

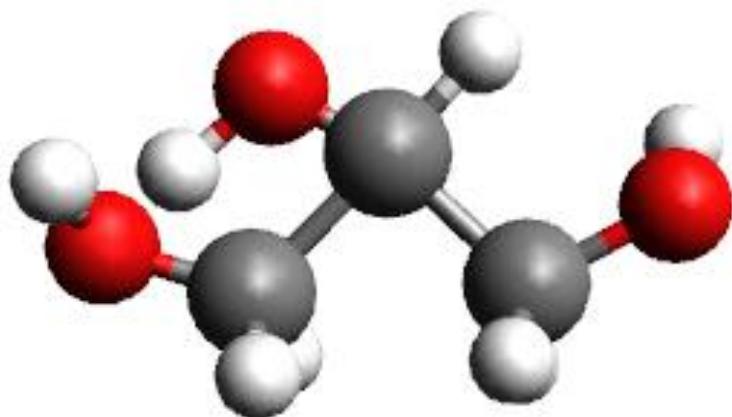


Universidad
Zaragoza



Facultad de Ciencias
Universidad Zaragoza

Reacciones organocatalizadas sobre derivados de glicerol



Autor: Rocío González Samitier
Director: Pilar López Ram de Viu
Departamento: Química Orgánica
Laboratorio de Procesos Estereoselectivos

RESUMEN

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

Para ello, en primer lugar, se han realizado distintos ensayos para llevar a cabo la benzoilación del derivado de glicerol utilizando como agente acilante benzaldehído en las condiciones citadas. El estudio de las distintas condiciones nos ha permitido comprobar su influencia en los resultados de la reacción, tanto a nivel de rendimiento como de enantioselectividad.

ABSTRACT

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

For this purpose, some essays have been developed to carry out the benzylation of the glicerol derivative using benzaldehyde as acylating agent under oxidizing conditions. Different conditions have been studied in order to analyze their influence on the reaction yield as well as enantioselectivity.

ABREVIATURAS:

AcOEt: Acetato de Etilo

APT: Attached proton test

CCF: Cromatografía en capa fina

DBU: 1,8-Diazabiciclo[5.4.0]undec-7-eno

DPQ: 3,3',5',5 – tetra-*terc*-butildifenoquinona

ee: exceso enantiomérico

HPLC: Cromatografía líquida de alta eficacia

MeOH: metanol

NEt₃: Trietilamina

NHC: Carbeno N-heterocíclico

Rf: factor de retardo

TBD: 1,5,7 – Triazabiciclo[4.4.0]dec-5-eno

TFG: Trabajo Fin de Grado

THF: Tetrahidrofurano

Índice

1. INTRODUCCIÓN	5
2. OBJETIVOS	8
3. ANTECEDENTES	9
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	10
1. Síntesis del derivado del glicerol protegido en el –OH secundario.	11
1.1. Protección del alcohol secundario: Síntesis de cis-5-(Benciloxi)-2-fenil-1,3-dioxano (2).	12
1.2. Apertura del acetal: Síntesis de 2-(benciloxi)propano-1,3-diol (3).	13
2. Benzoilación organocatalizada del derivado de glicerol.	13
2.1. Determinación de los Resultados:	16
2.2. Estudio de las reacciones:	17
3. Síntesis del catalizador.	21
3.1. Síntesis del derivado de morfolinona(7): ¹⁸	21
3.2. Síntesis de 2,4,6-trimetilfenilhidrazina (8).	22
3.3. Síntesis del precursor de carbeno N-heterocíclico (NHC).	23
4. Determinación de los resultados	24
5. PARTE EXPERIMENTAL:	24
1. Síntesis del derivado de glicerol protegido en el –OH secundario:	24
1.1. Síntesis de 5-(Benciloxi)-2-fenil-1,3-dioxano (2)	25
1.2. Síntesis de 2-(benciloxi)propano-1,3-diol (3)	25
2. Benzoilación organocatalizada del derivado de glicerol:	26
3. Síntesis del catalizador:	26
3.1 Síntesis de (4aR, 9aS)-4,4a,9,9a-tetrahidroindano[2,1-b][1,4]oxazin-3-(2H)-ona:	26
3.2 Síntesis de 2,4,6-trimetilfenilhidracina:	27
6. CONCLUSIONES:	28
7. BIBLIOGRAFÍA	29
8. ANEXOS	31
Instrumentación	31
Colección de espectros ¹ H-RMN y APT	31
Colección de cromatogramas HPLC	38

1. INTRODUCCIÓN:

Los problemas derivados del cambio climático y la necesidad de buscar vías sostenibles, económica y medioambientalmente, para todo tipo de desarrollos químicos constatan la importancia creciente del glicerol.

El glicerol –o propano-1,2,3-triol- es un líquido incoloro, inodoro, viscoso y de sabor dulce, que está presente de manera notable tanto en grasas animales como en aceites vegetales puesto que es el componente esencial de los triglicéridos. El glicerol ha sido ampliamente utilizado en cosmética, industria farmacéutica y alimentaria como humectante, emoliente, lubricante, edulcorante, espesante o conservante, entre otros usos.¹ La demanda de glicerol en forma altamente refinada y pura para dichos usos se cubría, de forma tradicional, por transformaciones químicas a partir de propeno, mientras que su obtención por saponificación de las grasas en la obtención de jabones o en la producción de ácidos grasos era cualitativamente mucho menos importante.

Sin embargo, en la actualidad el glicerol aparece en gran cantidad como desecho en el proceso de obtención del biodiesel, básico actualmente como alternativa a los combustibles más contaminantes. Por eso, además de los usos tradicionales, se han abierto nuevas y prometedoras líneas de investigación para conseguir encontrar una utilidad a esos desechos de modo que resulten rentables para las empresas. Además de sus posibles usos como disolvente, el glicerol es un compuesto ideal para la síntesis de moléculas de mayor tamaño y complejidad, puesto que es barato y altamente funcional.

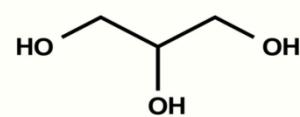


Figura 1: estructura glicerol

Este interés tiene todavía escasa presencia en los estudios científicos. El glicerol, presente en cantidad de productos y compuestos de nuestra vida diaria, todavía es un gran desconocido en todo su potencial. Según se recoge en un reciente trabajo sobre el glicerol de C. J. A Mota, B. Peres Pinto y A. Lúcia de Lima,² el número de publicaciones en las que se cita ‘glicerol’ o ‘glicerina’ como palabra clave había aumentado exponencialmente desde 1996 hasta 2016, pero seguía siendo irrelevante. La necesidad de contribuir a este tipo de investigaciones es uno de los objetivos de este Trabajo Fin de Grado.

Una de las características que hace más interesante el estudio del glicerol es su capacidad para transformarse en compuestos que contengan centros estereogénicos. Aunque el glicerol es un compuesto aquiral, la mayoría de los productos naturales derivados del glicerol son quirales. Un ejemplo sencillo es el gliceraldehído, que en la naturaleza se encuentra habitualmente como enantiómero de configuración (*R*).



Figura 2: enantiómeros gliceraldehído

Por ello, muchos grupos de investigación están investigando métodos de desimetrizar el glicerol, puesto que ayudaría a sintetizar importantes compuestos bioactivos, como algunos medicamentos contra el cáncer. La desimetrización es el proceso por el cual la molécula aquiral se modifica perdiendo los elementos de simetría que impiden que sea quiral, obteniendo un enantiómero de forma mayoritaria frente a otro. En el caso del glicerol se trataría de diferenciar los dos carbonos primarios de dicha molécula por transformación o sustitución selectiva de uno de los alcoholes primarios, consiguiendo así la transformación del carbono 2 en un centro estereogénico. Conseguir esto último es un gran reto ya que las diferencias estructurales de los enantiómeros son muy pequeñas y la estabilidad de los intermedios que conducen hasta ellos tiene que ser muy similar. De hecho, son muy pocos los ejemplos en que se haya desimetrizado el glicerol de forma eficaz.³⁻⁷

Entre las técnicas que permiten obtener compuestos enantioméricamente puros (Resolución de racematos, pool chiral..), la catálisis asimétrica es la más eficiente dado que es la única que parte de un sustrato no quiral y el inductor de quiralidad, que es el catalizador, se usa en cantidades no estequiométricas, y, habitualmente en proporciones muy pequeñas.

En particular, la organocatálisis asimétrica o enantioselectiva, persigue lograr una mayor eficiencia y sostenibilidad ambiental en la obtención de enantiómeros.

La organocatálisis consiste en una o varias reacciones químicas catalizadas por sustancias quirales orgánicas sencillas para la activación del sustrato, evitando el uso de catalizadores metálicos, más tóxicos y dañinos para el medioambiente. Los organocatalizadores se pueden considerar como análogos de sistemas enzimáticos,⁸ pero mucho más sencillos, ya que una enzima es una proteína de estructura compleja con un centro activo capaz de transformar sustratos con una orientación y geometría específica, gracias a los grupos funcionales presentes en dicho centro activo. El organocatalizador simula la actividad del centro activo de la enzima, aunque suele ser menos estereoselectivo. Sin embargo, la alta especificidad de las enzimas puede ser una desventaja en algunos casos porque limita el número de sustratos posible. Además, otra desventaja de las enzimas es que son más costosas y menos estables. Por ello, si la organocatálisis es efectiva, puede ser una buena alternativa.

En este contexto es en el que se ha desarrollado el presente trabajo. La desimetrización experimental se ha llevado a cabo por transferencia de un grupo acilo, una de las más eficaces en la resolución de dioles. El glicerol, en este caso, puede considerarse como un 1,3-diol, puesto que el hidroxilo del segundo carbono ha sido protegido previamente.

Las desimetrizaciones de dioles han sido ampliamente estudiadas utilizando distintos tipos de catalizadores.⁹⁻¹⁰ Una de las familias de organocatalizadores que han sido estudiadas en reacciones de desimetrización en general, y de dioles en particular, son los carbenos N-heterocíclicos (NHC), que actúan a través de mecanismos complejos y no siempre bien conocidos, formando un enlace covalente con los sustratos.¹¹ La estabilidad de estos carbenos reside en la existencia de una donación π desde el par de electrones no compartidos del átomo de nitrógeno al orbital p vacío del carbeno. La posición que ocupan los nitrógenos es fundamental: de forma tradicional un carbeno es electrófilo y en este caso, debido a la resonancia, el NHC generado es un nucleófilo.¹²

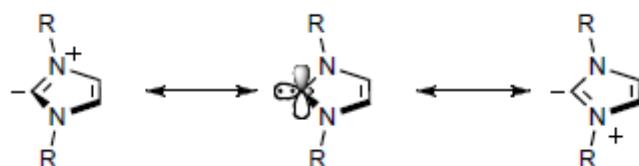


Figura 3

Normalmente, estos carbenos se forman a partir de precursores catiónicos: sales de imidazoles, triazoles, tetrazoles, benzopirazoles, oxazoles y tiazoles. Para su activación

es necesaria la adición de una base capaz de arrancar el protón situado en el átomo de carbono entre los átomos de nitrógeno. Estos compuestos suelen tener pK_{aS}^{13} relativamente altos que oscilan entre 21-24 en función de su estructura y los sustituyentes que tenga.¹⁴

En este estudio se va a emplear un NHC como catalizador en la reacción de acilación de uno de los grupos hidroxilo del glicerol. La transferencia del grupo acilo puede llevarse a cabo desde un éster, generalmente vinílico, o desde un aldehído con un posterior proceso de oxidación.¹⁵ En este trabajo se aborda la acilación partiendo de un aldehído, el benzaldehído, para obtener benzoatos de glicerol.

A continuación, se muestran algunos ejemplos de NHC:

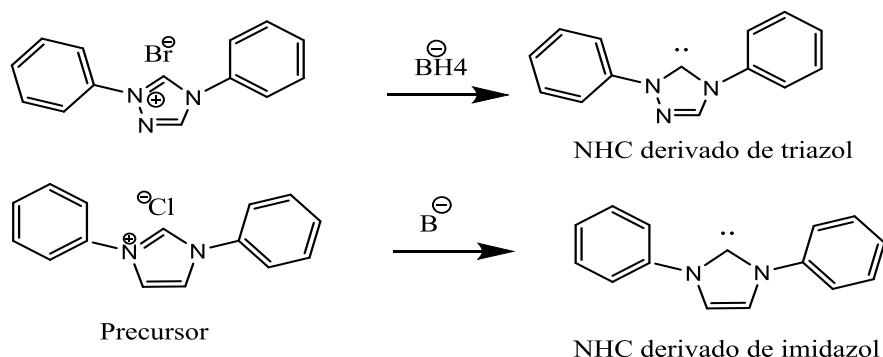


Figura 4

2. OBJETIVOS:

El objetivo principal de este trabajo es el intento de optimizar la benzoilación estereoselectiva de un derivado de glicerol, utilizando un organocatalizador de tipo carbeno N-heterocíclico.

El producto de partida será el glicerol con el hidroxilo del C2 protegido en forma de éter bencílico. Partiendo del 2-benciloxipropano-1,3-diol, se llevará a cabo la esterificación de uno de los alcoholes primarios empleando como agente acilante benzaldehído en presencia de 3,3',5'-tetra-*terc*-butildifenilquinona (DPQ) como oxidante externo y utilizando un carbeno N-heterocíclico quiral como catalizador. Partiendo de unas condiciones estándar puestas a punto previamente en el grupo de investigación, se hará un estudio de diferentes factores que pueden afectar a los resultados de la reacción.

Como objetivos particulares podemos destacar:

1. Obtención del 2-(benciloxi)propano-1,3-diol que será usado como producto de partida, a partir del glicerol.
2. Ensayo de reacciones de desimetrización organocatalizada por benzoilación de uno de los –OH primeros del 2-benciloxipropano-1,3-diol cambiando condiciones de reacción: tiempo de reacción, cantidad de catalizador, cantidad de base, temperatura.
3. Análisis de los resultados obtenidos (rendimientos y excesos enantioméricos) para ver cómo afectan a la reacción los distintos parámetros modificados y, en función de las conclusiones, plantear nuevos experimentos.
4. Síntesis de un nuevo organocatalizador para optimizar la enantioselectividad de la reacción.

3. ANTECEDENTES:

El estudio de la benzoilación organocatalizada de glicerol protegido en el carbono secundario para poder abordarla como la resolución de un 1,3-diol, ya ha sido realizado previamente por el grupo de investigación. Estos trabajos previos habían permitido obtener algunas conclusiones, que fueron punto de partida de este trabajo:

- La protección del hidroxilo secundario como éter bencílico permitía tener un derivado estable del glicerol en la reacción de benzoilación, al contrario que la protección como *terc*-butildimetilsilil éter, en la cual se observaba la migración del grupo TBS del carbono secundario al primario en las condiciones de acilación.

Se había comprobado también que el diol era estable durante períodos de tiempo no muy largos, y que al cabo de un mes, incluso guardado en nevera, polimerizaba. Por ello, era necesario sintetizarlo de nuevo para llevar a cabo el estudio de las reacciones.

- La DPQ, oxidante utilizado en algunas reacciones de desimetrización de 1,3-dioles por acilación catalizada por NHC partiendo de aldehídos, daba buenos resultados en la benzoilación de nuestro derivado de glicerol. Sin embargo, otro oxidante también descrito en procesos similares, la manganesa MnO_2^{16} , al ser ensayado en nuestra reacción demostró no ser eficaz.

La DPQ fue sintetizada el año anterior durante la realización de otro TFG, y al ser estable y tener cantidad abundante, pudo ser utilizado en este trabajo sin necesidad de volver a sintetizar más.

- Las bases que se utilizan en la reacción para generar el carbeno a partir del precursor parecen ser muy importantes y la basicidad no es el único factor que importa. Así, en trabajos anteriores se estudiaron diferentes bases de distinta estructura y pKa que suelen utilizarse en este tipo de reacciones de acilación utilizando NHC como organocatalizadores (Cs_2CO_3 , esponja de protones, TBD, DBU, NEt_3) y las únicas que condujeron a rendimientos y excesos enantioméricos aceptables fueron Cs_2CO_3 y esponja de protones. Además, se observó un comportamiento diferente en cuanto a la enantioselectividad (cada uno conducía a un enantiómero mayoritario diferente), por lo que en este estudio se optó por descartar el resto de bases y centrarnos en estas dos.
- De los disolventes estudiados con anterioridad, que se habían extraído de la literatura relacionada, solo el THF conducía a enantioselectividad, por lo que se eligió para este trabajo.
- En cuanto al organocatalizador, se va a continuar utilizando el NHC con estructura de imizadol derivado del aminoalcohol (1R, 2S)-1-amino-2-indanol y la fenilhidracina que se había usado en trabajos anteriores. En los trabajos descritos en la literatura sobre resolución de dioles usando NHC, suelen obtener mejores resultados en cuanto a enantioselectividad cuando se utiliza un carbeno heterocíclico derivado de la 2,4,6-trimetilfenilhidracina en vez del derivado de fenilhidracina. Por eso, se va a proceder a la síntesis de este nuevo NHC derivado de 2,4,6-trimetilfenilhidracina.

Como punto de partida se van a tomar las condiciones de reacción que se usaron en trabajos anteriores, y que se van a considerar como condiciones estándar: 10% de catalizador, 1 equivalente de base, Tº ambiente, 22 horas. A lo largo de este trabajo se va a intentar obtener mejores rendimientos modificando alguna de estas condiciones de reacción estándar.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN:

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

La primera parte del trabajo fue la síntesis de 2-benciloxipropano-1,3-diol según la secuencia sintética siguiente:

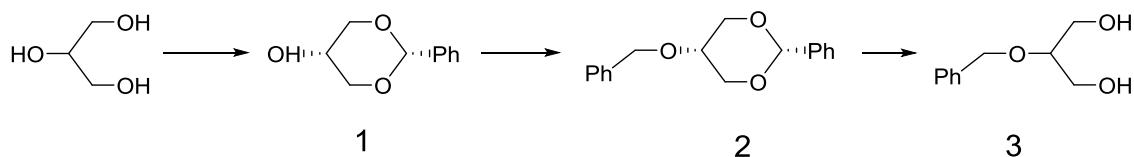


Figura 5

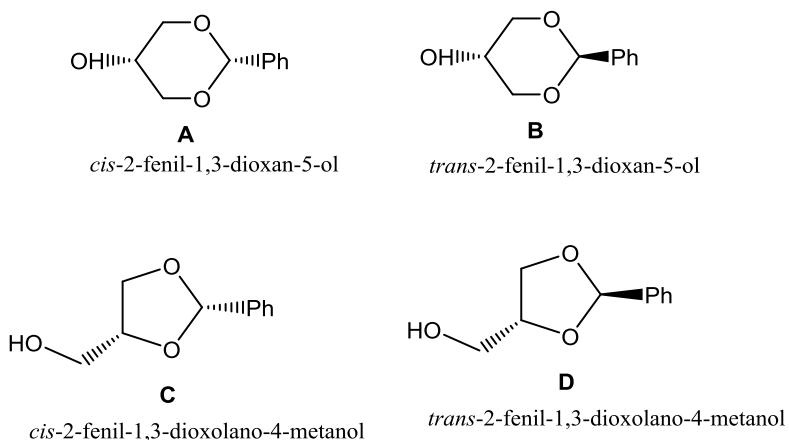
El diol **3** se genera a medida que se va necesitando poner reacciones, por lo cual la última etapa de la secuencia sintética se realizó varias veces.

La segunda parte consistió en la modificación de algunas de las condiciones de la reacción de benzoilación organocatalizada con el fin de optimizar los resultados.

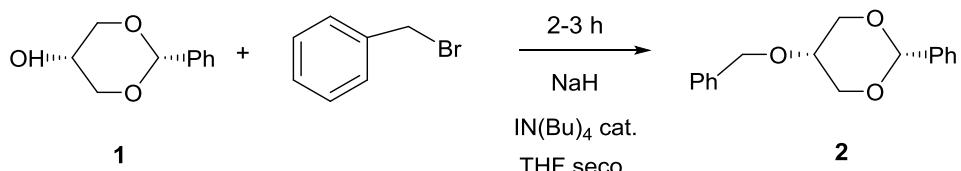
La última parte consistió en la síntesis de un nuevo precursor de carbeno para utilizarlo como organocatalizador.

1. Síntesis del derivado del glicerol protegido en el –OH secundario.

El compuesto **1** es un acetal derivado de glicerol que se obtiene por reacción de este con benzaldehído en presencia de ácido sulfúrico, eliminando el agua por destilación azeotrópica. En esta reacción se obtiene una mezcla de cuatro diastereoisómeros, de los cuales el compuesto **1** (isómero **A** en la figura) es el mayoritario y el único sólido. El compuesto se separa de la mezcla por columna cromatográfica seguida por recristalización. En trabajos anteriores, se comprobó que la mezcla de isómeros restante se podía llevar a la composición de equilibrio (volviendo a ser mayoritario el compuesto **B**) por disolución en CHCl₃ y tratamiento con unas gotas de ácido sulfúrico. En este trabajo, partiendo de esta mezcla de isómeros reequilibrada, sin necesidad de volver a sintetizar la mezcla de acetales, se aisló el isómero *cis*-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol (compuesto **1**) por cromatografía en columna (éter/hexano 8/2), generalmente se suele recristalizar en diisopropileter (en caliente)/hexano, pero en esta ocasión se comprobó por H-RMN que el compuesto estaba puro. Así, partiendo de 18.84 g de una mezcla A/B/C/D = 34/23/23/20 se obtuvieron 3.401 g del compuesto **1**. Los datos espectroscópicos del sólido obtenido se recogen en la parte experimental y los anexos de esta memoria, y coinciden con los descritos para el compuesto **1**.

**Figura 6**

1.1. Protección del alcohol secundario: Síntesis de **cis**-5-(Benciloxi)-2-fenil-1,3-dioxano (2).

**Figura 7**

Partiendo del compuesto *cis*-2-fenil-1,3-dioxan-5-ol se lleva a cabo la protección del grupo hidroxilo libre situado en el carbono secundario de dicho compuesto mediante una reacción de Williamson haciendo reaccionar bromuro de bencilo, hidruro de sodio y yoduro de tetrabutilamina en THF durante 3 horas.¹⁷

Al finalizar la reacción, seguida por Cromatografía de capa fina (eluyente éter/hexano 8/2) se observa tanto el producto de la reacción formado, revelándolo en el ultravioleta, como el bromuro de bencilo que quedó en exceso y aparece en forma de gran mancha en la parte superior de la placa cromatográfica. Sin embargo, la presencia del producto de partida no se hace notable hasta hacer uso del revelador de ácido fosfomolíbdico gracias al cual se intuye una ligera mancha en la parte baja de la placa.

Una vez visto el transcurso de la reacción, evaporamos el bruto de reacción en el rotavapor para hacer una columna en sílica gel empleando como eluyente de nuevo éter/hexano 8/2 y conseguir así el aislamiento total de nuestro compuesto. El aspecto final es un sólido blanquecino.

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

Para llevar a cabo la apertura del acetal se opta por una hidrólisis ácida. Se disuelve el 5-(benciloxi)-2-fenil-1,3-dioxano en una mezcla de MeOH/THF (80/1) y se añaden unas gotas de agua. A la disolución anterior se añade ácido p-toluenosulfónico y se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas.

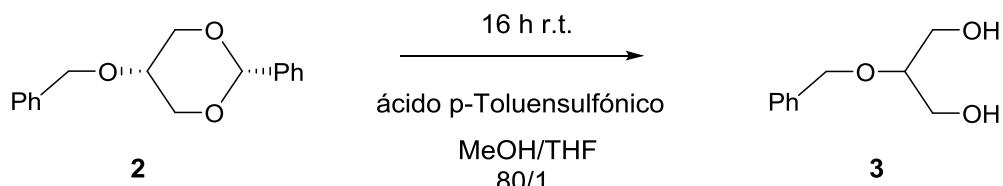


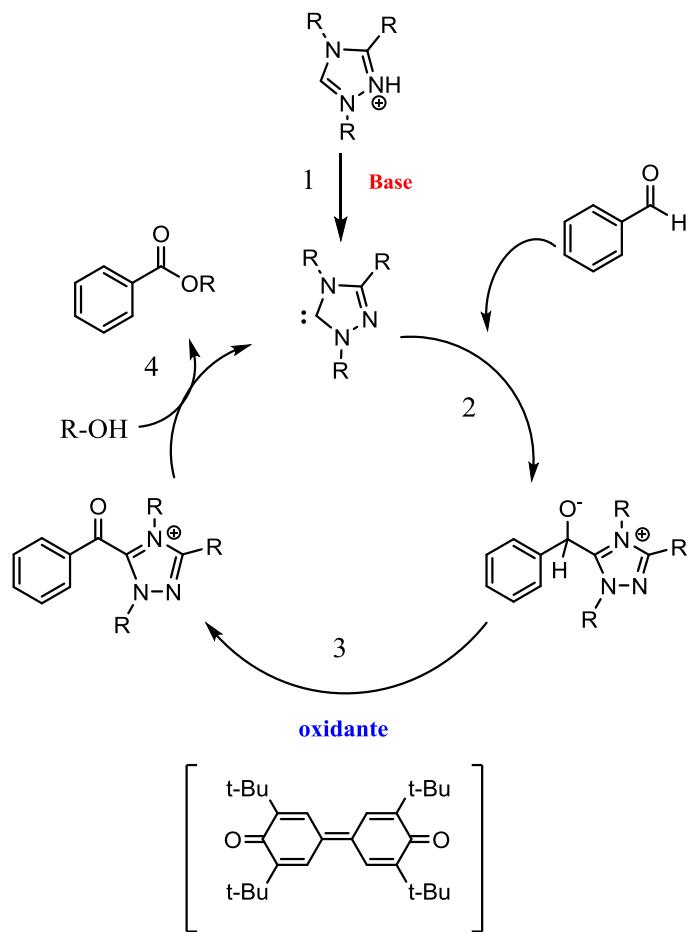
Figura 8

La reacción se sigue por CCF (eluyente: hexano/AcOEt 1/2). Una vez terminada la reacción, la mezcla obtenida es evaporada y separamos el bruto de la reacción del producto de partida sin hidrolizar mediante una columna en sílica gel con hexano/AcOEt (1/2) como eluyente obteniendo como producto un aceite amarillento.

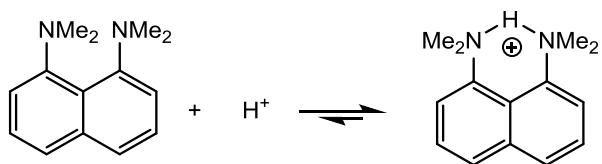
El compuesto obtenido se guardó en el congelador para evitar que polimerizara.

2. Benzoilación organocatalizada del derivado de glicerol.

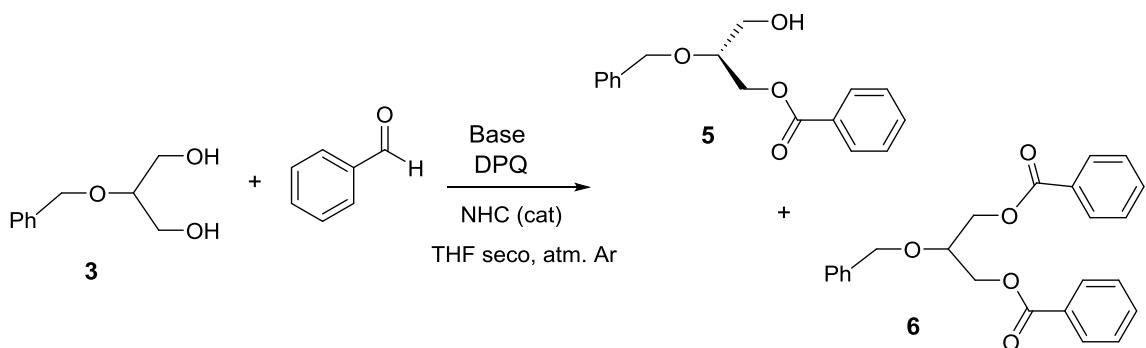
A continuación, se muestra el posible ciclo catalítico de la reacción de transferencia del grupo acilo por medio de intermedios acil-azolio generados a partir de aldehídos vía reacciones redox, que describen diferentes autores que trabajan en el tema.²⁰

**Figura 9**

- En primer lugar, la base arranca un protón del precursor del organocatalizador de manera que se forma el carbeno, que es el catalizado propiamente dicho. Se harán pruebas con dos bases distintas, carbonato de Cesio (Cs_2CO_3) y esponja de protones (1,8-bis(dimetilamino)naftaleno). Ambas bases son relativamente fuertes (el pK_a de sus ácidos conjugados es 10,3 y 12, respectivamente) puesto que el carbeno derivado de aminoindanol presenta un pK_a de 17,4. La diferencia estructural es importante, siendo el carbonato una base inorgánica (aunque más soluble en disolventes orgánicos que otras como el carbonato de potasio) y la esponja de protones una base nitrogenada aromática cuya basicidad elevada se debe a la repulsión de los pares de electrones de los dos nitrógenos próximos y a la formación de una especie protonada muy estable por formación de un enlace de hidrógeno intramolecular.

**Figura 10**

- En la segunda etapa, el carbeno formado ataca al carbonilo del aldehído, dando lugar a un intermedio tetraédrico acil-azolio con el grupo alcohol.
- En la tercera etapa de este ciclo catalítico es necesario oxidar este intermedio formado para obtener el intermedio activo. Esta oxidación se ve favorecida por la naturaleza aromática del triazol, que provoca que el alcohol se encuentre en una posición bencílica. El oxidante ha de ser cuidadosamente elegido para que no oxide erróneamente al nucleófilo que queremos que ataque. En nuestro caso, ya se había comprobado que la manganesa, que se suele usar en este tipo de procesos, no daba lugar a la reacción mientras que la DPQ sí lo hacía.
- Por último, el alcohol, en nuestro caso el 1,3-diol derivado del glicerol, ataca al carbonilo del intermedio acil-azolio dando lugar al éster y regenerando de nuevo el carbeno. Si la reacción es realmente enantioselectiva, se logrará obtener mayoritariamente uno de los enantiómeros del monoéster **5**. Uno de los inconvenientes de esta desimetrización no es sólo que no sea enantioselectiva, sino que se obtenga el diéster **6**, que vuelve a ser aquiral.

**Figura 11**

Así, de manera global, estas son las condiciones generales de las pruebas catalíticas a desarrollar, que es lo que hemos llamado condiciones estándar: 1 equivalente de 1,3-diol, 1 equivalente de benzaldehído (agente acilante), 1 equivalente de base (Cs_2CO_3 o esponja de protones), 10% del precursor de carbeno, 1 equivalente de oxidante DPQ, THF seco como disolvente y tiempo de reacción 22 h.

Sobre estas condiciones estándar se han hecho modificaciones para ver el efecto sobre la reacción, y así se ha estudiado la influencia del disolvente seco, se han estudiado distintos tiempos de reacción, distintas proporciones de catalizador y de base.

Algunas reacciones se pusieron varias veces en las mismas condiciones, y además se pudieron comprobar con resultados previamente obtenidos en el grupo de investigación.

Para la adición de reactivos se ha seguido el siguiente orden:

Dte

Base $\xrightarrow{15-20 \text{ mins}}$ **Benzaldehído** $\xrightarrow{5-10 \text{ mins}}$ **Oxidante** $\xrightarrow{5-10 \text{ mins}}$ **Diol**

Prec. Carbeno

2.1. Determinación de los Resultados:

En cada reacción ensayada se llevó a cabo la determinación tanto del rendimiento en producto monoacilado **5** como de la relación de enantiómeros obtenida.

El rendimiento, así como la proporción de productos mono- y di-sustituido (relación de compuestos **5** y **6**) se determinó por ^1H -RMN utilizando trimetoxibenceno como patrón interno, lo que nos permite saber cuánta masa tenemos de cada producto en el bruto de reacción. Para ello utilizamos señales específicas de cada uno de los compuestos, gracias a estudios previos de caracterización de los compuestos **5** y **6**.

Para la determinación del rendimiento se preparan, en primer lugar, un ^1H -RMN de una cantidad exacta de cada uno de los brutos de reacción realizados, con 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno, lo que nos permitirá cuantificar el rendimiento que se ha obtenido. A nivel práctico, para realizar los cálculos, integramos las señales correspondientes a los 3H del anillo aromático del trimetoxibenceno así como los 2H del grupo bencilo de los compuestos **3**, **5** y **6**.

En cuanto al ee, las determinaciones se realizaron mediante HPLC de las reacciones estudiadas utilizando una columna quiral derivada de polisacáridos. Las condiciones óptimas ya estaban fijadas previamente por el grupo de investigación. La columna utilizada ha sido la Chiraldak® AS-H (derivada de amilosa) y como eluyente hexano/2-

propanol (95/5), puesto que era la única en la que se logró una separación adecuada de los enantiómeros. Estas columnas, como otras en que el selector quiral está solo depositado sobre la sílice y no inmovilizado, son muy sensibles a la presencia de cualquier disolvente que no sea hexano o alcoholes, por lo que había que evitarlos. Además, puesto que el selector quiral es un polisacárido, evitamos analizar directamente los brutos de reacción para evitar el posible efecto que el oxidante pudiera tener sobre dicho polisacárido. Para ello, previamente a la determinación de la enantioselectividad se hacía una pequeña columna cromatográfica (hexano/AcOEt 95/5) para eliminar los restos de oxidante, se evaporaba el disolvente de las fracciones recogidas y la muestra se disolvía en etanol para ser analizada por HPLC.

2.2. Estudio de las reacciones:

Como ha sido mencionado, las pruebas se realizan con dos bases diferentes, Cs_2CO_3 , cuyo pK_a es de 10.3 y con Esponja de Protones con pK_a de 12.0.

Se exponen primero los resultados obtenidos con carbonato de cesio y luego se seguirá con los de la Esponja de Protones, aunque en realidad las reacciones con las dos bases se fueron poniendo de manera simultánea.

Se comenzó por ver la influencia de utilizar un disolvente anhidro o no, para fijar ya esta condición en las siguientes pruebas. Todos los trabajos previos en el grupo de investigación se habían llevado a cabo por defecto con THF seco y en atmósfera inerte, pero no sabíamos si esto era necesario. Por eso, se llevaron a cabo las pruebas en condiciones estándar con las dos bases y utilizando THF seco y normal.

Tabla 1: estudio de las reacciones con las condiciones estándar.

Prueba	Disolvente	Base	tiempo	Rto % compuesto 5	Relación compuestos 5/6	e.e %
1	THF seco	Cs ₂ CO ₃	22h	44	5.6/1	23
2	THF seco	Cs ₂ CO ₃	22h	39	5.8/1	14
3	THF seco	Cs ₂ CO ₃	22h	22	2/1	8
4	THF	Cs ₂ CO ₃	22h	10	1.1/1	-

La primera conclusión que se puede sacar es la gran importancia que tiene el hecho de utilizar como disolvente el THF anhidro ya que si no está seco, el rendimiento disminuye notablemente y no se obtiene exceso enantiomérico, lo que puede deberse a la hidrólisis de los ésteres. Además, los ensayos **1 y 2** están realizados con el mismo diol, pero dejando transcurrir entre uno y otro dos semanas. Como se observa, tanto el rendimiento de la reacción como el exceso enantiomérico se ven afectados en función del tiempo que lleva el 1,3-diol preparado.

Tabla 2: variación de la proporción de catalizador y base.

Prueba	Disolvente	Base Cs ₂ CO ₃	catalizador	tiempo	Rto % compuesto 5	Relación compuestos 5/6	e.e %
1	THF seco	1 eq	10%	22h	44	5.6/1	23
5	THF seco	1 eq	20%	22h	36	0.8/1	2
6	THF seco	1.5 eq	10%	22h	34	3.4/1	10
7	THF seco	0.15 eq	10%	5h	19	0.6/1	22
8	THF seco	0.15 eq	10%	1.5h	26	9.1/1	16

En esta tabla, se toma como referencia un ensayo con condiciones estándar y se comienza modificando el porcentaje de catalizador. Como se puede comprobar, este cambio resulta perjudicial dado que el ee que se obtiene es prácticamente nulo. Además, la reacción progresó más rápidamente, pero eso no condujo a un mayor rendimiento en compuesto monosustituido **5**, sino en diéster **6**.

Las siguientes reacciones se llevan a cabo cambiando el número de equivalentes de base. En la bibliografía se habían encontrado estudios con distintas proporciones de base, en algunas una cantidad un poco superior a la cantidad de precursor de carbeno, en

otras equimolecular con el diol, en otras incluso superior. Se hace un primer ensayo, la prueba 6, aumentando a 1.5 equivalentes y el resultado no es favorable ya que el ee disminuye hasta un 10%. Las siguientes pruebas se realizan con 0.15 equivalentes y a tiempos más cortos, ya que durante el seguimiento de la reacción se observó que a las 5 horas ya había terminado. A tiempo más corto (prueba 8) se obtienen rendimientos similares a los de las condiciones estándar pero con una mejor relación mono/di. Uno de los aspectos más interesantes de estas dos últimas pruebas es que con menos base se produce una inversión de la enantioselectividad obteniéndose como enantiómero mayoritario el 2, es decir, el más retenido y el contrario de lo ocurrido en todas las reacciones anteriores, en las que el mayoritario era el enantiómero 1, o sea, el menos retenido. Esos dos datos de diferente velocidad de reacción y diferente orientación de la enantioselectividad parecen indicar que la cantidad de base influye en que operen mecanismos diferentes.

Tabla 3: estudio de la influencia de la temperatura.

Prueba	Disolvente	Base Cs_2CO_3	catalizador	tiempo	T ^a	Rto % compuesto 5	Relación compuestos 5/6	e.e %
7	THF seco	0.15 eq	10%	5h	Ambiente	19	0.6/1	22
9	THF seco	0.15 eq	10%	5.5 h	0°C	21	10/1	22
10	THF seco	0.15 eq	10%	5 h	-30°C	22	9/1	8

En cuanto a las modificaciones de la temperatura, el estudio se ha hecho con una proporción 0,15 de base porque eran las condiciones en que la reacción era rápida. Se observa que al disminuir la temperatura a 0°C, la velocidad de la reacción es menor, y que la tendencia en la enantioselectividad es la misma (mayoritario enantiómero 2). Sin embargo, al continuar bajando la temperatura se vuelve a obtener preferentemente el enantiómero 1, lo que parece confirmar que hay una competencia entre dos mecanismos de reacción y que prevalece uno u otro en función de la temperatura.

Tabla 4: estudio de las reacciones en condiciones estándar con esponja de protones.

Prueba	Disolvente	Base	tiempo	Rto % compuesto 5	Relación compuestos 5/6	e.e %
11	THF seco	Esponja protones	22h	36	7.7/1	20
12	THF seco	Esponja protones	22h	40	2.1/1	-
13	THF seco	Esponja protones	22h	14	8.6/1	22
14	THF	Esponja protones	22h	8	-	-
15	THF seco	Esponja protones	48 h	37,5	2/1	-

Las pruebas descritas anteriormente están todas realizadas con un equivalente de base y el 10% de catalizador. En esta ocasión, cambiando la base, se vuelve a comprobar la gran importancia del uso del disolvente anhidro para poder obtener ee y buenos rendimientos. Se toma la prueba 11 como referencia y al repetirla en las mismas condiciones (prueba 12), se observa un gran cambio en el rendimiento y que ya no hay exceso enantiomérico, lo cual puede deberse al estado del diol, que en este caso llevaba más tiempo preparado. La prueba 13, realizada con un diol recién sintetizado es el claro ejemplo de que la esponja es realmente sensible al estado del diol. En cuanto a la prueba 15, se pensó que los bajos rendimientos obtenidos podían ser por falta de tiempo de reacción y por eso se realizó esta prueba dejando la reacción durante 48 horas, pero no se consiguieron resultados positivos.

Tabla 5: modificación de las condiciones estándar.

Prueba	Disolvente	Base Esponja protones	catalizador	tiempo	Rto % compuesto 5	Relación compuestos 5/6	e.e %
13	THF seco	1 eq	10%	22h	14	8.6/1	22
16	THF seco	0.15 eq	10%	22h	14.5	20.6/1	22
17	THF seco	1 eq	20%	22h	34.5	2.8/1	22

Tomando como referencia la prueba 13, realizada en condiciones estándar, nos disponemos a cambiar algunas condiciones en busca de un mejor rendimiento. En la prueba 16, con menos cantidad de base, el ee se mantiene, pero el rendimiento global de la reacción disminuye notablemente. Al cambiar las condiciones del catalizador, añadiendo esta vez un 20%, tanto el ee como el rendimiento se mantienen, pero la relación de compuestos **5** y **6** disminuye observándose una clara tendencia a formar el compuesto disustituído.

El mecanismo de la esponja de protones parece ser siempre el mismo en todas las condiciones operando mayoritariamente de manera inversa al carbonato de cesio.

Además de estas pruebas, hay más ensayos realizados experimentalmente cuyos resultados no fueron buenos o no pueden considerarse relevantes dado que a lo largo del trabajo nos dimos cuenta de que para obtener de forma correcta la enantioselectividad es muy importante realizar una columna inmediatamente después de terminar la reacción y valorarla en HPLC, porque los compuestos tienden a racemizar si dejamos el bruto de reacción sin cromatografiar, incluso dejándolo en el congelador.

3. Síntesis del catalizador.

Para la síntesis del NHC partiremos del amino alcohol (1R, 2S)-1-amino-2-indanol y la llevaremos a cabo en dos etapas: una primera en la que formaremos una amida cíclica (morfolinona) y una segunda en la que tiene lugar la formación del heterociclo.

3.1. Síntesis del derivado de morfolinona(**7**):¹⁸

En la primera etapa, en busca de la formación de una amida, se hace reaccionar el aminoalcohol quiral con un reactivo difuncional como es el cloroacetato de etilo de forma que se obtiene también un éter.

Se prepara una disolución de NaH en suspensión con THF anhidro a 0°C y se añade el aminoalcohol en dos porciones, dejando transcurrir 15 minutos entre ellas. Esta reacción genera H₂ como subproducto por lo que es importante que el matraz cuente con un escape para evitar que se almacene y acabe desprotonando a la amina. La disolución adquiere un color morado intenso, que puede ser debido a una oxidación de la amina en posición bencílica. La mezcla se calienta a 70°C durante 40 minutos agitando en busca

de desprotonar el amino alcohol y posteriormente se enfriá en baño de hielo para llevar a cabo una reacción de Williamson con bromoacetato de metilo. Tras esto, se mantiene calentando a reflujo durante 2 horas con el fin de facilitar la formación de la amida.

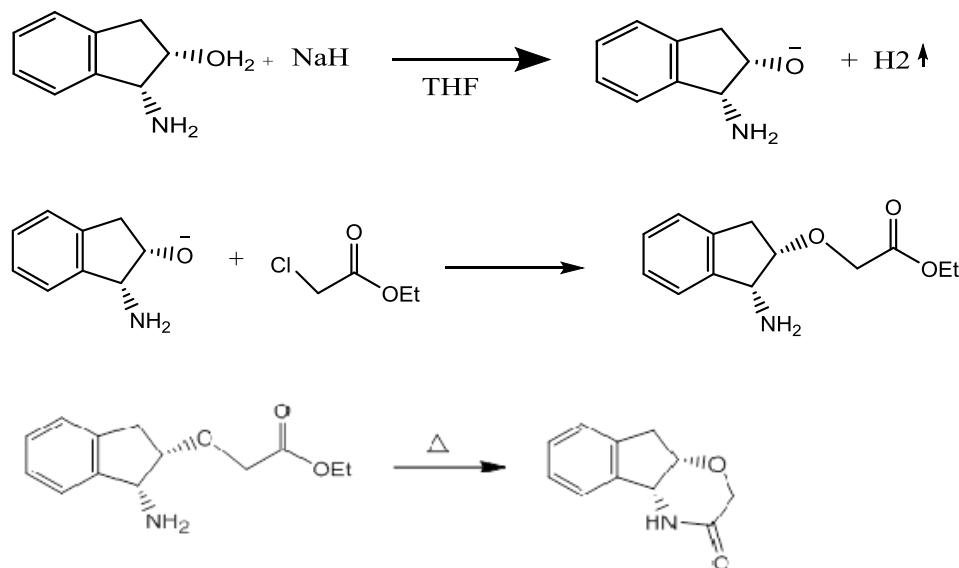
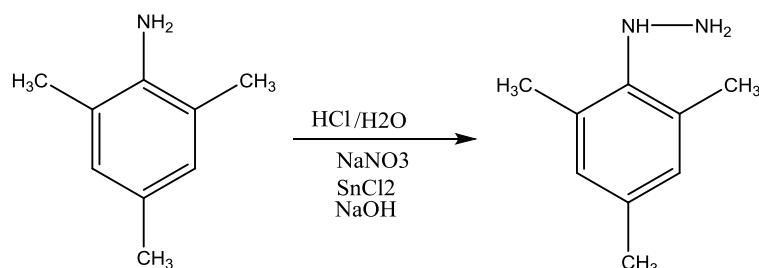


Figura 12

La mezcla resultante se vierte sobre agua/hielo para neutralizar posibles restos de NaH. Se evapora el exceso de THF en el rotavapor y se extrae la disolución acuosa con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se seca, obteniéndose un sólido blanco con alguna impureza de color marrón. Se procede a la purificación por columna sílica gel (eluyente AcOEt/EtOH 8/2) y se obtiene un sólido de color blanco.

3.2. Síntesis de 2,4,6-trimetilfenilhidrazina (8).

Para la síntesis del precursor de carbeno se necesita sintetizar previamente la hidracina. Esta reacción fue llevada a cabo en dos ocasiones siguiendo un procedimiento experimental descrito¹⁹. Para ello, se hace reaccionar la 2,4,6-trimetilanilina con una mezcla de HCl/H₂O agitando y se enfriá a -4°C. A continuación, se añade NaNO₂ en agua y se mantiene por debajo de 0°C agitando durante media hora. Pasado este tiempo, con la ayuda de un embudo de adición, se va añadiendo gota a gota una disolución de SnCl₂ durante una hora y media manteniendo la reacción por debajo de 5°C.

**Figura 13**

La mezcla se deja toda la noche a temperatura ambiente, unas 20 horas, y transcurrido ese tiempo, se enfriá en agua/hielo durante una hora. El producto amarillento precipitado se filtra a vacío y el sólido obtenido se lava con NaCl y éter. Se disuelve dicho sólido lavado con H₂O y se le añade NaOH para liberar la hidracina que haya precipitado en forma de clorohidrato. Se hace una extracción con éter y se lava con agua, escogiendo la fase etérea. Se seca con MgSO₄.

La fase orgánica obtenida la tratamos con HCl en 1,4-dioxano para precipitar el clorohidrato puro y por si quedan restos de clorohidrato de anilina, se recristaliza en etanol al 95%. Esta síntesis se repitió puesto que la primera vez el rendimiento obtenido fue muy bajo y no se pudo purificar casi producto y la segunda vez hizo falta una segunda recristalización dado que el sólido no era completamente blanco.

3.3. Síntesis del precursor de carbeno N-heterocíclico (NHC).

La síntesis del compuesto final NHC no pudo llevarse a cabo puesto que en ningún momento funcionó la reacción. Se comprobó por RMN que los productos obtenidos tanto de la fenilhidrazina como de la morfolinona eran buenos y estaban puros y, sin embargo, al juntarlos no se obtenía el compuesto esperado.

Para formar el anillo de triazol, el carbonilo de la amida ha de ser atacado por la fenilhidrazina y esto solo ocurre si se activa el carbonilo. Para ello, se disuelve la morfolinona en CH₂Cl₂ y se añade un pequeño exceso de tetrafluoroborato de trietil oxonio. La reacción se deja agitando y a temperatura ambiente toda la noche. Transcurrido el tiempo necesario, se añade una cantidad estequiométrica de fenilhidrazina y trietilamina con el fin de que forme la hidrazone atacando al carbonilo activado. En cuanto se añadió la fenilhidrazina, se pudo observar como la disolución

adquiría un color morado muy intenso. Pasado el tiempo de reacción (24 horas) se evaporó el CH₂Cl₂ y se obtuvo un sólido morado de aspecto esponjoso que se disolvió en la menor cantidad posible de metanol y un gran exceso de ortoformiato de trietilo. Tras esto, se calentó a reflujo durante 14 horas, cuando se observó que todo el disolvente se había evaporado y no había ningún precipitado. Se comprobó por CCF que la reacción no había funcionado puesto que se obtenía el producto de partida de nuevo. Se repitió este nuevo procedimiento con la nueva morfolinona y la 2,4,6-fenilhidrazina y los resultados volvieron a ser los mismos.

4. Determinación de los resultados

Para llevar a cabo la determinación de los resultados contábamos con imágenes de patrones de los compuestos **5** y **6** de estudios previos realizados por el grupo de investigación, lo cual nos permitió la caracterización de las señales obtenidas en ¹H-RMN y en ¹³C-RMN.

Para la determinación del rendimiento se preparan, en primer lugar, un ¹H-RMN de cada uno de los brutos de reacción de los ensayos realizados con 1,3,5-trimetoxibenceno como patrón interno, lo que nos permitirá cuantificar el rendimiento que han obtenido. A nivel práctico, para realizar los cálculos, se integran las señales correspondientes a los 3H unidos al anillo aromático del trimetoxibenceno, así como los 2H del grupo bencílico de los compuestos **3**, **5** y **6**.

En cuanto al ee, las determinaciones se realizaron mediante HPLC de las reacciones estudiadas. Las condiciones óptimas estaban fijadas previamente por el grupo de investigación. La columna utilizada ha sido la Chiraldak® AS-H y como eluyente hexano/2-propanol (95/5), puesto que era la única en la que se logró una separación adecuada de los enantiómeros.

5. PARTE EXPERIMENTAL:

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

Para esta síntesis en vez de partir de glicerol, partimos de éste protegido previamente por el grupo de investigación del laboratorio en los alcoholes primarios. Esta protección

se llevó a cabo haciendo reaccionar el glicerol con benzaldehído en presencia de ácido sulfúrico.

1.1. Síntesis de 5-(Benciloxi)-2-fenil-1,3-dioxano (2)

Se pesan 390 mg de NaH (dispersión al 60%) y se disuelven en 18 mL de THF anhidro, bajo atmósfera inerte de argón. Se añaden 1.8 gramos de 2-fenil-1,3-dioxan-5-ol sobre la mezcla anterior y se mantiene en agitación hasta obtener una mezcla homogénea. Tras esto, se añaden 73.6 mg (0.2 mmol) de yoduro de tetrabutilamina (catalizador bifásico) y 1.5 mL (10mmol) de bromuro de bencilo. La reacción se mantiene durante 3 horas. Posteriormente, el bruto de reacción se evapora en el rotavapor y tras ello se hace una columna empleando como eluyente (éter/hexano 5/1).

Rto del proceso: 87.2 %

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

1.2. Síntesis de 2-(benciloxi)propano-1,3-diol (3)

Se pesan 800 mg (2.96 mmol) de 5-benciloxi-2-fenil-1,3-dioxano y se disuelven en MeOH/THF (80/1), (39/0.5 mL) junto con unas gotas de agua. A continuación, se añaden 112 mg (0.65 mmol) de ácido p-toluensulfónico y la mezcla se mantiene a T° ambiente agitando durante 16 h.

La reacción se sigue por CCF (hexano/AcOEt 1:2) y el bruto de la reacción es evaporado y separado por columna con eluyente hexano/AcOEt 1:2

Rto del proceso: 45%

IR (cm⁻¹, KBr): 3383 (-OH). **¹H-RMN (400 MHz, DMSO-d₆)** δ (ppm): 7.39 – 7.22 (m, 5H), 4.59 (s, 2H), 3.56-3.32 (m). Esta última señal aparece en el mismo desplazamiento que la señal del agua en DMSO- d₆, lo que resulta un poco problemático, por lo que a partir de este momento hacemos los **¹H-RMN** empleando acetona-d como disolvente. **¹H-RMN (400 MHz, Acetona-d)** δ (ppm): 7.40 – 7.23 (m, 5H), 4.67 (s, 2H), 3.74 – 3.60 (m, 6H), 2.56 – 3.50 (m, 1H). Los H de los grupos -OH

aparecen entre 3.74 – 3.50 ppm, razón por la que la integración de esa zona corresponde a 7H y no a 5H que es lo que cabría esperar. **¹³C-RMN (100 MHz, DMSO-d6) δ** (ppm): 139.2; 128.2; 127.5; 127.3; 81.0; 70.5; 60.7.

2. Benzoilación organocatalizada del derivado de glicerol:

Se añaden 3.8 mg (0.01 mmol) de precursor de carbeno junto con 0.1 mmol de la base correspondiente y se disuelven en 0.75 mL de THF anhidro agitando bajo atmósfera inerte de argón. Pasados 15 minutos, se añaden 10μL (0.1 mmol) de benzaldehído disueltos en 0.25 mL de THF anhidro y al cabo de 10 minutos se añaden 49.5 mg (0.1 mmol) del oxidante, DPQ, disueltos en 1.5 mL del disolvente. Por último, transcurridos unos 10 minutos, se añaden 20 mg (0.1 mmol) del 1,3-diol disueltos en 0.5 mL de THF anhidro. La mezcla se mantiene bajo agitación a temperatura ambiente durante 22 h y su evolución se sigue por cromatografía de capa fina con una mezcla (hexano/AcOEt 1:1) como eluyente.

Terminada la reacción, se evapora en el rotavapor y el rendimiento se determina por RMN mediante la adición de un patrón interno. Acto seguido, es necesario realizar una columna (hexano/AcOEt 90/10) para el análisis por HPLC.

3. Síntesis del catalizador:

3.1 Síntesis de (4aR, 9aS)-4,4a,9,9a-tetrahidroindano[2,1-b][1,4]oxazin-3-(2H)-ona:

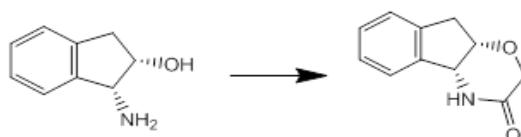


Figura 14

Se pesan 312 mg de NaH (dispersión al 60%, 7,8 mmol) y se disuelven en 32.5 mL de hexano. Se agita durante unos minutos y se retira el sobrenadante. Se añade 100 mL de THF anhidro y la mezcla se enfriá en baño de hielo a 0°C. Tras esto, se añade 1.13 g (7.6 mmol) del aminoalcohol en dos porciones, agitando entre cada una de ellas. Se calienta la mezcla durante 40 minutos a 70°C y se lleva a un baño de hielo para añadir

450 μ L (7.6 mmol) de Bromoacetato de metilo cuando se alcancen los 0°C. La mezcla se mantiene en agitación durante 30' y tras esto se calienta a reflujo durante 2 horas.

La disolución resultante se vierte sobre una mezcla agua/hielo. Evaporamos el bruto de reacción en el rotavapor y extraemos con CH₂Cl₂ secando con sulfato de Magnesio.

Se realiza una columna en AcOEt/EtOH (8/2) obteniéndose un sólido de color blanco.

Rto=54.1%

¹H-RMN: (400 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 8,97 (s,1H); 7,4 (m,1H); 7,3-7,22 (m,3H); 4,77 (t,1H,J=4); 4,52 (t,1H,J=4); 4,17 (s,2H); 3,22 (dd,1H, J₁=16,8 J₂=4); 3,1 (d,1H J=16,8)

APT: (100 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 169,9; 140,7; 139,5; 128,3; 127,4; 125,1; 123,9; 76,1; 66,4; 58,6; 37,8. **P.f.** se degrada a 94°C.

3.2 Síntesis de 2,4,6-trimetilfenilhidracina:

7 mL (6.75 g, 50 mmol) de 2,4,6-trimetilanilina se añaden a una disolución de 12.5 mL de HCl concentrado y 10 mL de H₂O agitando fuertemente y se enfriá la mezcla a -4°C. Se pesan 3.8 g de NaNO₂ (55 mmol) y se disuelven en 7.5 mL de agua. La disolución se mantiene agitando por debajo de 0°C durante 30 minutos. Transcurrido este tiempo y con un embudo de adición, se van incorporando gota a gota durante 1 hora, 28.2 gramos (0.15 moles) de SnCl₂ disueltos en HCl 6M tratando de que la temperatura no supere los 5°C. Tras 20 horas a temperatura ambiente, se enfriá la disolución en una mezcla de agua/hielo. Filtrar el producto a vacío y lavar el sólido amarillento obtenido con 12.5 mL de NaCl y 25 mL éter. Una vez aislado, disolver en H₂O y añadir NaOH hasta neutralizar. Tras esto, hacer una extracción con éter (2x50 mL) y lavando con 50 mL agua. La fase orgánica se seca con MgSO₄. La disolución obtenida se trata con 12.5 mL de HCl en 1,4-dioxano. Filtrar y lavar con éter para proceder a purificar recristalizando con etanol al 95%.

Rto: 18.5 %

¹H-RMN: (400 MHz, CDCl₃, δ (ppm)) 9,63 (s,1H); 6,87 (s,1H); 2.32 (t, 4H) **APT:** (100 MHz, CDCl₃, δ (ppm)): 138,22; 136,68; 135,14; 129,42; 20,65;18,26.

6. CONCLUSIONES:

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

7. BIBLIOGRAFÍA:

- (1) Pagliaro, M.; Rossi, M. Glycerol: Properties and Production. *Futur. Glycerol New Uses a Versatile Raw Mater.* **2008**, 2008 (8), 1-28.
- (2) Mota, C.J.A.; Peres Pinto, B.; Lúcia de Lima, A. *Glycerol: A versatile Renewable Feedstock for the Chemical Industry*. Switzerland: Springer, 2017.
- (3) Batovska, D.I.; Tsubota, S.; Kato, Y.; Asano, Y.; Ubukata, M. Lipase-mediated desymmetrization of glicerol with aromatic and aliphatic anhydrides. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2004**, 15 (2004), 3551-3559.
- (4) Lewis, C.A.; Sculimbrene, B.R.; Xu, Y.; Miller, S.J. Desymmetrization of glicerol derivatives with Peptide-Based Acylation Catalysts. *Organic letters*. **2005**, 7 (14), 3021-3023.
- (5) Sakakura, A.; Umemura, S.; Ishihara, K. Desymmetrization of meso-Glycerol Derivatives Induced by L-Histidine-Derived Acylation Catalysts. *Adv. Synth Catal.* **2011**, 353, 1938-1942.
- (6) Giustra, Z.X.; Tan, K.L. The efficient desymmetrization of glicerol using scaffolding catalysis. *Chem. Commun.*, **2013**, 49 (39), 4370-4372.
- (7) Lokhande, M.N.; Chopade, M.U.; Bhangare, D.N; Nikalje, M.D. Asymmetric Shyntesis of Propranolol, Naftopidil and (R)-Monobutyrin using a Glycerol Desymmetrization Strategy. *J. Braz. Chem. Soc.*, **2013**, 24 (3), 406-409.
- (8) Wang, M. H.; Scheidit, K.A. Cooperative Catalysis and Activation with N – Heterocyclic Carbenes. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2016**, 55 (48), 14912-14922.
- (9) Müller, C. E.; Schereiner, P. R. Organocatalytic Enantioselective Acyl Transfer onto Racemicas as Well as Meso Alcohols, Amines, and Thiols. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2011**, 50 (27), 6012-6042.
- (10) 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.
- (11) Enríquez-García, Á.; Kündig, E.P. Desymmetrisation of Meso-Diols Mediated by Non Enzymatic Acyl Transfer Catalysts. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, 41 (23), 7803-7831.

- (12) Marion, N.; Díez-González, S.; Nolan, S. P. N -Heterocyclic Carbenes as Organocatalysts. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46* (17), 2988-3000.
- (13) Massey, R.S.; Collett, C.J.; Lindsay, A.G.; Smith, A.D.; O'Donoghue, A.C. Proton Transfer Reactions of Triazol-3-ylidenes: Kinetic Acidities and Carbon Acid pK_a Values for Twenty Triazolium Salts in Aqueous Solution. *JACS Publications* **2012**, *134*, 20421-20432.
- (14) García-Urdiales, E.; Alfonso, I.; Gotor, V. Update 1 of: Enantioselective Enzymatic Desymmetrizations in Organic Synthesis. **2011**.
- (15) Ling, K. B.; Smith, A. D. α -Aroyloxyaldehydes: Scope and Limitations as Alternatives to α -Haloaldehydes for NHC-Catalysed Redox Transformations. *Chem. Commun.* **2011**, *47* (1) 373-375.
- (16) Maki, B.E; Chan, A.; Phillips, E.M.; Scheidt, K.A Tandem Oxidation of Allylic and Benzylic Alcohols to Esters Catalyzed by N-Heterocyclic Carbenes. *Organic Letters*. **2007** (2) 371-374.
- (17) Czernecki, S.; Georgoulis, C.; Provelenghiou, C. Nouvelle Methode de Benzylation d'hydroxyles Glucidiques Encombrés. *Tetrahedron Lett.* **1976**. *17* (39), 3535-3536.
- (18) Prati, L.; Spontini, P.; Gaiassi, A. Topics in Catalysis **2009**, *52*, 288-296.
- (19) Yang, Z.; Hou, S.; He, W.; Cheng, B.; Jiao, P.; Xu, J. Regioselectivity of the ortho- and para-semidine, and diphenylene rearrangements. *Tetrahedron*. **2016**. *72*, 2186-2195.
- (20) Maki, B.E.; Chan, A.; Phillips, E. M.; Scheidt, K. A. N- Heterocyclic Carbene Catalyzed Oxidations. *Tetrahedron* **2009**, *65* (16), 3012-3109.

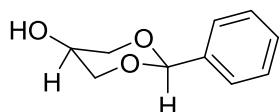
8. ANEXOS:

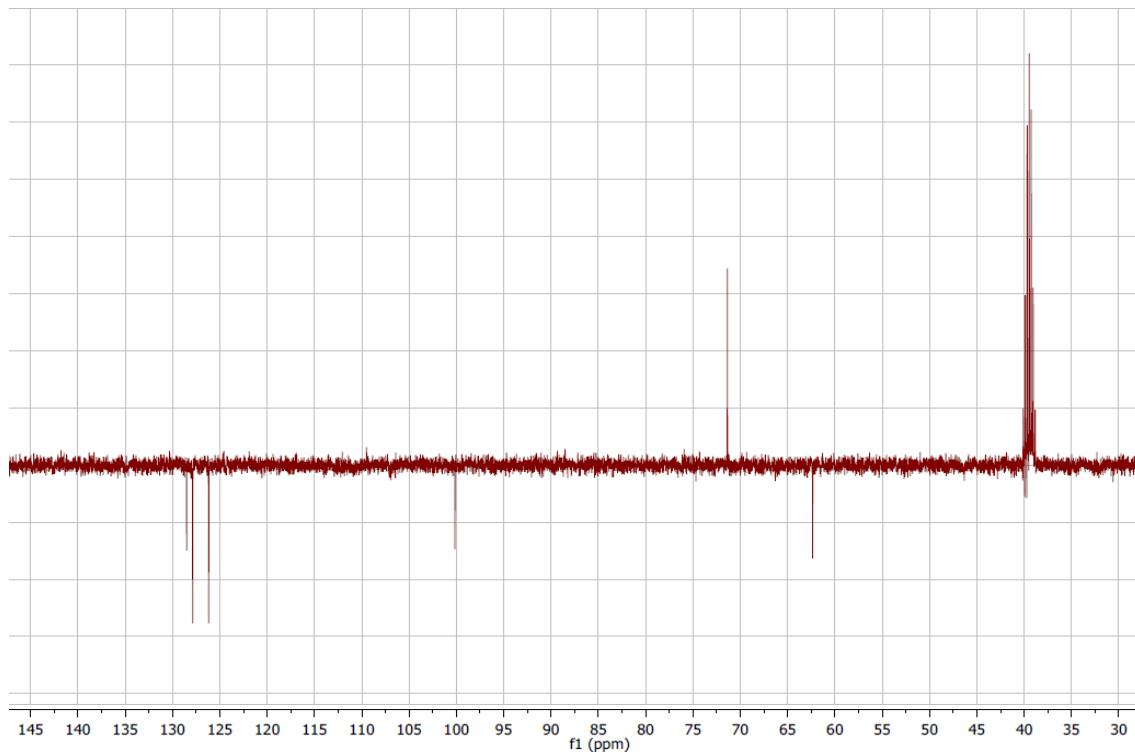
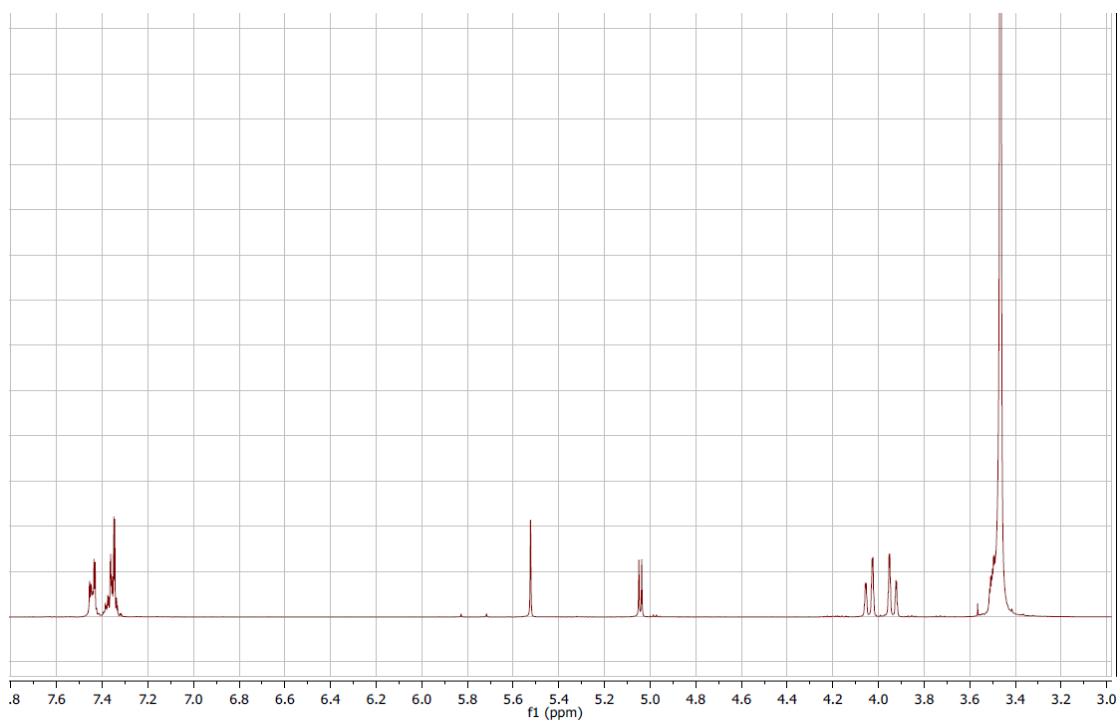
Instrumentación

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

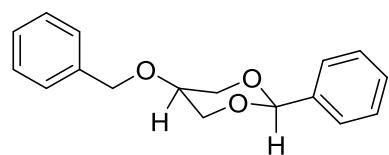
Colección de espectros ¹H-RMN y APT

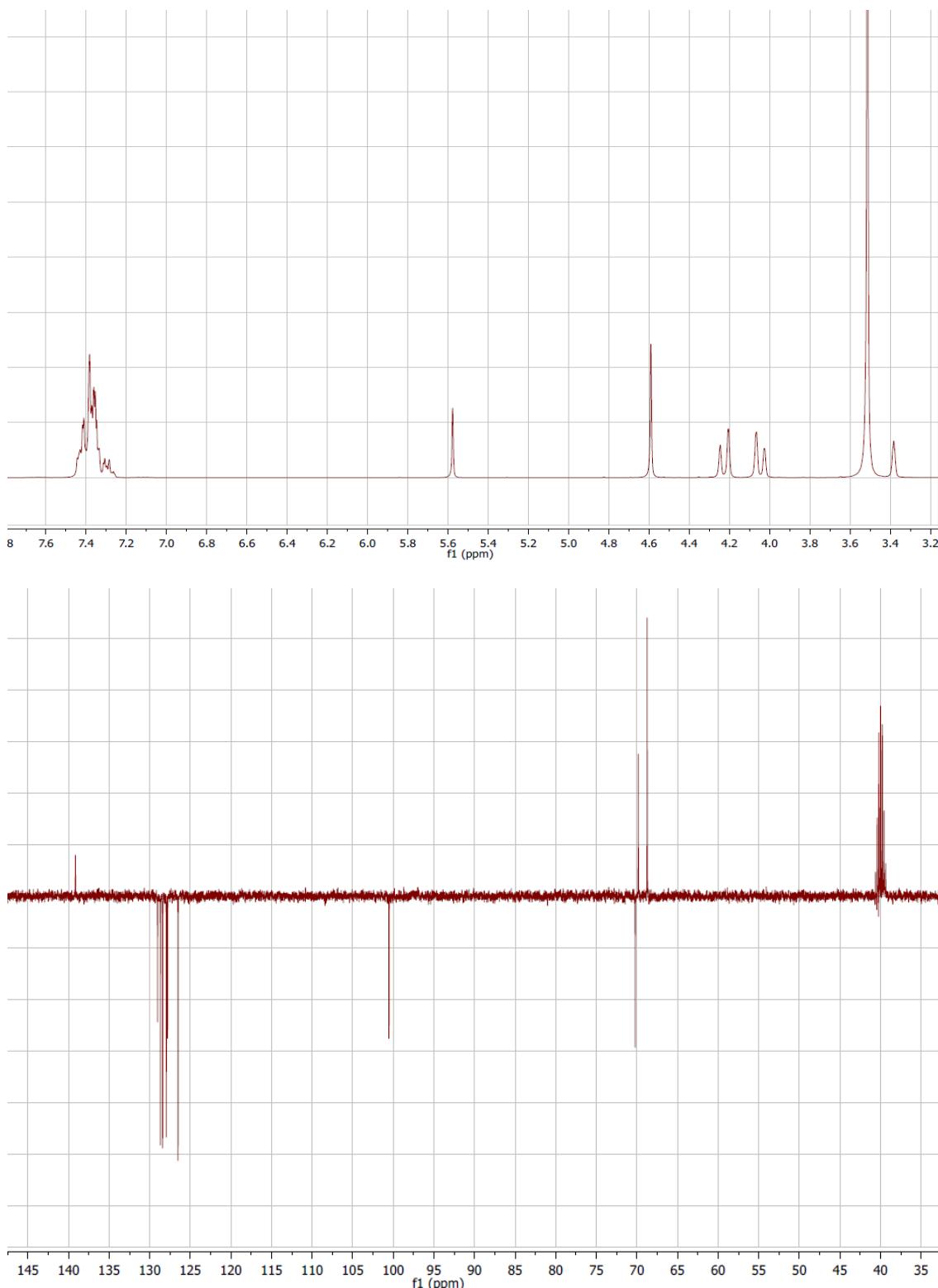
Compuesto 1



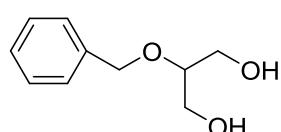


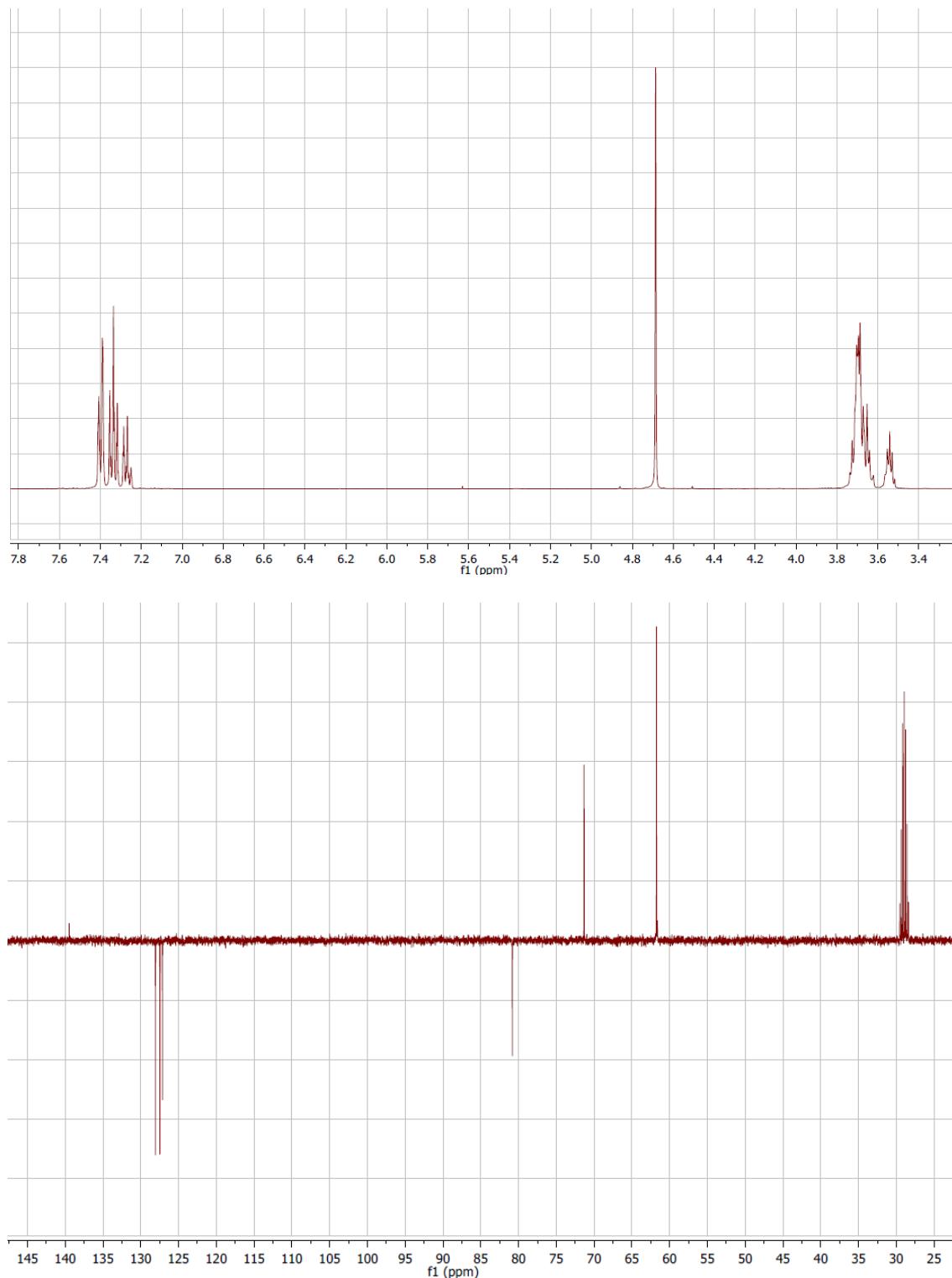
Compuesto 2



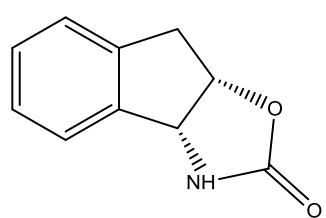


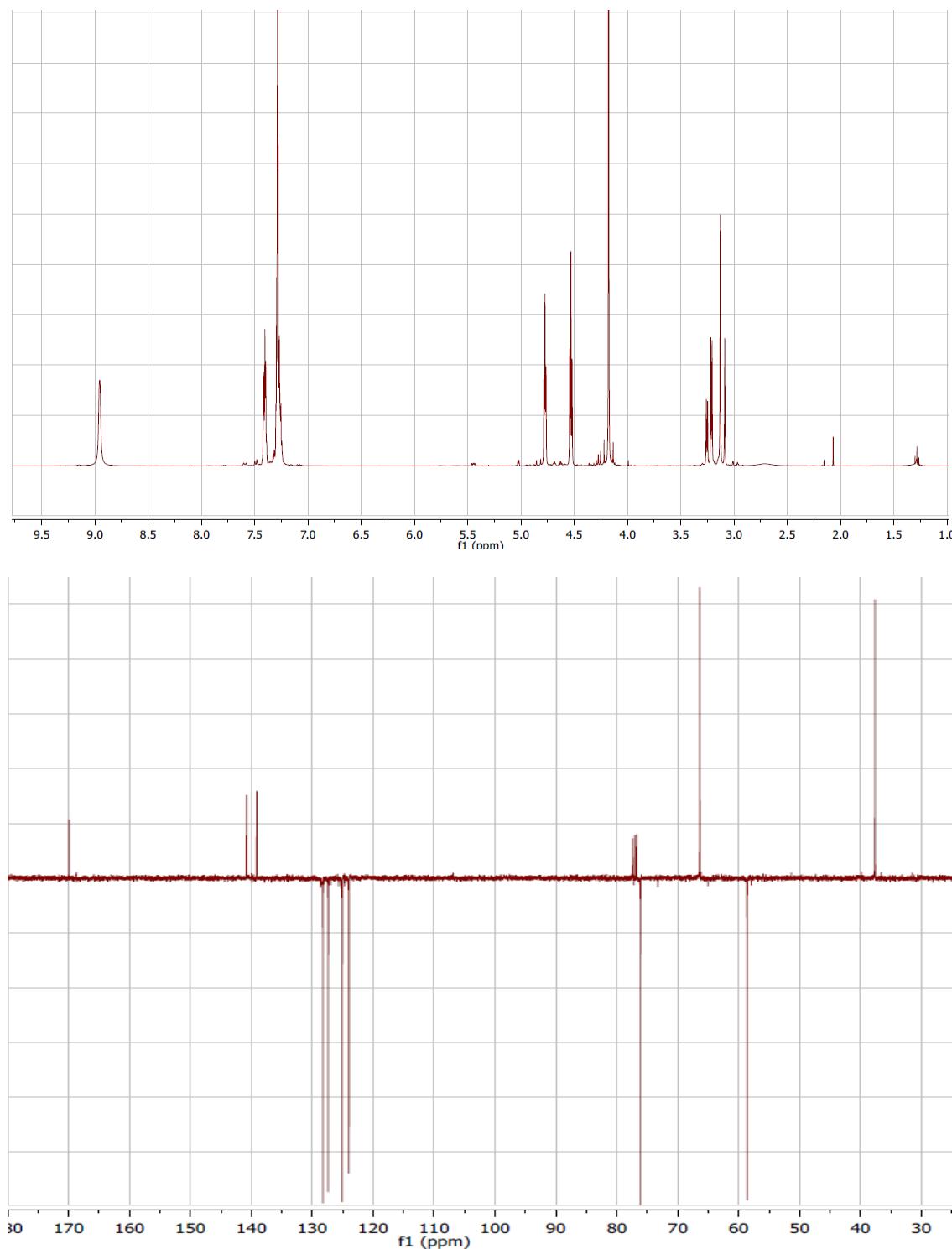
Compuesto 3



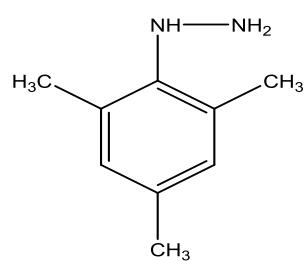


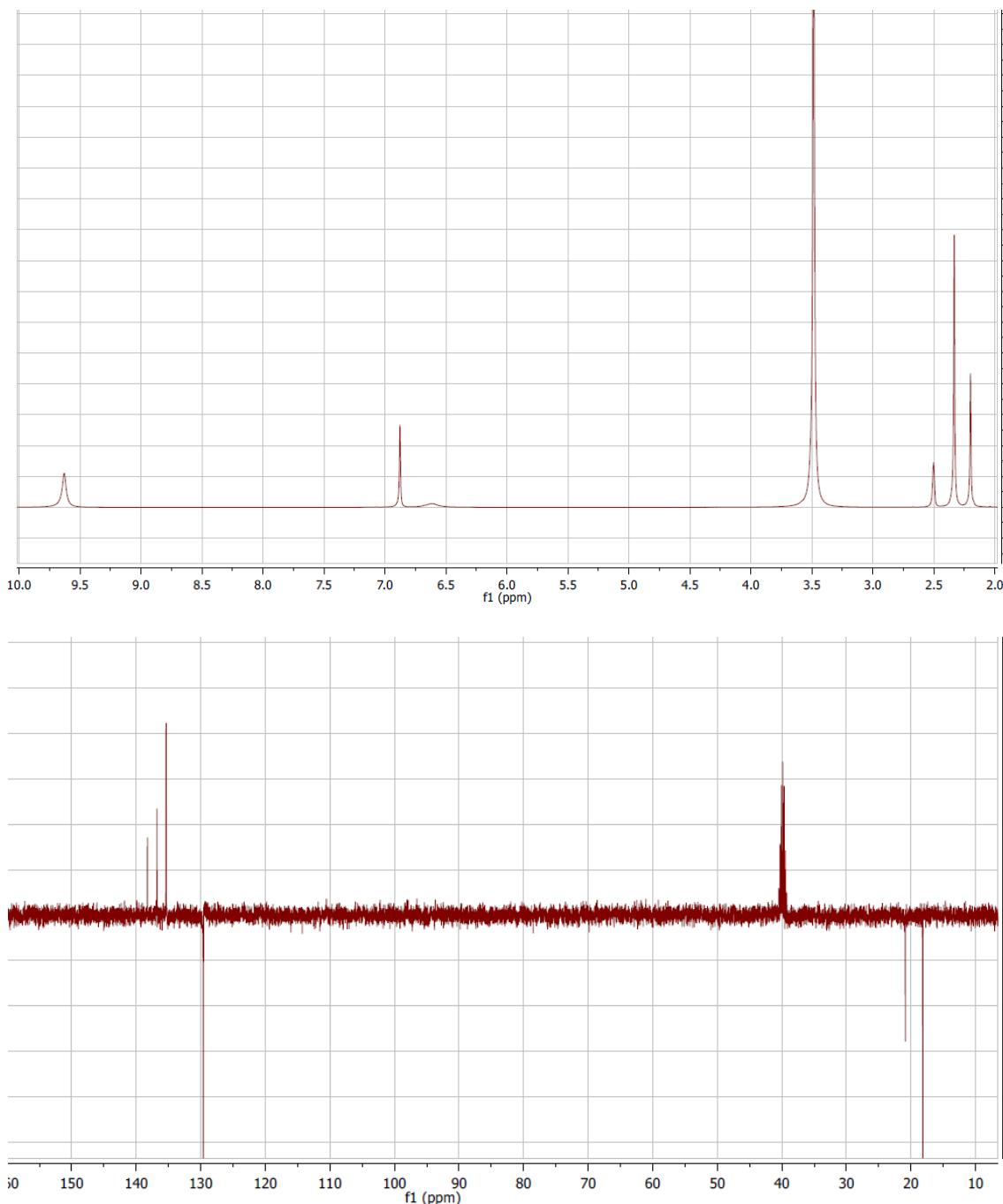
Compuesto 7



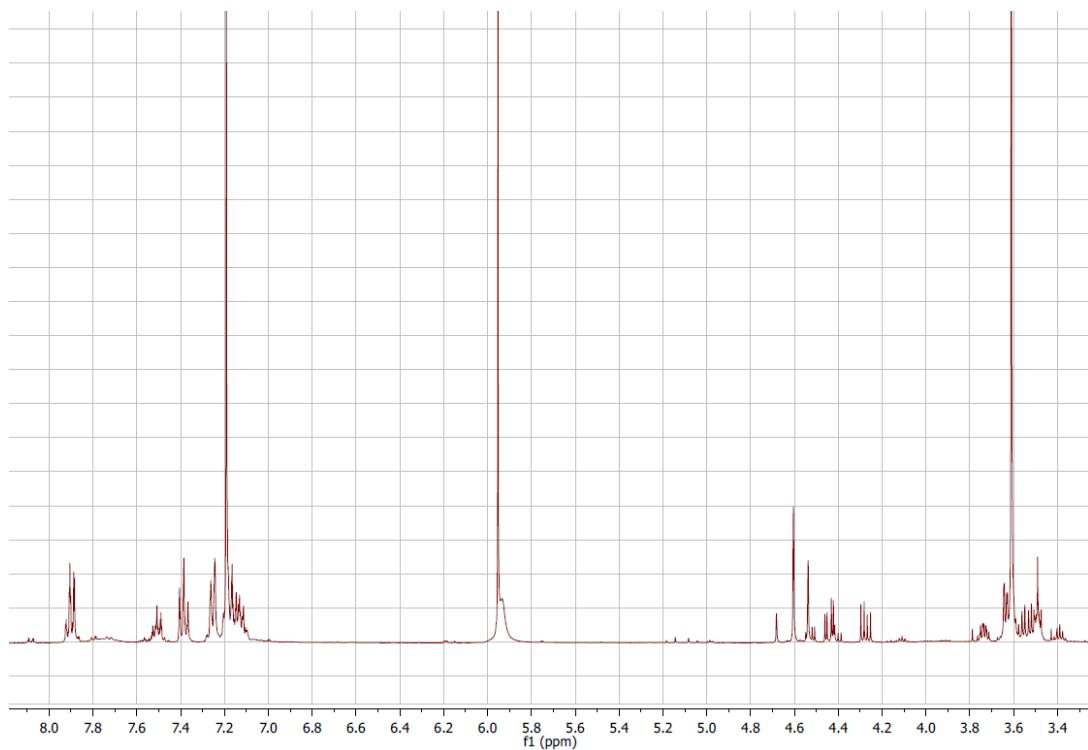


Compuesto 8

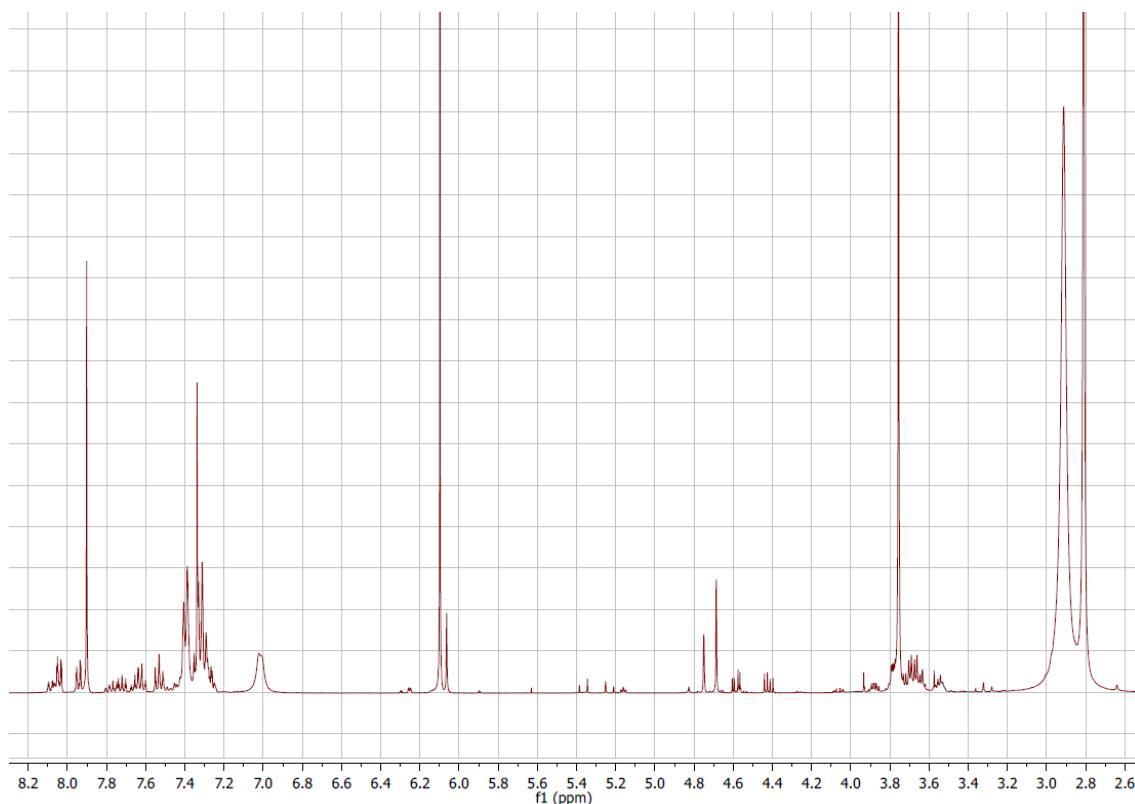


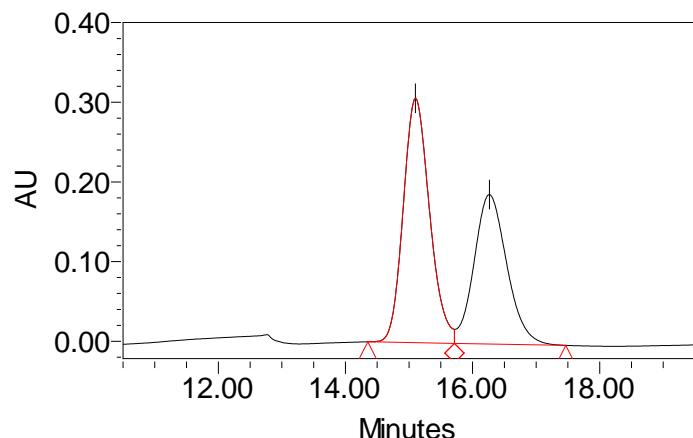


Prueba 2, base: Cs_2CO_3

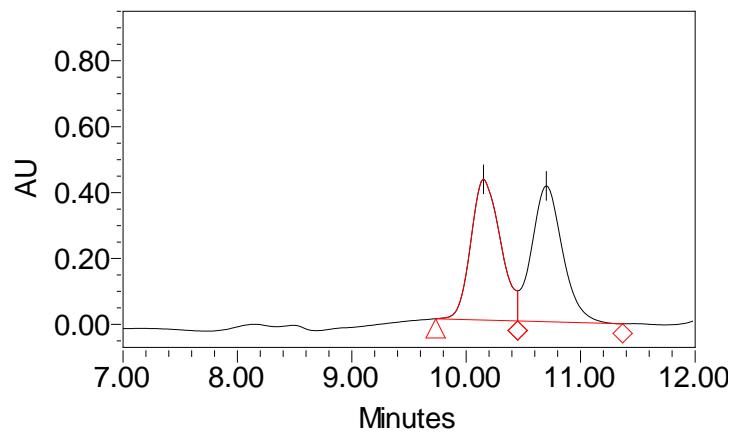


Prueba 13, base: esponja de protones.

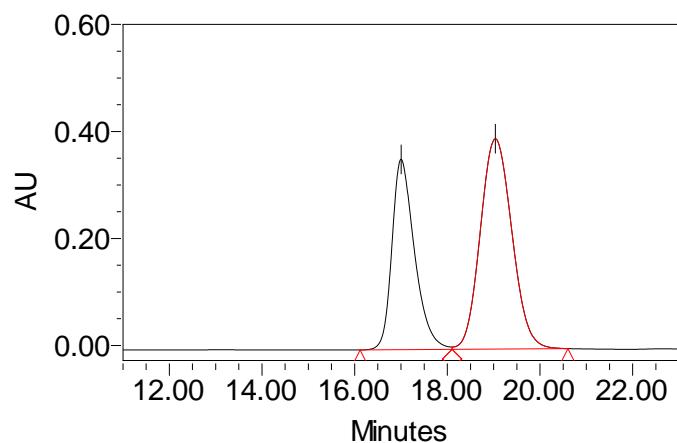


Colección de cromatogramas HPLC**Prueba 2:**

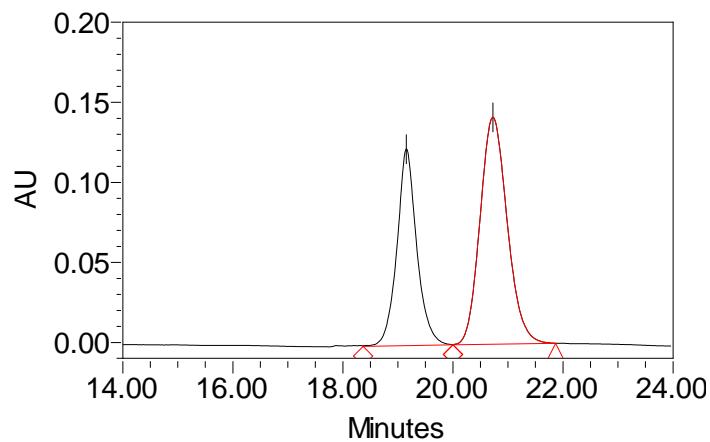
	Name	Retention Time	Area	% Area
1	enant 1	15.102	8848175	56.81
2	enant 2	16.264	6725958	43.19

Prueba 5:

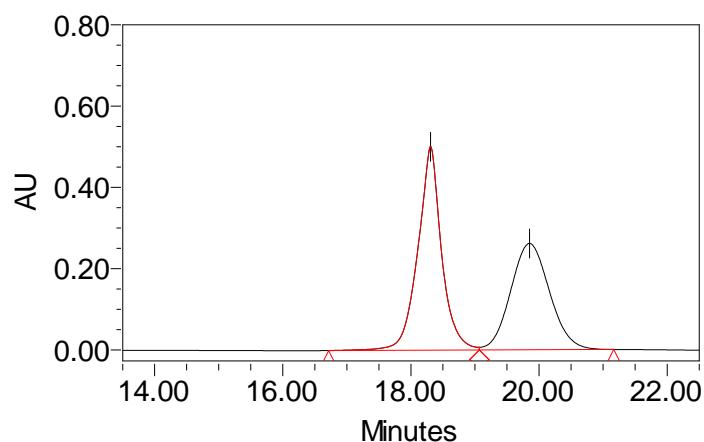
	Name	Retention Time	Area	% Area
1	enant 1	10.152	7711308	49.88
2	enant 2	10.700	7747343	50.12

Prueba 7:

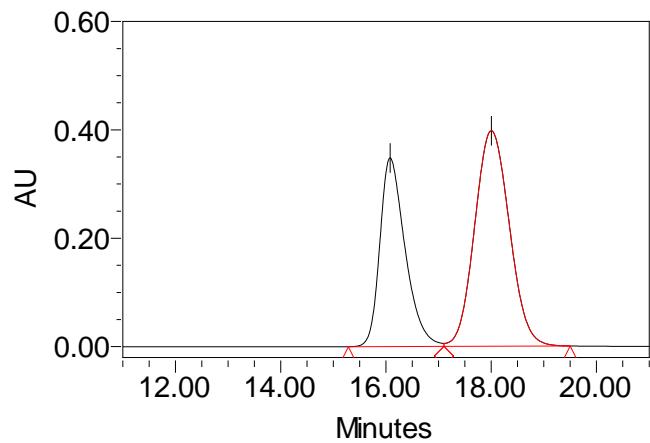
	Name	Retention Time	Area	% Area
1	enant 1	17.003	12051385	39.28
2	enant 2	19.035	18627816	60.72

Prueba 9:

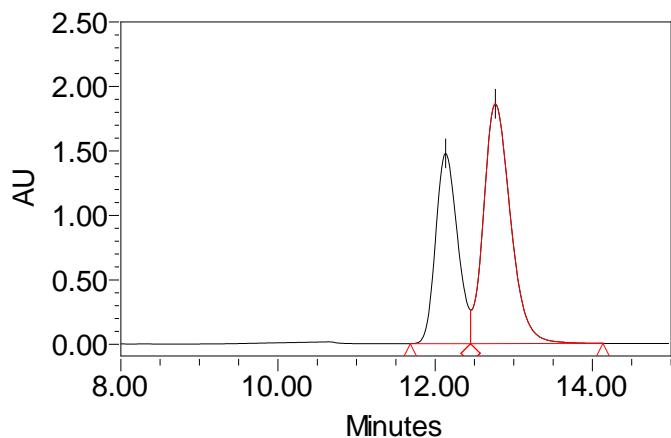
	Name	Retention Time	Area	% Area
1	enant 1	19.155	3075670	38.71
2	enant 2	20.728	4870115	61.29

Prueba 10:

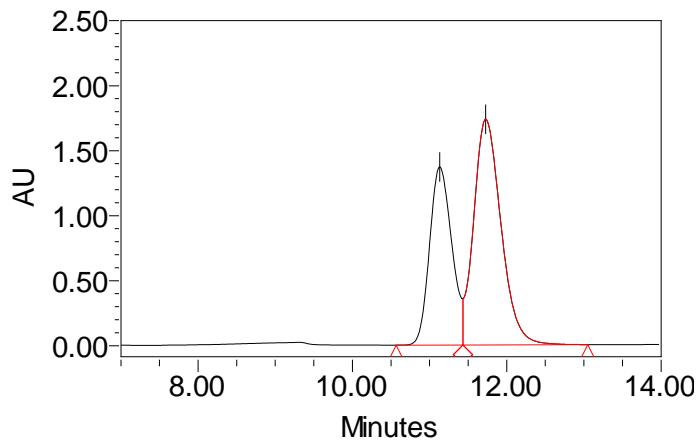
	Name	Retention Time	Area	% Area
1	enant 1	18.307	12880951	53.84
2	enant 2	19.852	11042105	46.16

Prueba 16:

	Name	Retention Time	Area	% Area
1	enant 1	16.079	11624946	38.91
2	enant 2	18.003	18253837	61.09

Prueba 13:

	Name	Retention Time	Area	% Area
1	enant 1	12.133	28555244	39.12
2	enant 2	12.766	44441504	60.88

Prueba 13, 3 días más tarde:

	Name	Retention Time	Area	% Area
1	enant 1	11.132	27459462	39.11
2	enant 2	11.728	42745875	60.89