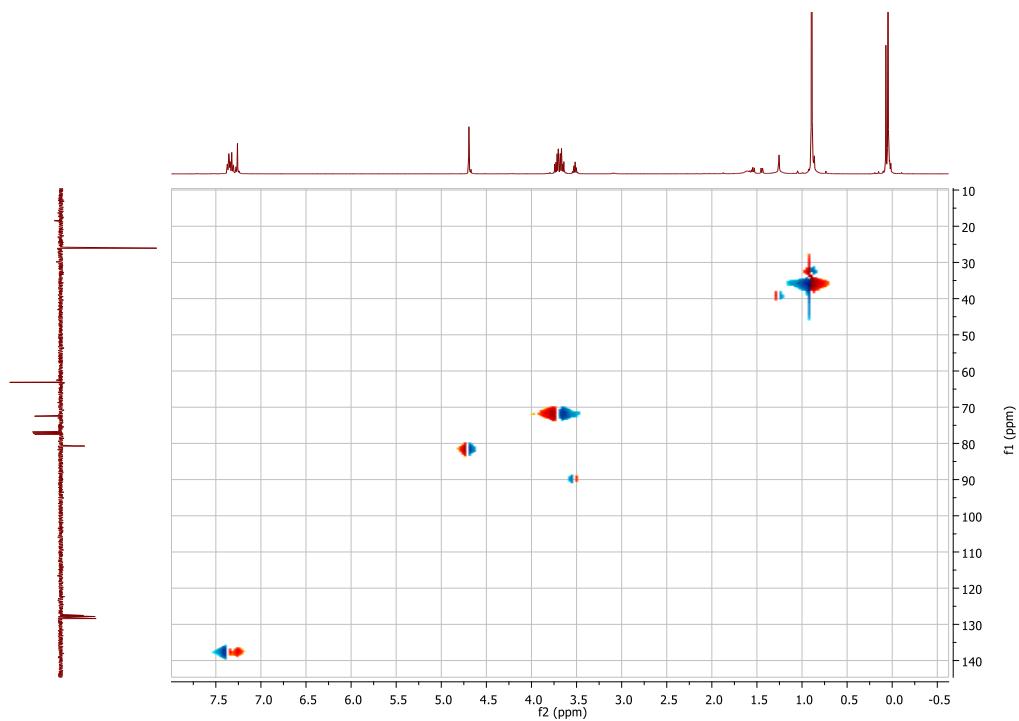
COSY + Ampliación



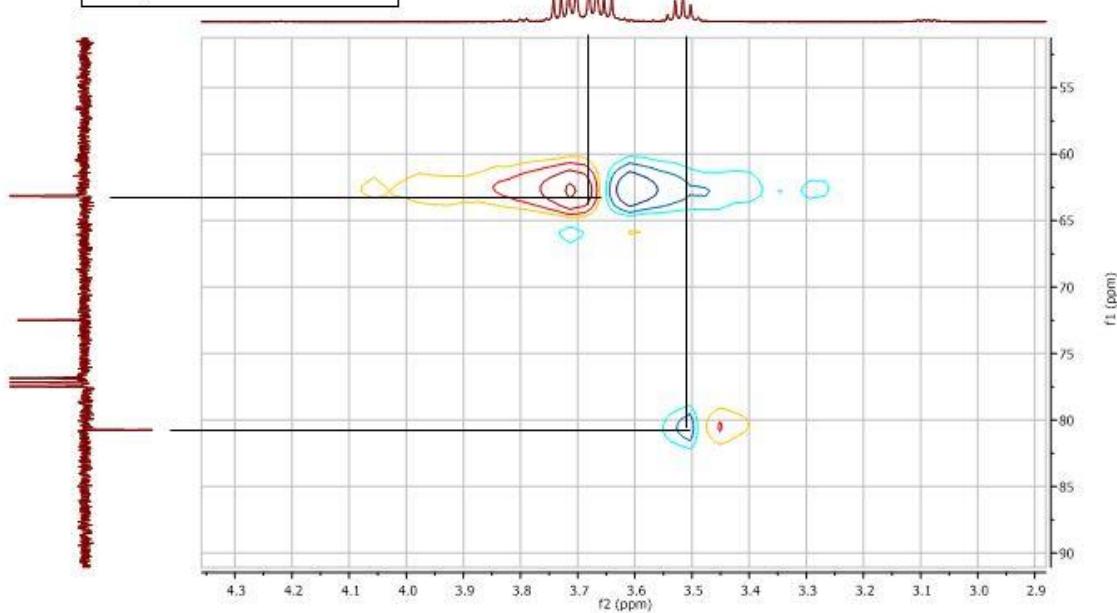
Compuesto 5



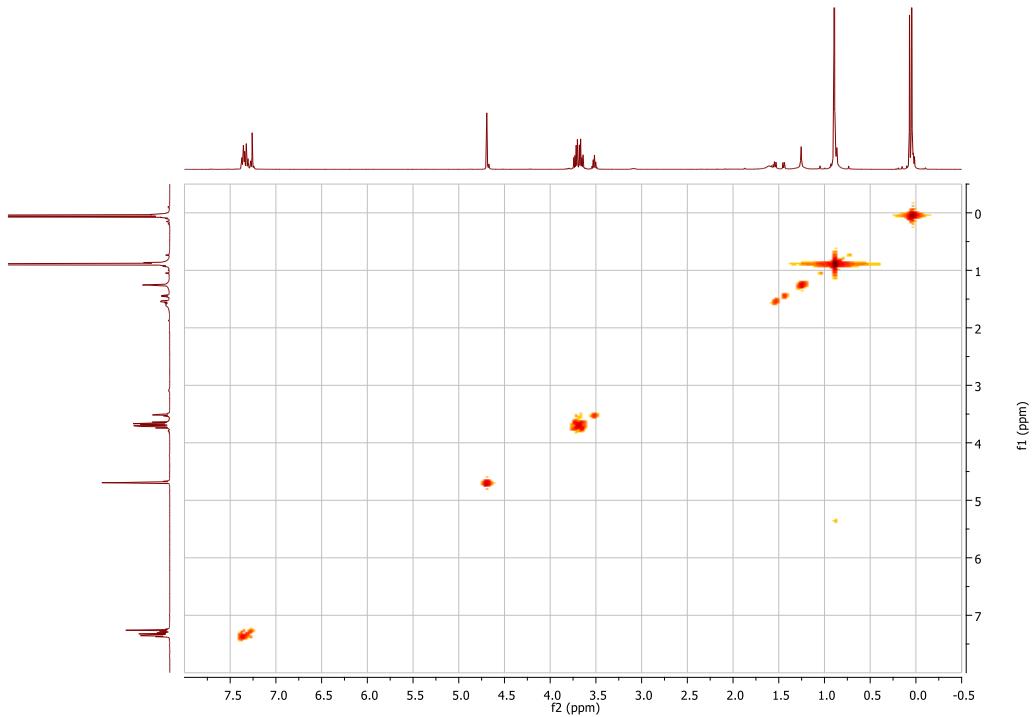
HSQC + Ampliación



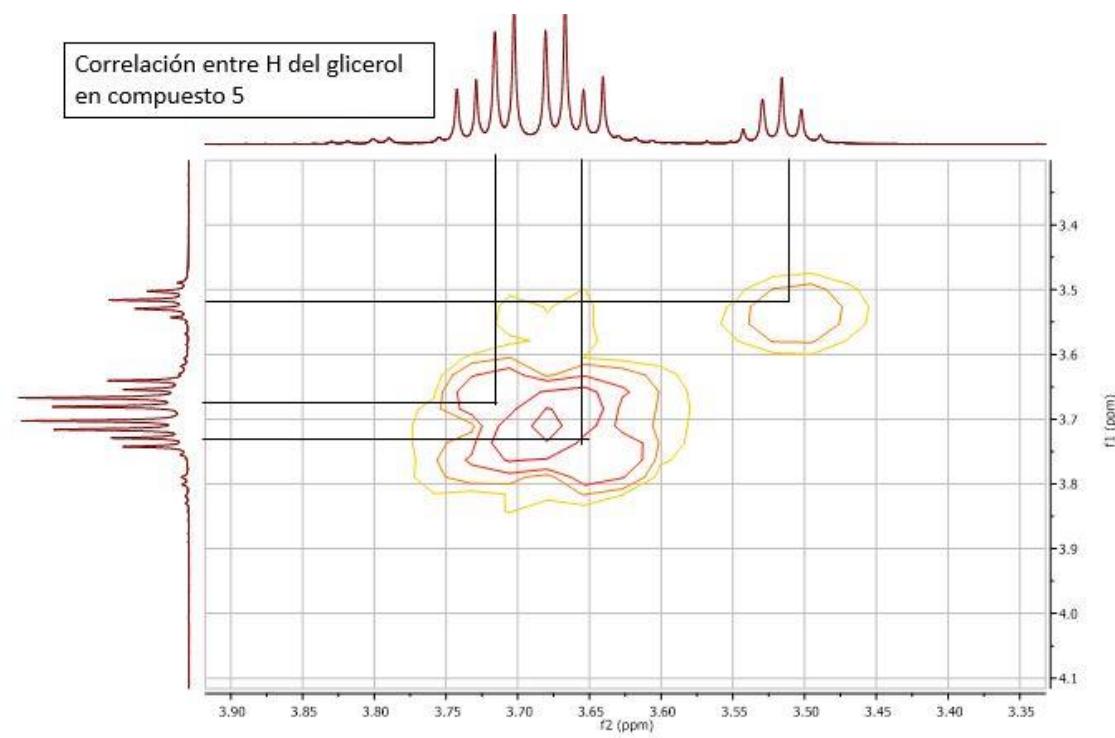
Correlación entre los H del glicerol con su carbonos en compuesto 5.



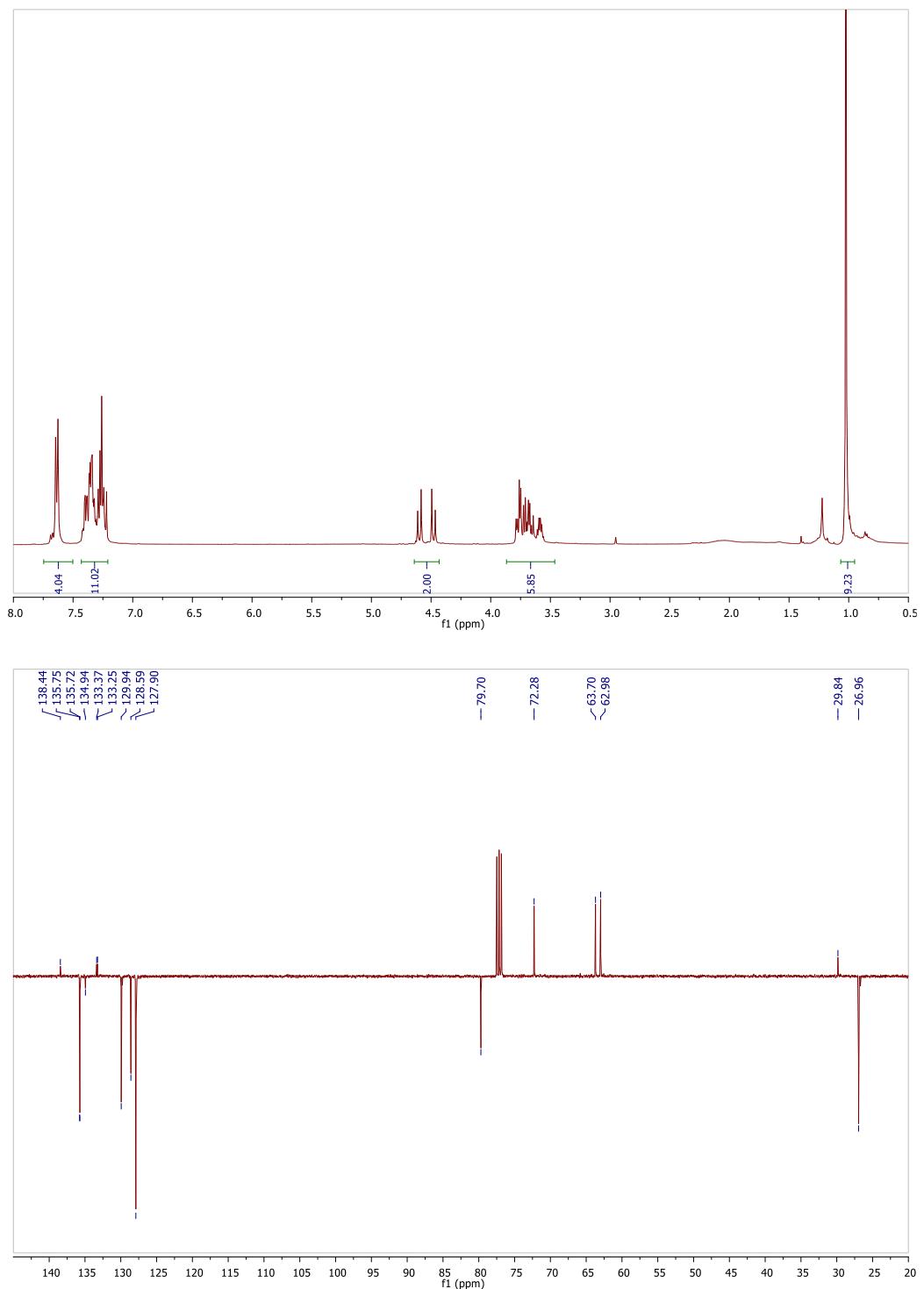
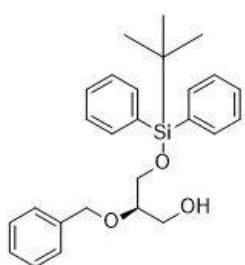
COSY + Ampliación



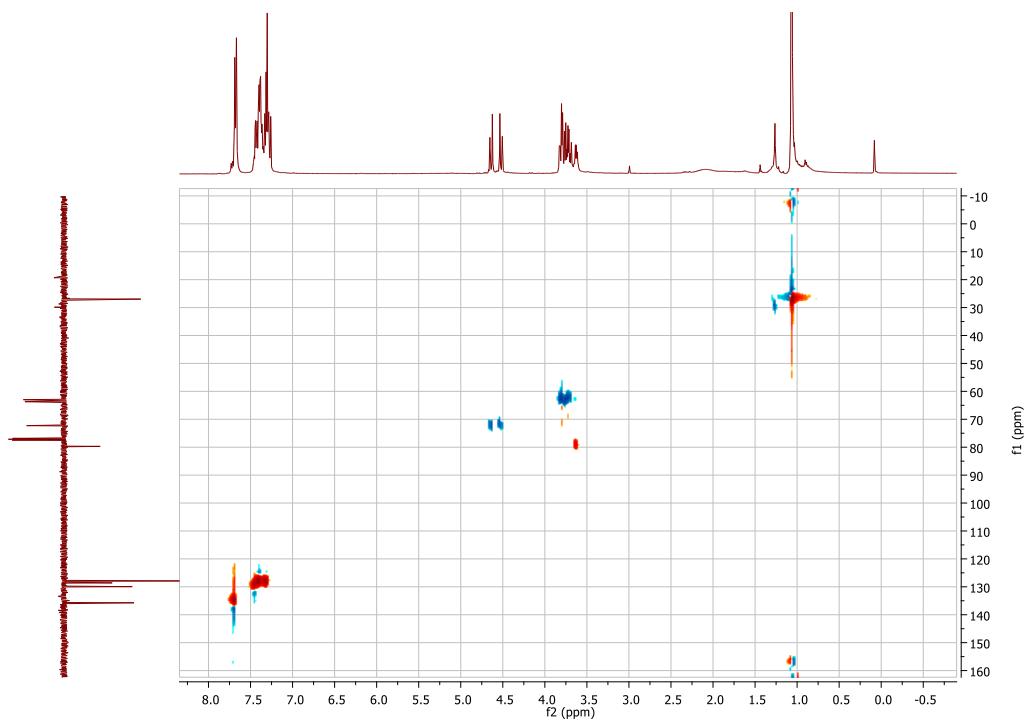
Correlación entre H del glicerol
en compuesto 5



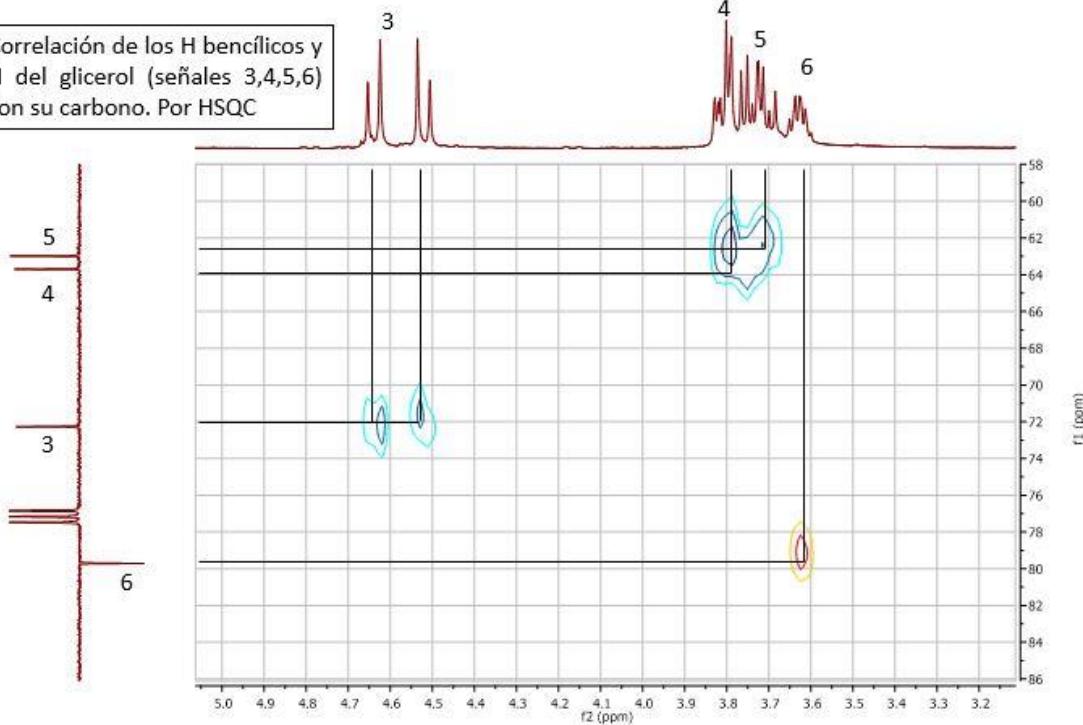
Compuesto 6



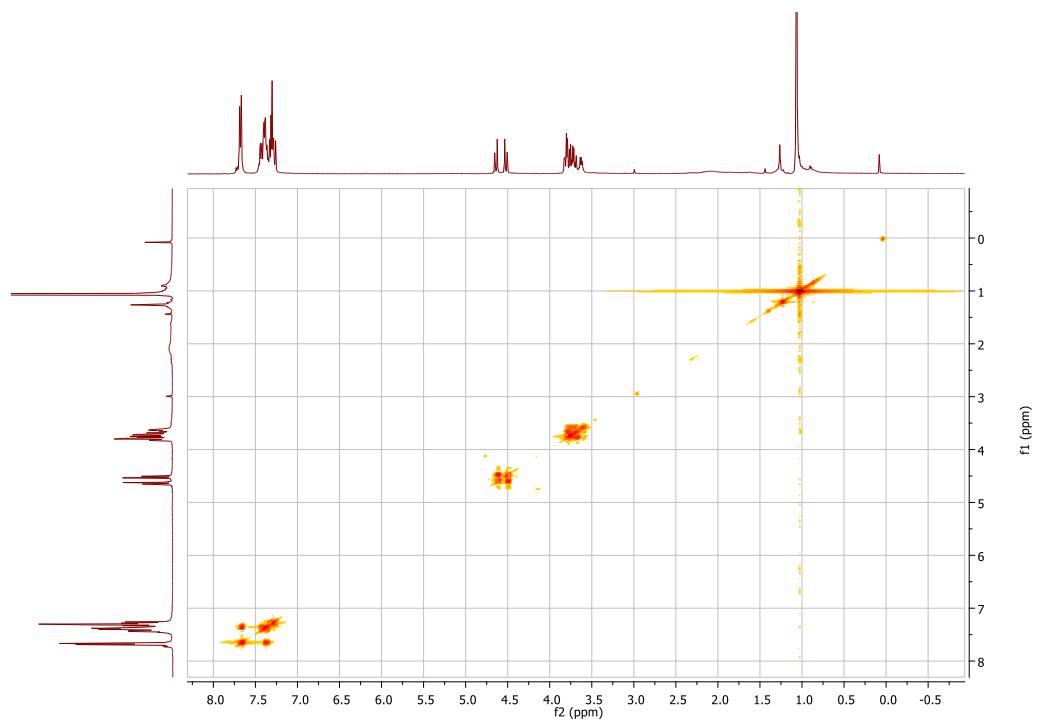
HSQC + Ampliación



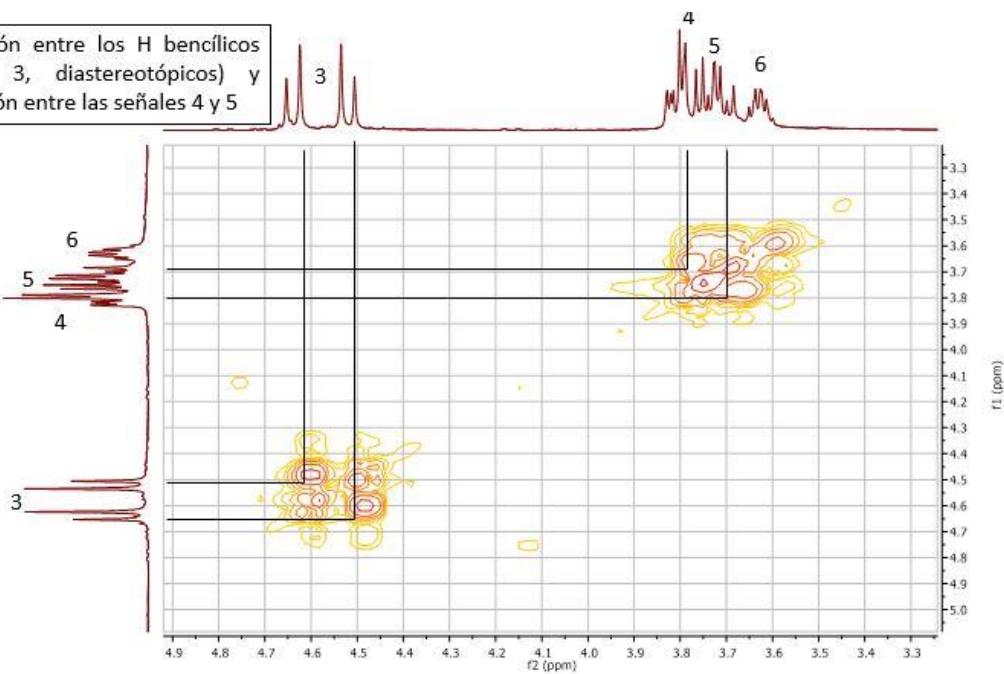
Correlación de los H bencílicos y H del glicerol (señales 3,4,5,6) con su carbono. Por HSQC



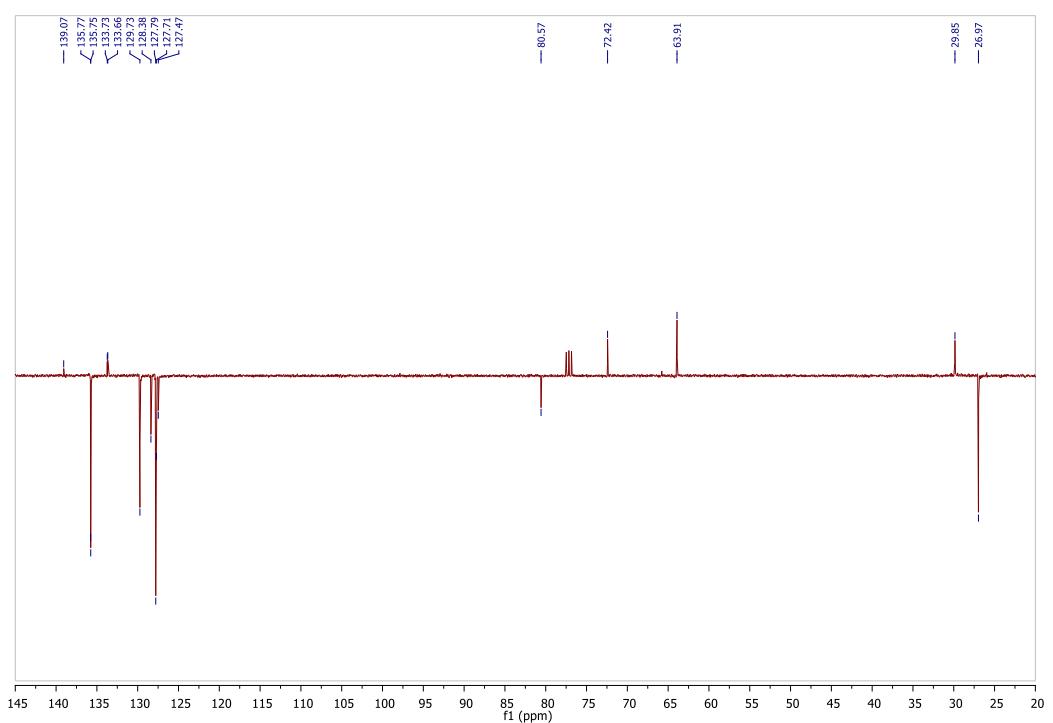
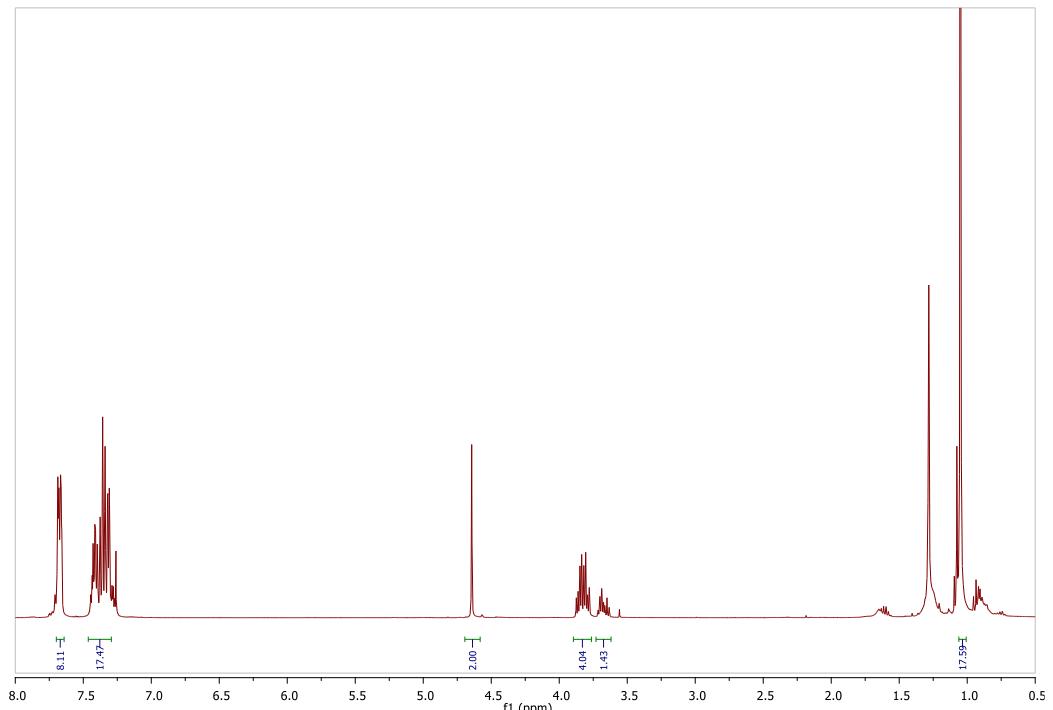
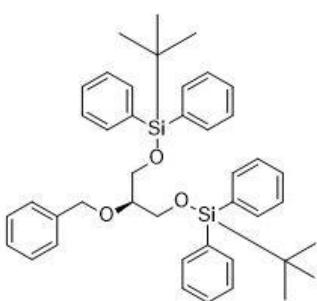
COSY + Ampliación



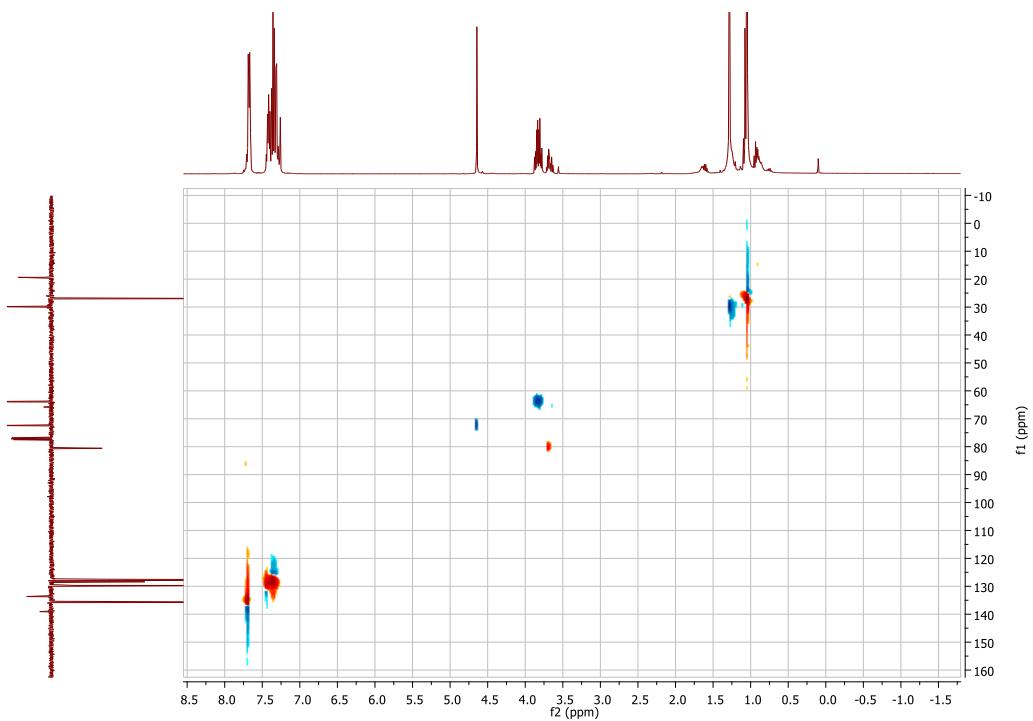
Correlación entre los H bencílicos (señales 3, diastereotópicos) y correlación entre las señales 4 y 5



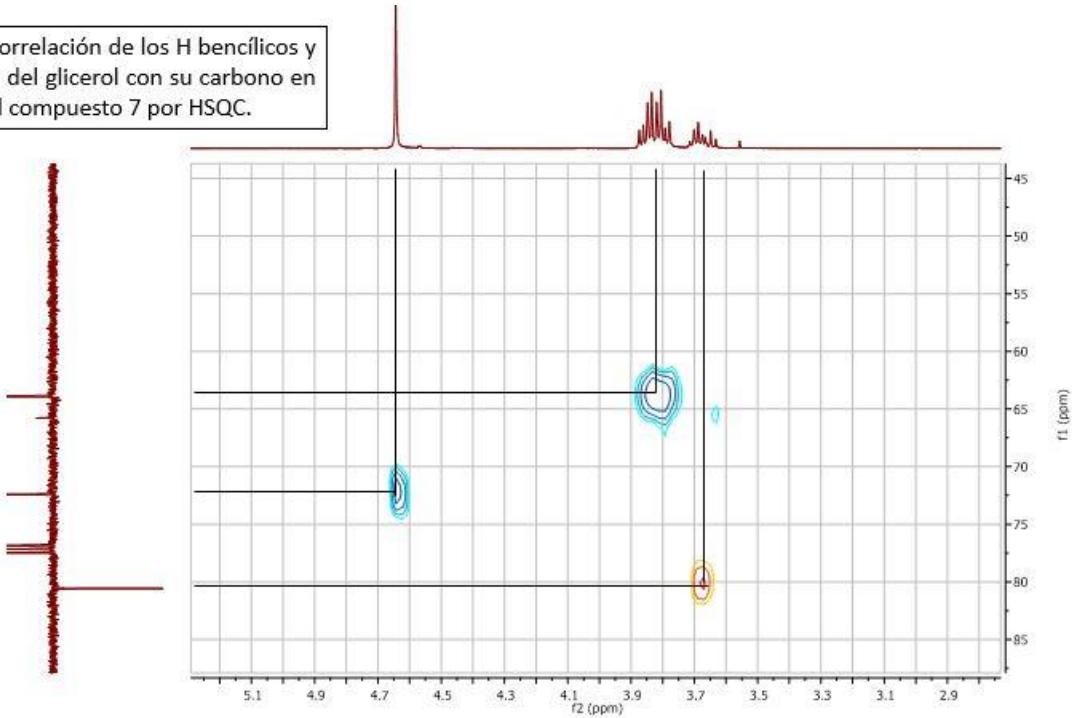
Compuesto 7



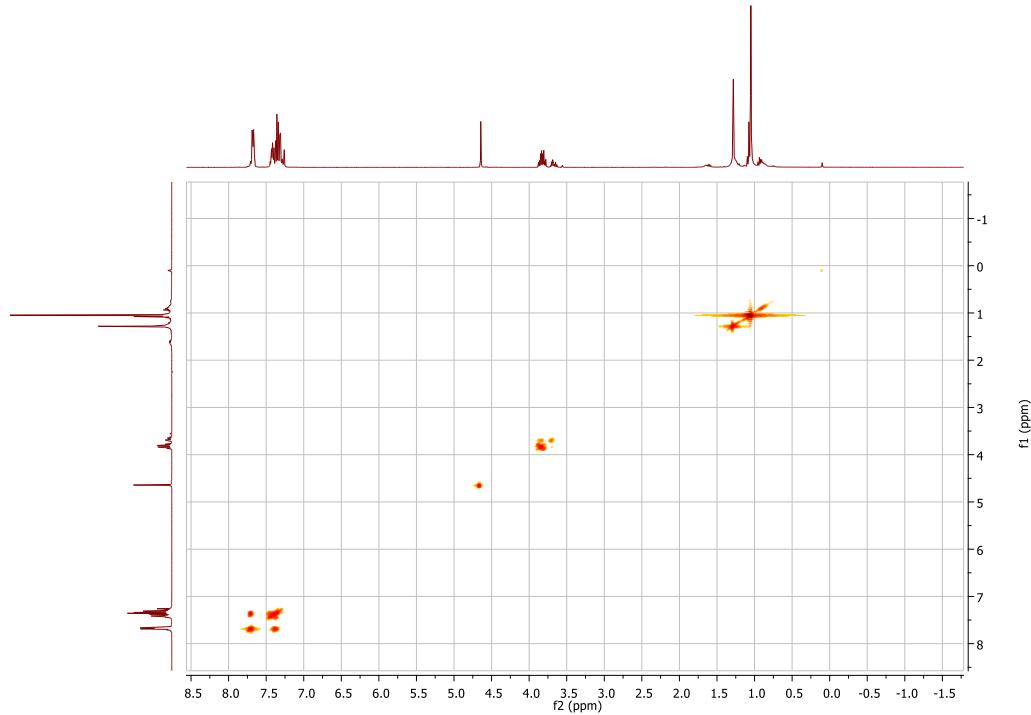
HSQC + Ampliación



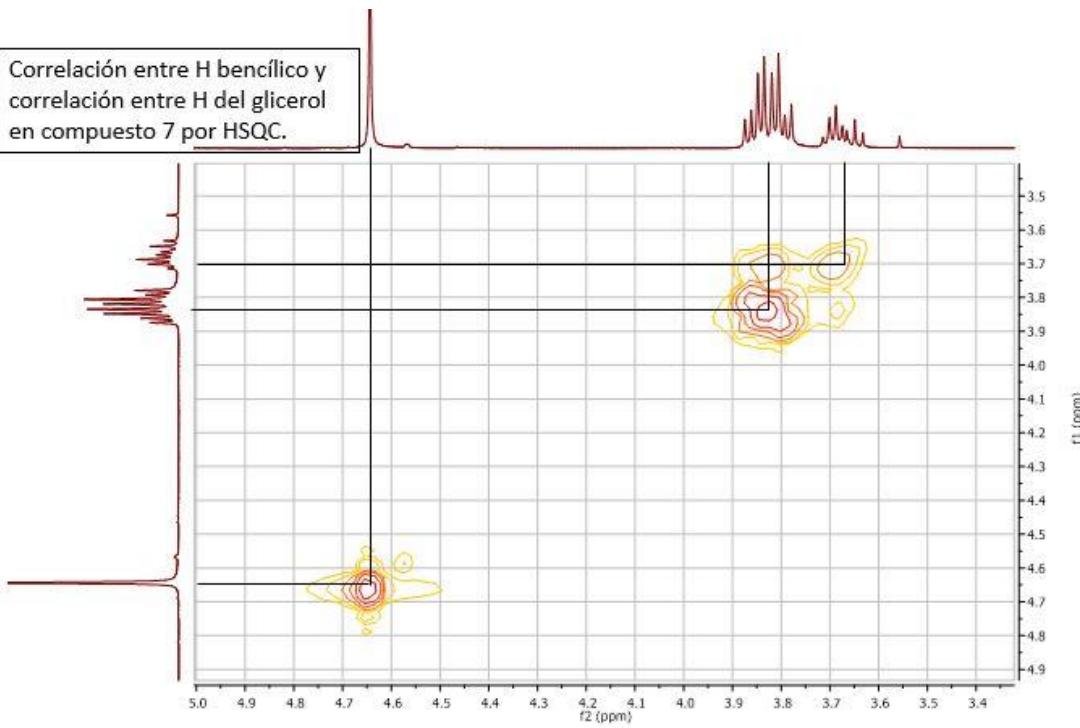
Correlación de los H bencílicos y H del glicerol con su carbono en el compuesto 7 por HSQC.



COSY + Ampliación

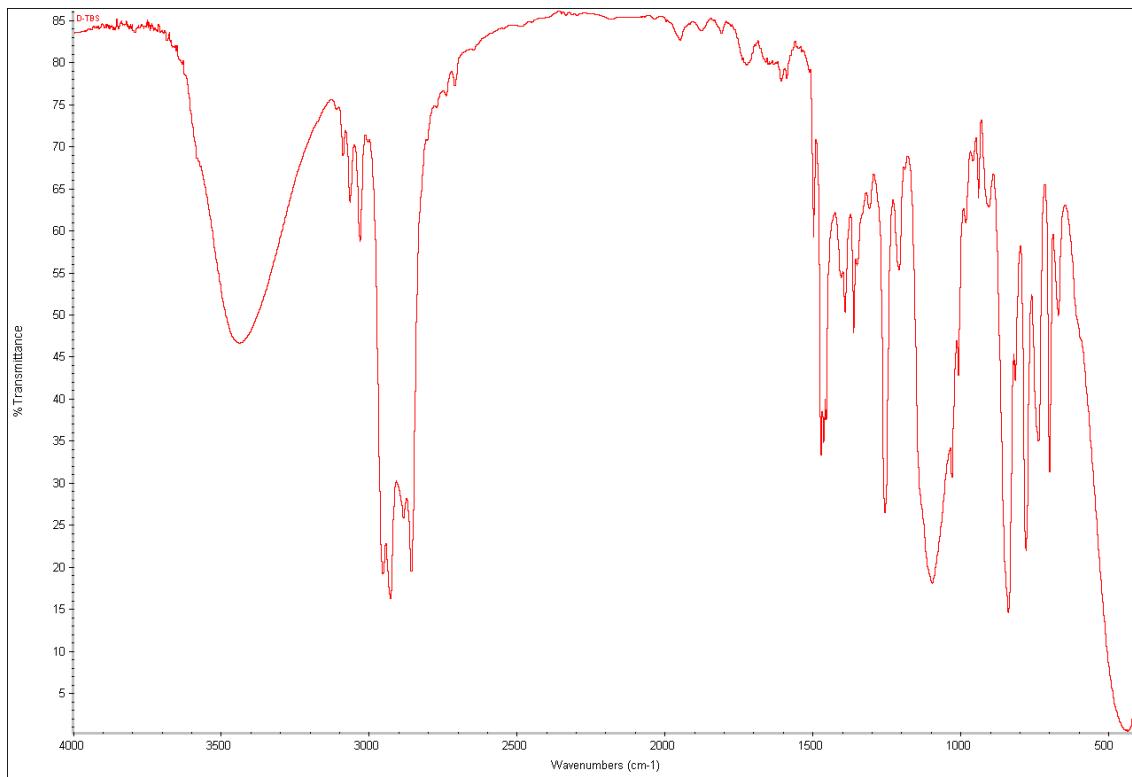


Correlación entre H benélico y correlación entre H del glicerol en compuesto 7 por HSQC.

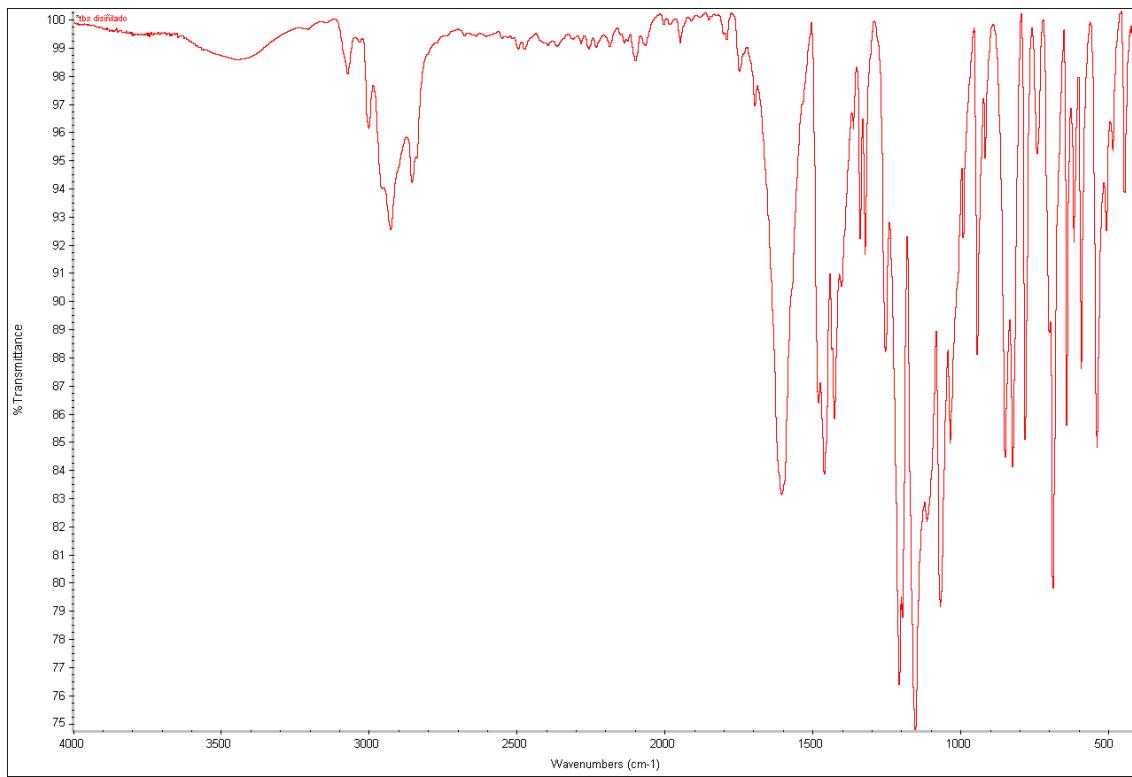


Colección de espectros IR

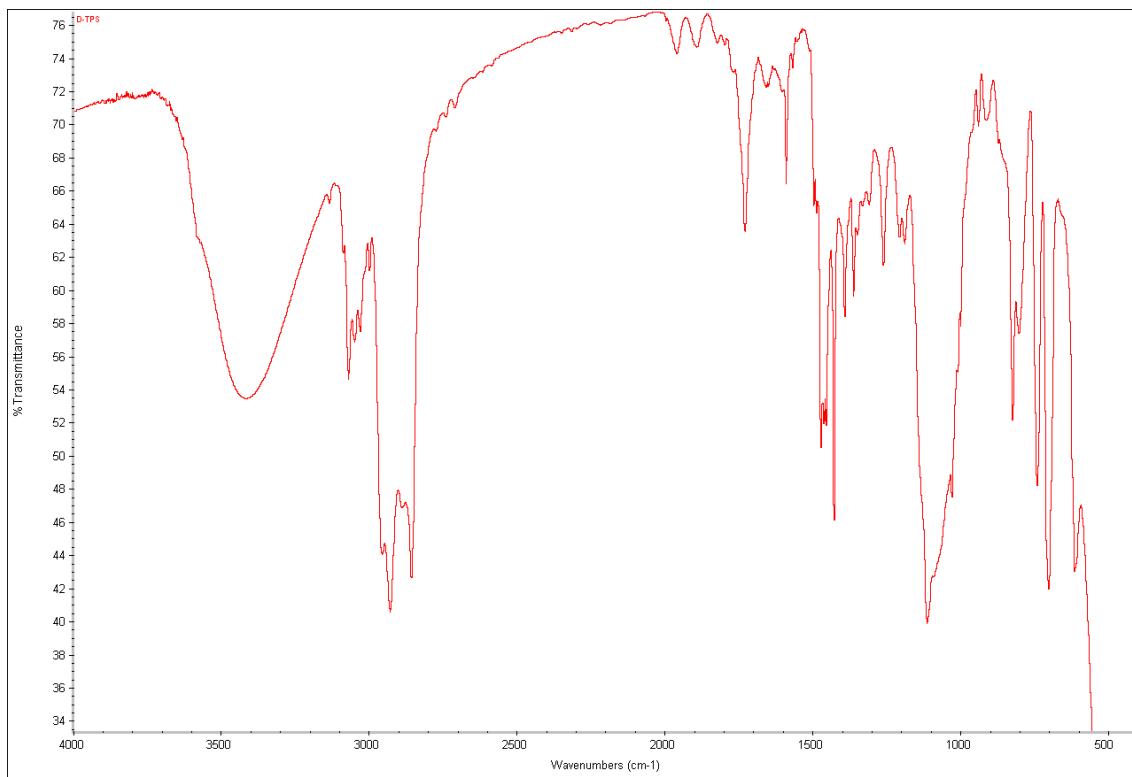
Compuesto 4



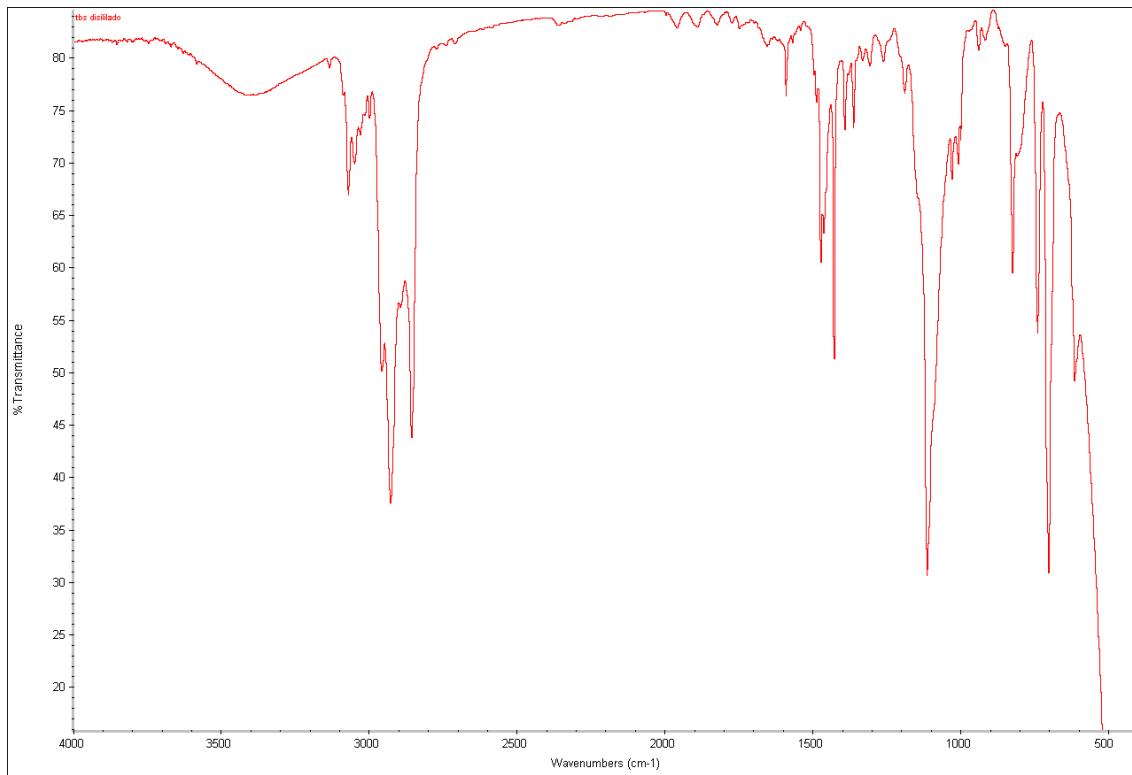
Compuesto 5



Compuesto 6



Compuesto 7

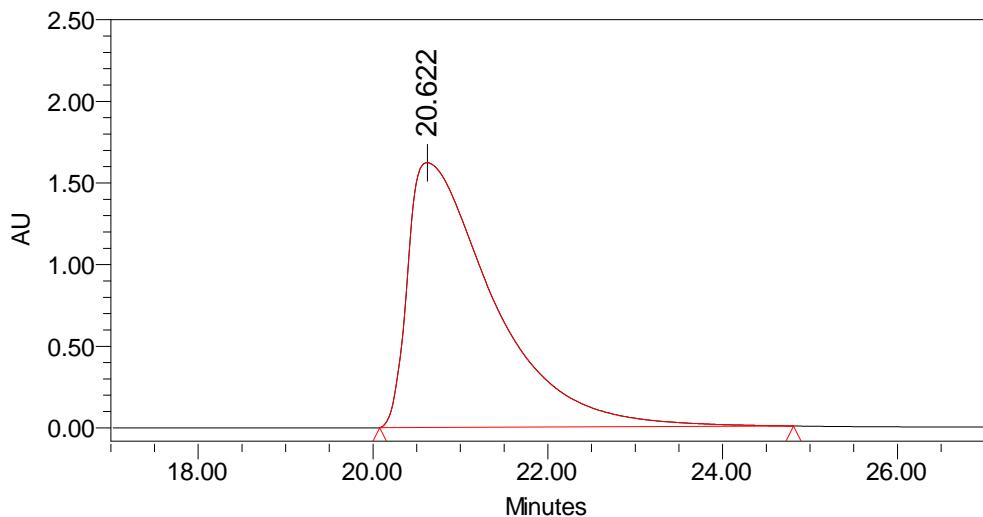


Colección de cromatogramas HPLC

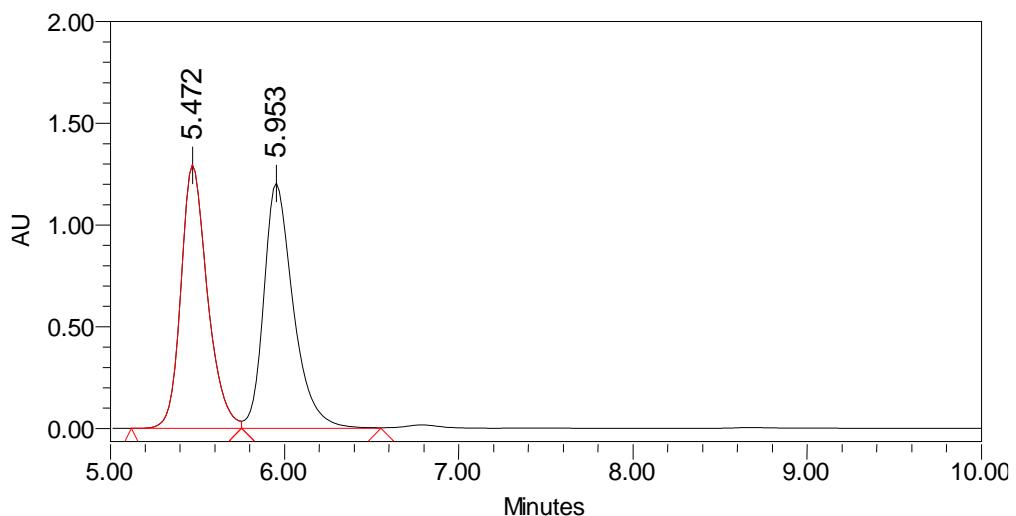
- Flujo 1 ml/min. Eluyente hexano iPrOH (95/5). Medida $\lambda= 215$ nm.

Columna Chiralpack IA

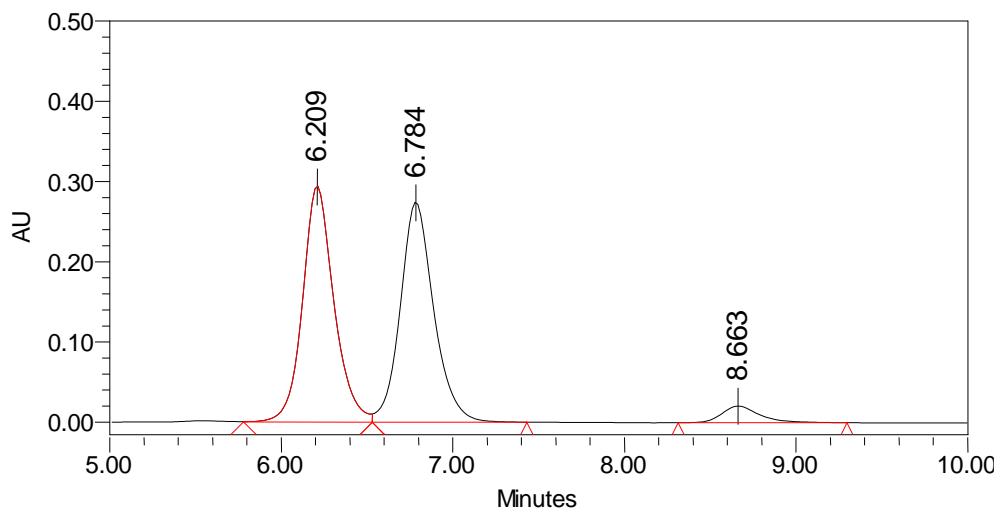
Compuesto 3



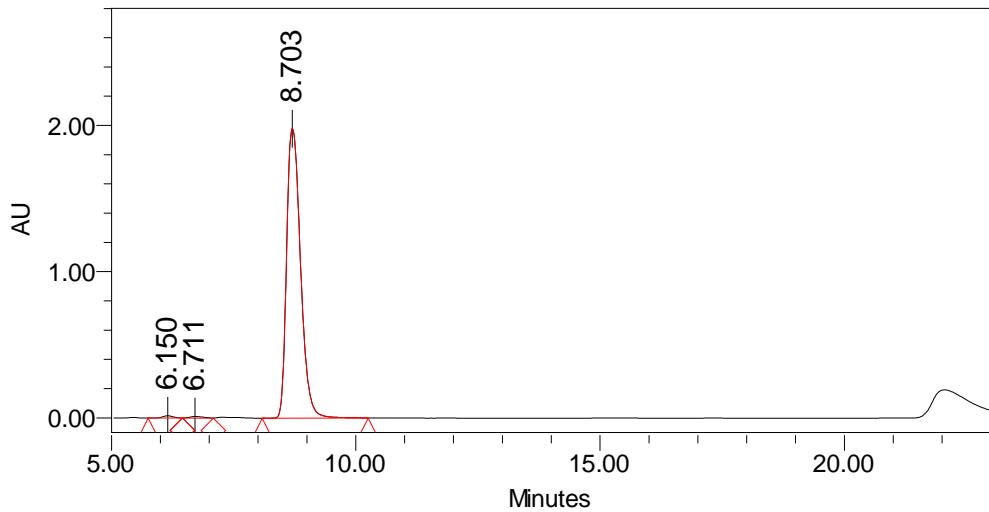
Compuesto 4



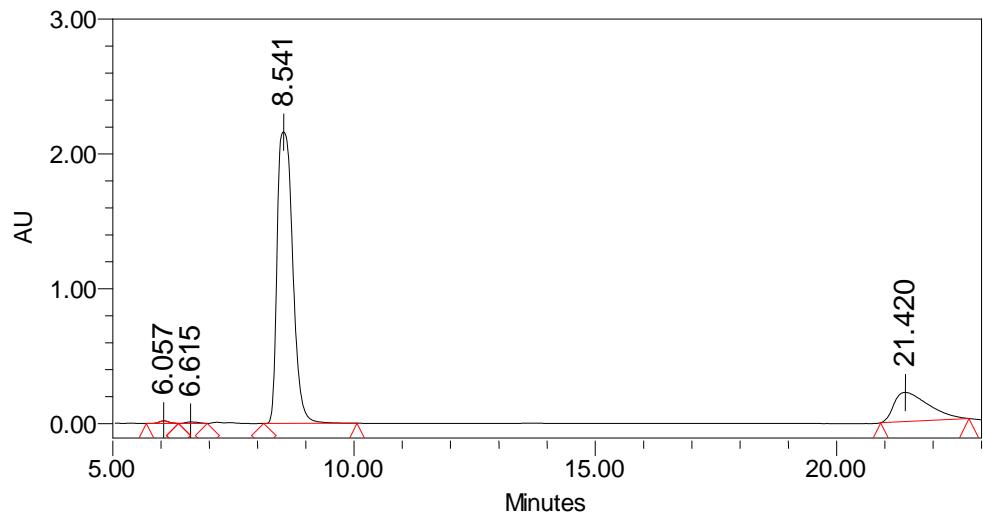
Compuesto 6



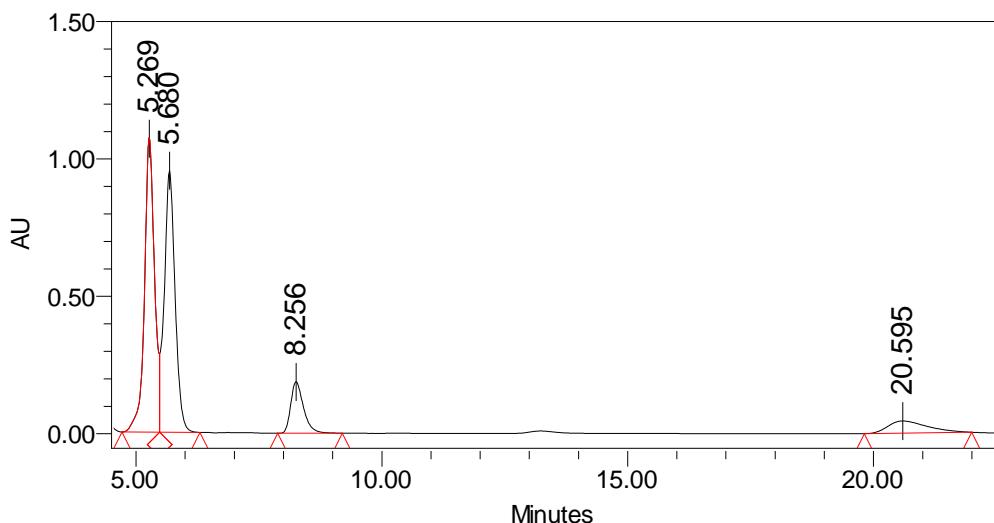
Ensayo 1 con TBDPSCI sin catalizador



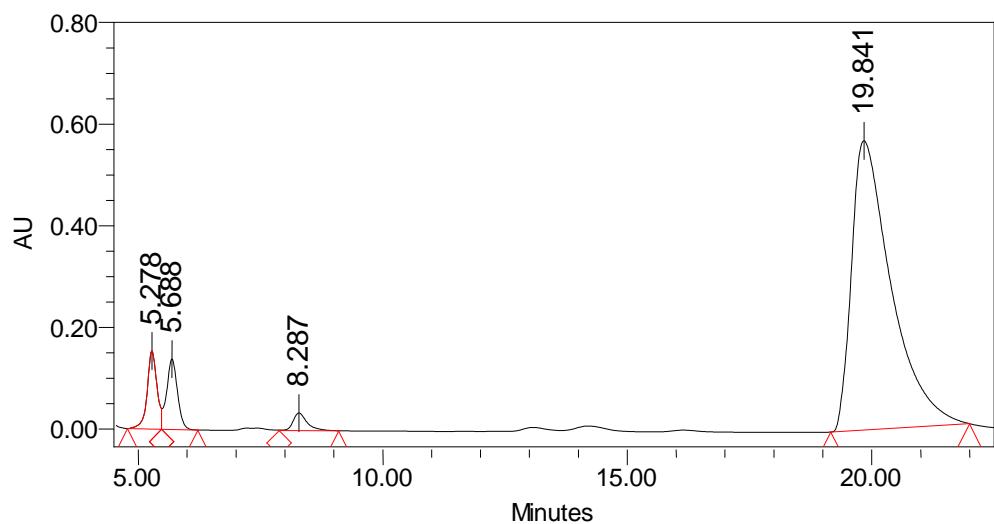
Ensayo 1 con TBDPSCI con catalizador



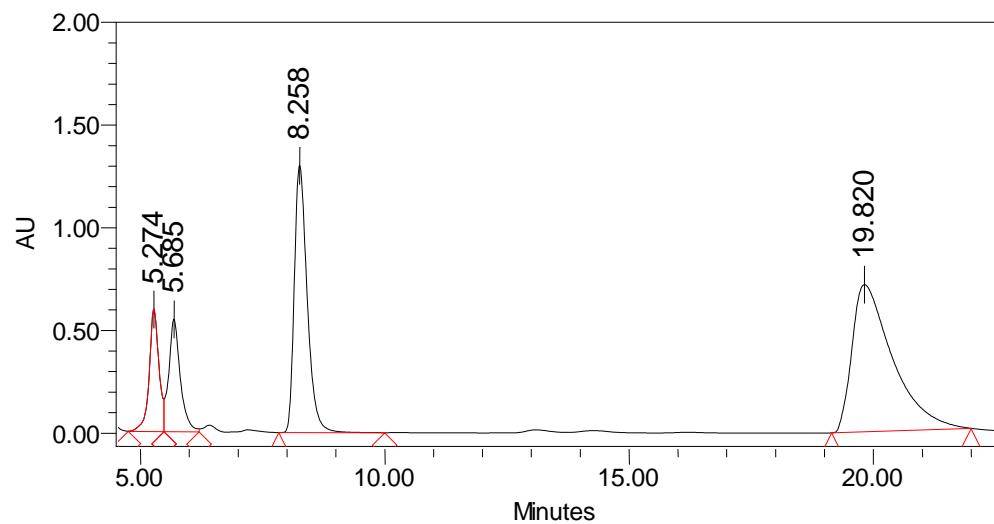
Reacción 2 con TBDMSCI (2 eq, 20% BTM, 25°C)



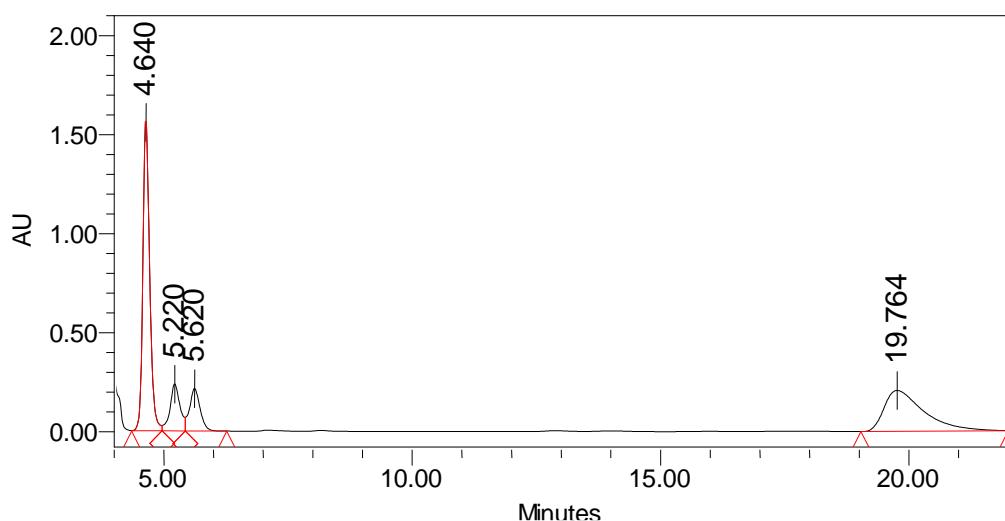
Reacción 3 con TBDMSCI (1 eq, 20% BTM, 25°C)



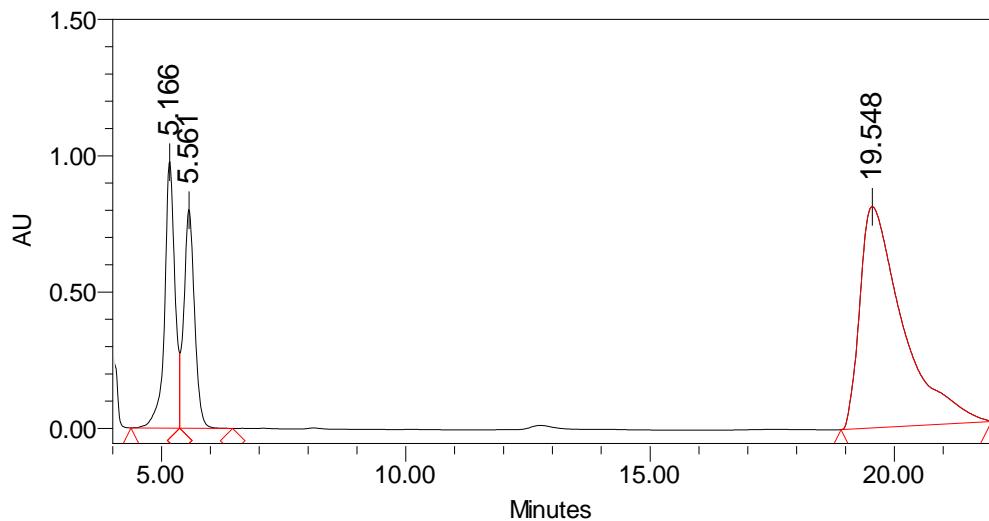
Reacción 4 con TBDMSCI (2 eq, 20% BTM, 0°C, 24 horas)



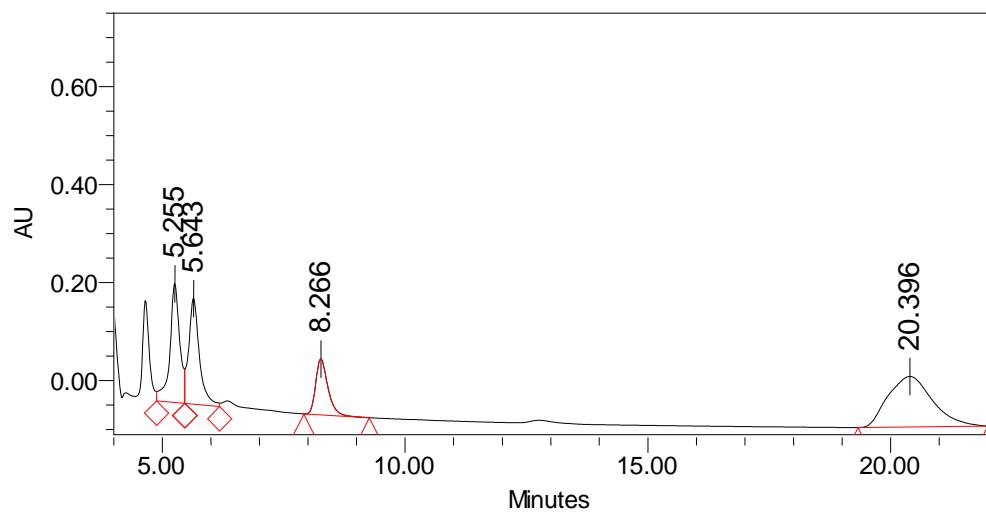
Reacción 4 con TBDMSCI (2 eq, 20% BTM, 0°C, 48 horas)



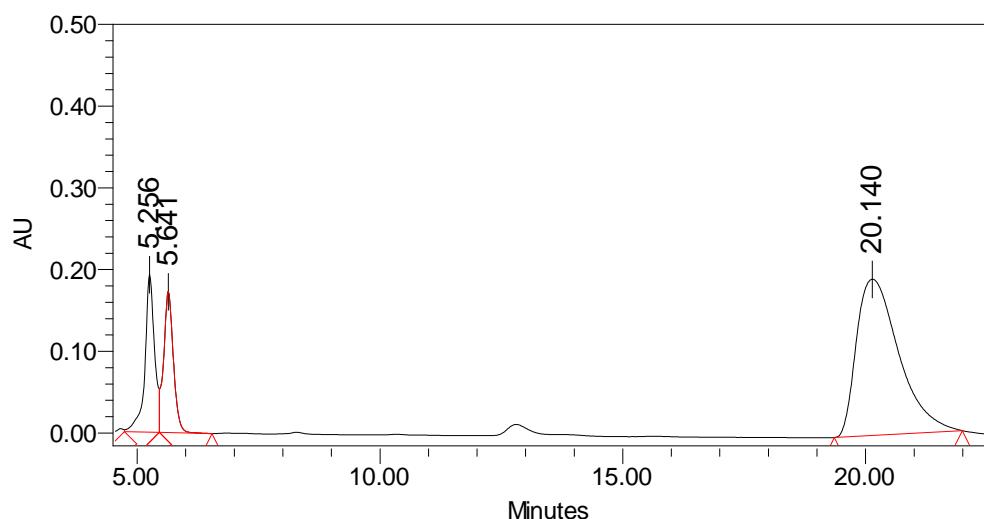
Reacción 5 con TBDMSCI (2 eq, 20% BTM, NEt₃)



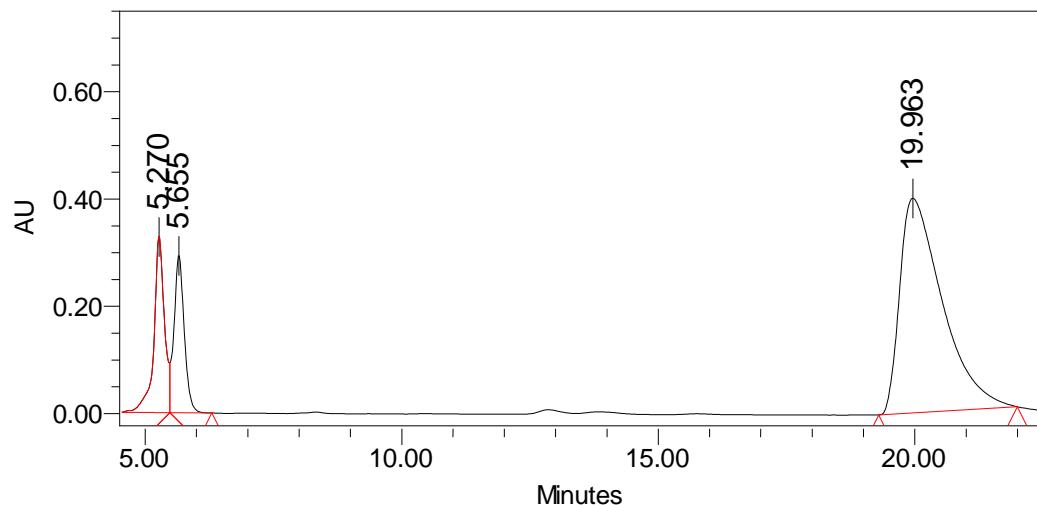
Reacción 6 con TBDMSCI (2 eq, 20% BTM, DBU 1,5 horas)



Reacción 6 con TBDMSCI (2 eq, 20% BTM, DBU 24 horas)



Reacción 7 con TBDMSCI (2 eq, 20% BTM, esponja)



(El pico observado a veces en los cromatogramas a aproximadamente 8,25 min viene del tratamiento de la reacción, no procede de nuestra reacción, ni del catalizador ni del reactivo ni de ninguno de los productos; es una impureza que absorbe mucho en UV y a longitudes de onda muy grandes, es decir, está muy conjugado, y por eso incluso la presencia de pequeñas trazas da lugar a un pico de tamaño apreciable)