

**UNIVERSIDAD DE GRANADA**



**FACULTAD DE FARMACIA**

**DEPARTAMENTO DE QUÍMICA FARMACÉUTICA Y  
ORGÁNICA**

**PROGRAMA OFICIAL DE DOCTORADO EN BIOLOGÍA FUNDAMENTAL Y DE SISTEMAS.  
LÍNEA DE INVESTIGACIÓN: QUÍMICA Y SUS APLICACIONES BIOLÓGICAS.**

**SÍNTESIS DE LIGANDOS QUIRALES DERIVADOS DE  
CARBOHIDRATOS Y SU APLICACIÓN EN LA ADICIÓN  
ENANTIOSELECTIVA DE DIETILZINC A ALDEHIDOS.  
REDUCCIONES RADICALARIAS MEDIADAS POR TTMS.**

**MEMORIA DE TESIS DOCTORAL**  
presentada por  
**FRANCISCO JAVIER LÓPEZ DELGADO**  
para optar al título de  
**DOCTOR**  
con mención de **DOCTOR INTERNACIONAL**

Editorial: Universidad de Granada. Tesis Doctorales  
Autor: Francisco Javier López Delgado  
ISBN: 978-84-9125-301-3  
URI: <http://hdl.handle.net/10481/40278>

El doctorando **FRANCISCO JAVIER LÓPEZ DELGADO** y los directores de la tesis **Dr. JUAN ANTONIO TAMAYO TORRES** y **Dr. FRANCISCO FRANCO MONTALBÁN**, garantizamos, al firmar esta tesis doctoral, que el trabajo ha sido realizado por el doctorando bajo la dirección de los directores de la tesis y hasta donde nuestro conocimiento alcanza, en la realización del trabajo, se han respetado los derechos de otros autores a ser citados, cuando se han utilizado sus resultados o publicaciones.

Granada, Enero 2015

Director/es de la Tesis

Doctorando

Fdo.: Juan Antonio Tamayo Torres

Fdo.: Francisco Javier López Delgado

Fdo.: Francisco Franco Montalbán



Los doctores **JUAN ANTONIO TAMAYO TORRES** y **FRANCISCO FRANCO MONTALBÁN**,

CERTIFICAN:

Que la presente memoria titulada "*Síntesis de ligandos quirales derivados de carbohidratos y su aplicación en la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehidos. Reducciones radicalarias mediadas por TTMSS*" ha sido realizada en el Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada, bajo su dirección, por el Licenciado en Química Francisco Javier López Delgado y autorizan su presentación para que sea calificada como Tesis Doctoral con mención de Doctor Internacional.

Granada, Enero 2015

Fdo.: Juan Antonio Tamayo Torres

Fdo.: Francisco Franco Montalbán



## AGRADECIMIENTOS

Han pasado ya más de cuatro años desde que empecé esta aventura en el mundo de la investigación, y por fin ha llegado la hora de expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas y organismos que han contribuido a la realización de esta Tesis Doctoral.

En primer lugar quiero agradecer a mis directores de tesis, el Dr. Juan Antonio Tamayo Torres y el Dr. Francisco Franco Montalbán, por darme la oportunidad y la confianza para llevar a cabo este proyecto de investigación.

A la Junta de Andalucía por el contrato predoctoral contemplando dentro del Proyecto de Excelencia P09-FQM-4498.

Al grupo de investigación BIO250 "*Química Biológica Aplicada: Nuevos Fármacos y Biorremediación*" y, en general, a todos los miembros que forman o han formado parte del *Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica*.

Al Dr. José Francisco Domínguez Seglar, director del *Departamento de Química Farmacéutica y Orgánica*, por su apoyo y por compartir conmigo sus conocimientos.

A todos mis compañeros de laboratorio, Sonia, Ana, Fernando, Lourdes, Guille, María Dolores, Pablo, David, gracias por las enseñanzas, por los consejos, y por compartir conmigo tantos buenos momentos dentro y fuera del laboratorio. Guille, cuantos cafés a media mañana habremos tomado mientras arreglábamos el País...

Quiero expresar mi gratitud al Centro de Instrumentación Científica de la Universidad de Granada, en especial a los técnicos del servicio de Resonancia Magnética Nuclear, Dr. Alí Haidour Benamín y Dra. Laura Méndez Liñán, y al Dr. Samuel Cantarero Malagón, técnico del servicio de Espectrometría de Masas de Alta Resolución. Sin vosotros no hubiera sido posible la caracterización de mis compuestos. Gracias.

I want to express my gratitude to Prof. Karl Anker Jørgensen, for welcoming me into his prestigious research group, in *Center for Catalysis*, for six months and let me meet amazing people who have teaching me another way of doing chemistry, "*No more stoichiometric reactions, catalytic rules!*". To Dr. Hao Jiang, Dr. Julian Stiller, Dr. Xavier Companyo, Dr. Luca dell' Amico, Dra. Rebecca Davis, Jesper R. Bak, Jorge Dourado, Thomas Bräuer, Yang Li, Tore Kiellerich, and of course, to my lab and fume-hood colleague Raoní Rambo, sincerely, THANKS FOR ALL. Por supuesto, al Dr.

David Cruz y a la Dra. Clarisa Villegas, gracias por vuestra amistad y por regalarme tantos momentos compartidos cuando estaba fuera de casa, gracias por todo.

Estoy profundamente agradecido a la Dra. Rosario María Sánchez Martín y al Dr. Juan José Díaz Mochón, por la confianza q han tenido en mi, por su apoyo en los momentos cruciales y por todo lo que me habéis aportado profesional, y sobre todo, personalmente. Gracias Rosi. Gracias Juanjo.

Asimismo, agradezco a todos los miembros del grupo de investigación NANOCHEMBIO y de DestiNA Genomics Ltd. por su acogida en mi nueva etapa investigadora.

A todos mis amigos Nacho, Pepo, Eugenio, Alberto, Araceli, Eli, Miguel, Vicente, J.C. Calatrava, Pedrito, Seba, Jaime, Manolo... gracias por todos los buenos ratos que hemos pasado durante todos estos años.

Por último, y no por ello menos importante, quiero agradecer a mi familia todo el apoyo que me han brindado durante estos años.

A mis abuelos Paco, Francisco y Paula, aunque ya no estéis con nosotros, siempre os tengo muy presentes. A mis tíos Pepe, Consuelo y Luisa, y a mis primos Esteban, Montse y Jose Luis, por la confianza, el apoyo y el cariño que me habeis mostrado a lo largo de todo este tiempo. A mi primo Fran, mi hermano y mi mejor amigo, sé que por muy lejos que nos encontremos, siempre voy a contar contigo, por tu optimismo, tu alegría y por todos los buenos momentos que hemos pasado. A mi abuelilla Amalia, gracias por todo tu cariño y por compartir conmigo tu sabiduría. ¡Gracias!

A mis padres, Alfredo y Manoli, tan solo puedo deciros, ¡¡¡¡GRACIAS!!!! Gracias por vuestro apoyo incondicional, gracias por estar siempre ahí cuando os he necesitado, gracias por todos los esfuerzos que habéis tenido que realizar para que yo llegue hasta donde estoy. Soy quien soy gracias a vosotros. ¡¡¡¡OS QUIERO!!!!

A Victoria, por tu paciencia y comprensión, por aguantar mis momentos de agobio, por tu apoyo incondicional, por vivir junto a mí esta carrera de fondo, por cómo eres, por compartir conmigo tantos bonitos y maravillosos momentos, ¡¡¡¡GRACIAS!!!! A mi hijo Javi, por llenar de alegría y de sonrisas nuestras vidas. Me dais fuerza y hacéis que merezca la pena luchar por lo que se desea. Le dais sentido a mi vida. ¡¡¡¡OS QUIERO!!!!

¡¡¡¡GRACIAS!!!!

*A mis padres, Alfredo y Manoli,*

*A mi abuela Amalia.*



*A Victoria,*

*A mi hijo Javi.*



*"The mind is like a parachute, it only works if you open it."*

*Albert Einstein*



# ÍNDICE



# ÍNDICE

ABREVIATURAS .....	I
RESUMEN.....	III
SUMMARY .....	V
<b>CAPÍTULO I. SÍNTESIS DE LIGANDOS QUIRALES DERIVADOS DE CARBOHIDRATOS Y SU APLICACIÓN EN LA ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIETILZINC A ALDEHÍDOS. ....</b>	<b>1</b>
1. INTRODUCCIÓN.....	3
2. ANTECEDENTES.....	21
2.1. Adición enantioselectiva de Et <sub>2</sub> Zn a benzaldehído .....	23
2.2. Mecanismo general de la adición enantioselectiva de Et <sub>2</sub> Zn a aldehídos aromáticos .....	26
2.3. Mecanismo de la adición enantioselectiva de Et <sub>2</sub> Zn a aldehídos en presencia de Ti(O <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub> .....	28
2.4. Aplicaciones de la adición enantioselectiva de reactivos de diorganozinc a aldehídos en la síntesis de productos naturales.....	33
2.5. Ligandos con grupos aminoalcohol.....	35
2.5.1. Ligandos con grupos de tipo aminoalcohol con estructura de tipo hidroxiaziridina.....	37
2.5.2. Ligandos con grupos de tipo aminoalcohol con estructura de tipo hidroxiazetidina.....	39
2.5.3. Ligandos con grupos de tipo aminoalcohol con estructura de tipo hidroxipirrolidina.....	41
2.5.4. Ligandos con grupos de tipo aminoalcohol con estructura de tipo hidroxipiperidina.....	43
2.6. Ligandos con grupos tipo diamina.....	45
2.7. Ligandos con grupos tipo sulfonamida .....	53
2.8. Ligandos con grupos tipo diol.....	63
2.9. Carbohidratos como ligandos quirales en la adición enantioselectiva de reactivos de organozinc a compuestos carbonílicos.....	68
3. OBJETIVOS.....	79
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	83
4.1. SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LIGANDOS QUIRALES TIPO DIAMINA, BASADOS EN α-D-GLUCOPIRANÓSIDO DE METILO, EN LA REACCIÓN DE ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIETILZINC A BENZALDEHÍDO.....	85
4.1.1. Síntesis de ligandos quirales tipo diamina, basados en α-D-glucopiranosido de metilo.....	85
4.1.2. Evaluación de ligandos quirales tipo diamina, basados en α-D-glucopiranosido de metilo, en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.....	92
4.2. SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LIGANDOS QUIRALES TIPO DIOL, BASADOS EN α-, β-D-GLUCOPIRANÓSIDO DE METILO Y EN α, β-D-GALACTOPIRANÓSIDO DE METILO, EN LA REACCIÓN DE ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIETILZINC A ALDEHÍDOS.....	95
4.2.1. Síntesis de ligandos quirales tipo diol, basados en α-, β-D-glucopiranosido de metilo y en α, β-D-galactopiranosido de metilo .....	95
4.2.2. Optimización de las condiciones en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.....	98

4.2.3. Evaluación de ligandos quirales tipo diol, basados en $\alpha$ -, $\beta$ -D-glucopiranosido de metilo y en $\alpha$ -, $\beta$ -D-galactopiranosido de metilo, en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.....	105
4.2.4. Alcance y limitaciones de la reacción.....	109
4.3. SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LIGANDOS QUIRALES TIPO DIOL, BASADOS EN D-FRUCTOSA, EN LA REACCIÓN DE ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIETILZINC A ALDEHÍDOS. ....	112
4.3.1. Síntesis de ligandos quirales tipo diol basados en D-fructosa. ....	112
4.3.2. Evaluación de ligandos quirales tipo diol, basados en D-fructosa, en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído. ....	116
4.3.3. Alcance y limitaciones de la reacción.....	121
4.4. SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LIGANDOS QUIRALES DE TIPO AMINOALCOHOL, BASADOS EN D-FRUCTOSA, EN LA REACCIÓN DE ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIETILZINC A ALDEHÍDOS. ....	124
4.4.1. Síntesis de ligandos quirales de tipo aminoalcohol, basados en D-fructosa. ....	124
4.4.1.1. Síntesis de ligandos quirales de tipo aminoalcohol, basados en D-fructosa, con estructura de $\beta$ -D-fructopiranososa. ....	126
4.4.1.2. Síntesis de ligandos quirales de tipo aminoalcohol, basados en D-fructosa, con estructura de $\alpha$ -L-sorbopiranososa. ....	130
4.4.2. Optimización de las condiciones en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.....	132
4.4.3. Evaluación de ligandos quirales tipo aminoalcohol, basados en D-fructosa, en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.....	140
4.4.3.1. Evaluación de ligandos quirales de tipo aminoalcohol, basados en D-fructosa, con estructura de $\beta$ -D-fructopiranososa. ....	140
4.4.3.2. Evaluación de ligandos quirales de tipo aminoalcohol, basados en D-fructosa, con estructura de $\alpha$ -L-sorbopiranososa. ....	143
4.4.4. Alcance y limitaciones de la reacción.....	147
5. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS .....	153
6. EXPERIMENTAL .....	159
6.1. MÉTODOS GENERALES .....	161
6.2. SÍNTESIS DE LIGANDOS TIPO ETILENDIAMINA DERIVADOS DE $\alpha$ -GLUCOPIRANOSIDO DE METILO .....	162
6.3. SÍNTESIS DE LIGANDOS TIPO DIOL DERIVADOS DE $\alpha$ - Y $\beta$ - GLUCOPIRANOSIDO DE METILO.....	169
6.4. SÍNTESIS DE LIGANDOS TIPO DIOL DERIVADOS DE $\alpha$ - Y $\beta$ - GALACTOPIRANÓSIDO DE METILO.....	172
6.5. SÍNTESIS DE LIGANDOS TIPO DIOL DERIVADOS DE D-FRUCTOSA CON ESTRUCTURA DE $\beta$ -D-FRUCTOPIRANOSA.....	175
6.6. SÍNTESIS DE LIGANDOS TIPO AMINOALCOHOL DERIVADOS DE D-FRUCTOSA CON ESTRUCTURA DE $\beta$ -D-FRUCTOPIRANOSA .....	187
6.7. SÍNTESIS DE LIGANDOS TIPO AMINOALCOHOL DERIVADOS DE D-FRUCTOSA CON ESTRUCTURA DE $\alpha$ -L-SORBOPIRANOSA.....	195
6.8. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIETILZINC A ALDEHIDOS.....	202
6.8.1. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA ADICIÓN ASIMÉTRICA DE DIETILZINC A ALDEHÍDOS .....	202
6.8.2. CARACTERIZACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE ADICIÓN .....	203

7.	ANEXO I.1. SELECCIÓN DE ESPECTROS DE RMN .....	227
	<b>CAPÍTULO II. REDUCCIONES RADICALARIAS MEDIADAS POR TTMS</b> .....	<b>265</b>
1.	INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES.....	267
1.1.	QUÍMICA RADICALARIA MEDIADA POR ORGANOSILANOS .....	269
1.1.1.	Utilización de TTMS como agente reductor en reacciones radicalarias.....	270
1.1.2.	Utilización de TTMS como mediador en reacciones radicalarias consecutivas. 274	
1.2.	QUÍMICA RADICALARIA MEDIADA POR CATÁLISIS FOTOREDOX.....	280
1.2.1.	Deshalogenación reductora radicalaria .....	281
1.2.2.	Ciclaciones radicalarias .....	286
2.	OBJETIVOS.....	289
3.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	293
3.1.	Optimización de las condiciones de reducción radicalaria.....	295
3.2.	Alcance y limitaciones.....	298
3.3.	Consideraciones mecanísticas.....	303
4.	CONCLUSIONES/CONCLUSIONS.....	305
5.	ANEXO II.1: <i>Practical metal- and additive-free methods for radical mediated reduction and cyclization reactions</i> .....	309
6.	ANEXO II.2: <i>Información complementaria</i> .....	317



## ABREVIATURAS

Å	Amstrong
(-)-DAIB	3- <i>exo</i> -dimetilaminoisoborneol
(-)-MIB	(2 <i>S</i> )-(-)- <i>exo</i> -3-( <i>N</i> -morfolino)isoborneol
ACCN	1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo)
ACN/ MeCN/CH <sub>3</sub> CN	Acetonitrilo
AcOEt	Acetato de Etilo
AcOH	Ácido acético
AIBN	Azoisobutironitrilo
Aprox.	Aproximadamente
Ar	Argón
ArCHO	Aldehído Aromático
BINOL	1,1'-bis(2-naftol)
BnBr	Bromuro de bencilo
Bu <sub>3</sub> SnH	Hidruro de Tributilestaño
CCF	Cromatografía en Columna con sílica Flash
CD <sub>3</sub> OD	Metanol Deuterado
CDCl <sub>3</sub>	Cloroformo Deuterado
CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /DCM	Diclorometano
CIBz	Cloruro de benzoilo
CIMs	Cloruro de metanosulfonilo
col.	Colaboradores
con.	Concentrado
DEPT	<b>D</b> istortionless <b>E</b> nhancement by <b>P</b> olarization <b>T</b> ransfer
DMAP	Dimetilaminopiridina
DMF	<i>N,N'</i> -Dimetilformamida
DOPA	3,4-Dihidroxifenilalanina
ECH	Epiclorhidrina
ee	Exceso Enantiomérico
EN	Electronegatividad
F.A.	Fase acuosa
F.O.	Fase orgánica
HPLC-MS	High Performance Liquid Chromatography-Mass Spectrometry/ Cromatografía Líquida de Alta Eficacia-Espectrometría de Masas
HRMS-ESI	High Resolution Mass Spectrometry-ElectroSpray Ionization/ Espectrometría de Masas de Alta Resolución-Ionización por electrospray
iPr <sub>2</sub> NEt	<i>N,N</i> -Diisopropiletilamina
MeCN/CH <sub>3</sub> CN	Acetonitrilo
<i>n</i> Bu <sub>2</sub> SnO	Óxido de dibutilestaño
NOBIN	2-Amino-2'-hidroxi-1,1'binaftol
p/v	Peso/Volumen
P <sub>2</sub> O <sub>5</sub>	Pentóxido de fósforo
Pág.	Página
PCC	Clorocromato de piridinio
Ph <sub>3</sub> P	Trifenilfosfina
ppy	2-Fenilpiridina

<i>p</i> -TsCl	Cloruro de <i>p</i> -toluensulfonilo
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
Py	Piridina
t.a.	Temperatura ambiente
R <sub>2</sub> Zn	Dialquilzinc/Diorganozinc
R <sub>f</sub>	Factor de retención
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
SET	Single Electron Transfer
SOMO	Single occupied Molecular Orbital
TADDOL	$\alpha,\alpha'$ -tetraaril-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol
TBAF·3H <sub>2</sub> O	Fluoruro de Tetrabutil Amonio Trihidratado
TBDMSCl	<i>Tert</i> -butildimetilclorosilano
TEA	Trietilamina
THF	Tetrahidrofurano
Ti(O <sup><i>i</i></sup> Pr) <sub>4</sub>	Tetraisopropóxido de titanio
Ti(O <sup><i>t</i></sup> Bu) <sub>4</sub>	Tetraterbutóxido de titanio
TLC	Cromatografía en Capa Fina (Thin Layer Chromatography)
TM	Tamiz molecular
TPAP	Perrutenato de tetrapropilamonio
TsDPEN	<i>N-p</i> -tosil-1,2-difeniletildiamina
TTMSS	Tris(trimetilsilil) silano
UV/UVA/UVC	Ultravioleta/Ultravioleta A/Ultravioleta C

## RESUMEN

La presente memoria de Tesis Doctoral se ha estructurado en dos capítulos diferentes.

El Capítulo I titulado “**Síntesis de ligandos quirales derivados de carbohidratos y su aplicación en la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos**” recoge una revisión general de ligandos utilizados en la reacción de adición de reactivos de organozinc a compuestos carbonílicos. A continuación se presenta la síntesis de diferentes ligandos de tipo diol derivados de  $\alpha$ -,  $\beta$ -D-glucopiranosido de metilo, de  $\alpha$ -,  $\beta$ -D-galactopiranosido de metilo y de D-fructosa, cuya síntesis había sido descrita previamente en bibliografía. Además se detalla la síntesis de nuevos ligandos de tipo diamina, derivados de  $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo, y de dos series de ligandos de tipo aminoalcohol derivados de D-fructosa ( $\beta$ -D-fructopiranososa y  $\alpha$ -L-sorbopiranososa). Tras optimizar las condiciones en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído, se presentan los resultados obtenidos en la evaluación de los ligandos sintetizados en esta reacción. Posteriormente, con los ligandos de tipo diol 4,6-O-Bencilidén- $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo (**12**) y 1,2-O-Isopropilidén-3-O-metanosulfonil- $\beta$ -D-fructopiranososa (**27**) y del ligando de tipo aminoalcohol 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-*N-p*-toluensulfonil- $\beta$ -D-fructopiranososa (**44**) se estudia su alcance y limitaciones en la reacción de adición de dietilzinc a diferentes aldehídos aromáticos, alifáticos y  $\alpha,\beta$ -insaturados.

El capítulo II titulado “**Reducciones radicalarias mediadas por TTMSS**” recoge una revisión general de reacciones de deshalogenación y ciclación radicalarias mediadas por un iniciador de radicales térmico y TTMSS, y mediadas por catálisis fotoredox y complejos organometálicos. A continuación se presenta el desarrollo de dos protocolos de iniciación de radicales para llevar a cabo reducciones y ciclaciones radicalarias mediadas por TTMSS en ausencia de metales y de aditivos orgánicos utilizando, i) irradiación por luz fluorescente compacta doméstica (CFL) y ii) oxígeno del aire atmosférico.



## SUMMARY

This Doctoral Thesis is divided in two chapters.

Chapter I is entitled "**Synthesis of chiral ligands derived from carbohydrates and their use in the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes**". In the first part of this chapter, a general review of ligands that are known for the enantioselective addition of organozinc reagents to carbonyl compounds is included. Then, the synthesis of different diol-based ligands derived from methyl  $\alpha$ -,  $\beta$ -D-glucopyranoside, methyl  $\alpha$ -,  $\beta$ -D-galactopyranoside and D-fructose, whose synthesis was previously reported elsewhere, is reported. After, the novel syntheses of both diamine-based ligands derived from methyl  $\alpha$ -D-glucopyranoside and two series of aminoalcohol-based ligands derivatives from D-fructose ( $\beta$ -D-fructopyranose and  $\alpha$ -L-sorbopyranose) are described. Reaction conditions were optimized for the addition of diethylzinc to benzaldehyde, and those conditions were used for the assessment of the novel ligands to improve enantioselectivity. Subsequently, diol-based ligands  $\alpha$ -methyl-4,6-O-benzylidene-D-glucopyranoside (**12**) and 1,2-O-isopropylidene-3-O-methanesulfonyl- $\beta$ -D-fructopyranose (**27**) and aminoalcohol-based ligand 5-amino-3-O-benzyl-5-deoxy-1,2-O-isopropylidene-*N-p*-toluenesulfonyl- $\beta$ -D-fructopyranose (**44**) were chosen to determine their scope and limitations in the enantioselective addition of diethylzinc to different aromatic, aliphatic and  $\alpha$ ,  $\beta$ -unsaturated aldehydes.

Chapter II is entitled "**Radical Reductions assisted by TTMSS**". It includes an overview of free radical dehalogenation and cyclization reactions mediated by either thermal initiator radical and TTMSS or photoredox catalysis and organometallic complexes. Then two protocols to initiate radical formation in order to perform reductions and cyclizations mediated by TTMSS in the absence of metals and organic additives are reported. One of these protocols uses irradiation by domestic compact fluorescent lamps (CFL) while the second one uses oxygen from atmospheric air.



# **CAPÍTULO I.**

***SÍNTESIS DE LIGANDOS QUIRALES  
DERIVADOS DE CARBOHIDRATOS  
Y SU APLICACIÓN EN LA ADICIÓN  
ENANTIOSELECTIVA DE DIETILZINC  
A ALDEHÍDOS.***



# **1. INTRODUCCIÓN**



## 1. INTRODUCCIÓN

La presente Tesis Doctoral tiene como objetivo la síntesis de ligandos quirales a partir de carbohidratos que presenten como centros de coordinación átomos de N/N N/O y O/O y su posterior evaluación catalítica en la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos.

La reacción de adición enantioselectiva de reactivos de organozinc a compuestos carbonílicos proquirales promovida por cantidades subestequiométricas de un ligando quiral, es una de las herramientas sintéticas más importantes en catálisis asimétrica. Esta importancia se debe sobre todo a su utilidad en síntesis orgánica para la obtención de manera enantioespecífica de alcoholes quirales (secundarios y terciarios) en los que se incrementan sus cadenas de carbono. Estos alcoholes pueden emplearse como intermedios sintéticos en la preparación de una amplia variedad de moléculas enantiopuras de alto valor añadido en la industria química, entre las que destacan ciertos productos naturales con atractivas actividades biológicas.<sup>1</sup>

Las moléculas quirales están presentes en la mayoría de los procesos fundamentales de la vida. De hecho, la mayoría de los compuestos químicos esenciales de la naturaleza son moléculas quirales enantiopuras, entre las cuales nos encontramos por ejemplo los aminoácidos y los carbohidratos. Así, de los 20 aminoácidos que componen las proteínas presentes en la naturaleza, todos menos uno son quirales, de la serie *L*, o los carbohidratos naturales que forman parte de las cadenas de ADN y de ARN y que pertenecen a la serie *D*.

Cabe destacar la estrecha relación existente entre la actividad biológica o terapéutica y la quiralidad de las moléculas. Los compuestos quirales biológicos interactúan con sus receptores de forma estereoespecífica siguiendo lo que se conoce como un modelo de ajuste de tres puntos (*Three Point Fit*). Este modelo propuesto por Easson y Stedman en 1933, explica la diferencia de actividad que podemos observar entre los enantiómeros de un compuesto quiral y un receptor biológico, y va a venir determinada por el reconocimiento espacial sobre estos tres puntos (Figura 1.1).<sup>2</sup> Dicho modelo, fue propuesto originalmente para el efecto específico de la epinifrina, y posteriormente se amplió para explicar la

---

<sup>1</sup> a) G. B. Jones, M. Guzel, J. Chapman, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 901. b) G. Pattenden, D. J. Critcher, M. Remuinan, *Can. J. Chem.* **2004**, 82, 353. c) M. S. Scott, C. A. Luckhurst, D. J. Dixon, *Org. Lett.* **2005**, 7, 5813. d) F. Cohen, L. E. Overman, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 2604. e) G. Sabitha, C. Reddy, J. S. Yadaf, *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4513. f) J. Linder, A. J. Blake, C. J. Moody, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 3908. g) V. A. Adsool, S. V. Pansare, *Org. Biomol. Chem.* **2008**, 6, 2011. h) B. M. Trost, V. S. Chan, D. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5186.

<sup>2</sup> L. H. Easson, E. Stedman, *Biochem. J.* **1933**, 27, 1257.

enantioselectividad biológica de moléculas quirales en general, ya sean interacciones molécula quiral-receptor, enzima-sustrato, unión de proteínas, etc. Cabe destacar que se ha extendido la aplicación del modelo para explicar la retención enantioselectiva en cromatografía.<sup>3</sup>

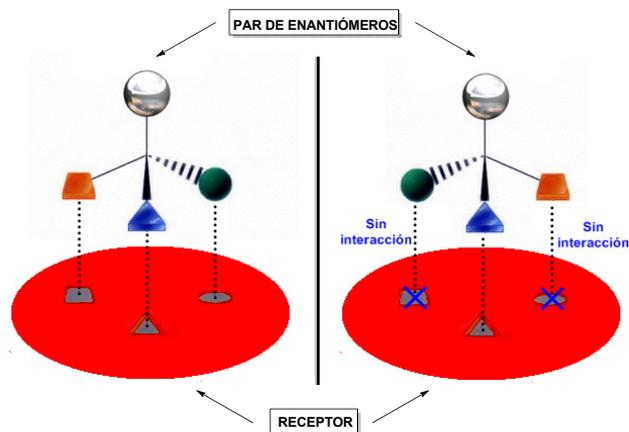


Figura 1.1. Modelo *Three Point Fit*

Esta enantiodiscriminación de los bioreceptores va a ser la responsable de la diferencia de actividad biológica, farmacológica y fisiológica de los distintos enantiómeros.

De forma general, podemos diferenciar cuatro casos teniendo en cuenta las actividades biológicas de los enantiómeros:

- Sólo un enantiómero tenga la actividad biológica deseada y el otro enantiómero no muestre una actividad significativa.
- Los enantiómeros posean la misma bioactividad.
- Los enantiómeros muestren diferentes clases de actividad biológica.
- Los enantiómeros presenten actividades cuantitativamente distintas.

Son notables y abundantes los ejemplos de enantiómeros que muestran diferentes propiedades (Figura 1.2). Por ejemplo, el (*R*)-Limoneno huele a naranja y el (*S*)-limoneno huele a limón.<sup>4</sup> La (*S*)-ketamina es un anestésico utilizado usualmente por los veterinarios mientras que su enantiómero, la (*R*)-

<sup>3</sup> E. Francotte, W. Lindner, *Chirality in Drug Research*, John Wiley & Sons, 2007.

<sup>4</sup> a) L. Friedman, J.G. Miller, *Science*, 1971, 172, 1044. b) Mans H. Boelens, Harrie Boelens, Leo J. van Gemert, *Perfumer & Flavorist*, 1993, Vol. 18, No. 6, 1. c) K. Bauer, D. Garbe, H. Surburg, in *Common Fragr. Flavor Mater.*, Wiley-VCH Verlag GmbH, 2001, 233.

ketamina es un compuesto alucinógeno.<sup>5</sup> El (S)-Propanolol es 98 veces más activo que el (R)-Propanolol.<sup>6</sup>

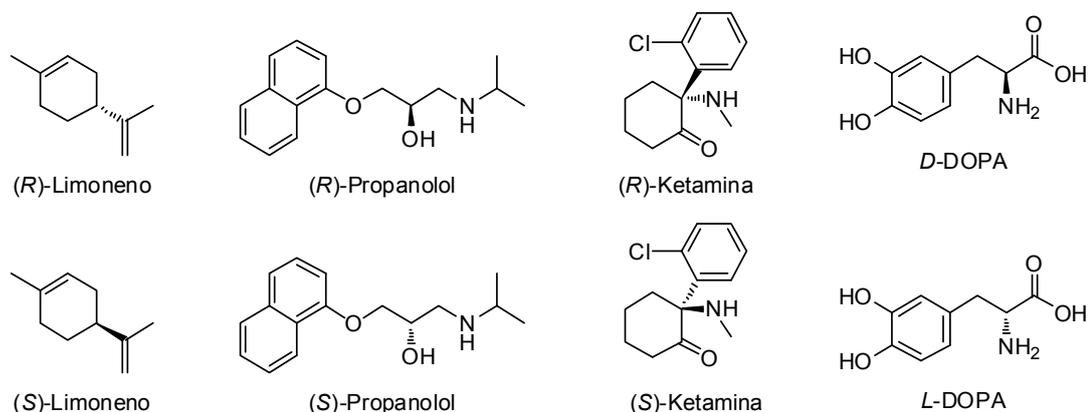


Figura 1.2. Algunos ejemplos de enantiómeros con distinta actividad

La L-DOPA que se utiliza en el tratamiento de enfermos de Parkinson, representa otro ejemplo interesante. El compuesto activo, la dopamina, se obtiene por descarboxilación de la L-DOPA y es aquiral. Sin embargo, la dopamina no puede atravesar la barrera hematoencefálica, y para alcanzar el centro activo se suministra la L-DOPA que se descarboxila *in vivo* por la acción de la L-DOPA *descarboxilasa*. Esta descarboxilasa discrimina entre los dos enantiómeros y descarboxila solo el enantiómero L. Sin embargo, la D-DOPA no puede ser metabolizada por los enzimas humanos, por lo que se puede acumular y puede resultar perjudicial para el organismo.<sup>7</sup>

Dada la estrecha relación existente entre la actividad biológica y la quiralidad, la preparación de compuestos enantioméricamente puros constituye actualmente un gran reto dentro de la Química Orgánica. De hecho, la creciente demanda por parte de la industria química por obtener productos enantioméricamente puros, ha llevado a desarrollar nuevos procesos que permitan la obtención de este tipo de compuestos.

En el Esquema 1.1, se muestran las tres estrategias principales para la preparación de compuestos enantioméricamente puros.<sup>8</sup>

<sup>5</sup> a) C. J. A. Morgan, L. Muetzelfeldt, H. V. Curran, *Addiction* **2010**, *105*, 121. b) A. E. Autry, M. Adachi, E. Nosyreva, E. S. Na, M. F. Los, P. Cheng, E. T. Kavalali, L. M. Monteggia, *Nature* **2011**, *475*, 91.

<sup>6</sup> M. P. Stapleton, *Tex. Heart Inst. J.* **1997**, *24*, 336.

<sup>7</sup> a) O. Hornykiewicz, *Amino Acids* **2002**, *23*, 65. b) F. Karoum, W. J. Freed, L. W. Chuang, E. Cannon-Spoor, R. J. Wyatt, E. Costa, *Brain Res.* **1988**, *440*, 190. c) L. Yavich, M. M. Forsberg, M. Karayiorgou, J. A. Gogos, P. T. Mannisto, *The Journal of Neuroscience*, **2007**, *27*, 10196.

<sup>8</sup> G. Beck, *Synlett* **2002**, *6*, 837.



Esquema 1.1. Estrategias para la obtención de compuestos enantioméricamente puros

El **Chiral Pool** hace referencia a la utilización de fuentes naturales quirales tales como aminoácidos, carbohidratos, terpenos, hidroxiácidos y alcaloides para la obtención de compuestos enantioméricamente puros. Es quizás el método más sencillo ya que no implica la formación preferencial de un enantiómero o diastereómero sobre el otro, sino que se aprovecha la información quiral de la fuente natural para obtener el producto deseado enantioméricamente puro. Esta estrategia es atractiva para la síntesis de moléculas con una configuración estereoquímica similar a los *building blocks* de origen natural. Además, compuestos como carbohidratos o aminoácidos son relativamente baratos.

La **resolución de mezclas racémicas**, se puede considerar un método clásico pues se conoce desde 1853,<sup>9</sup> y es quizás el más utilizado a nivel industrial. La técnica consiste en hacer reaccionar la mezcla racémica con un agente de resolución quiral, de manera que se obtienen dos diastereoisómeros que pueden separarse más fácilmente bien por técnicas de cristalización, o por técnicas de resolución cromatográfica o cinéticas aprovechando las diferentes propiedades físicas y/o químicas de los distintos diastereoisómeros.<sup>10</sup> Sin

<sup>9</sup> L. Pasteur, *Ann. Chim. Phys.* **1853**, 38, 437.

<sup>10</sup> a) R. M. Secor, *Chem. Rev.* **1963**, 63, 297. b) N. G. Anderson, *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 800. c) M. Ahmed, T. Kelly, A. Ghanem, *Tetrahedron* **2012**, 68, 6781. d) R. Siedlecka, *Tetrahedron* **2013**, 69, 6331.

embargo, esta técnica tiene una limitación, pues como máximo se puede obtener un 50 % de rendimiento.<sup>11</sup>

La **síntesis asimétrica**<sup>12</sup> hace referencia a una reacción química o secuencia de reacciones químicas en la que se forman uno o más elementos de quiralidad en una molécula proquiral, pudiendo obtenerse los estereoisómeros (enantiómeros o diastereoisómeros) en una proporción diferente.<sup>13</sup> Se pueden seguir diferentes estrategias para inducir la transformación estereoselectiva, como son el empleo de *auxiliares quirales*, y la *catálisis asimétrica*.

Las estrategias basadas en el uso de *auxiliares quirales*<sup>13b,14</sup> consisten en la incorporación temporal de un elemento quiral en un reactivo aquiral, permitiendo así controlar la configuración de los elementos estereogénicos generados. Esta estrategia posee dos inconvenientes, el primero de ellos es la necesidad de emplear cantidades estequiométricas de auxiliar quiral, y el segundo, es la obligación de incorporar dos etapas extras a la secuencia sintética, la introducción y posterior eliminación del auxiliar quiral. Sin embargo, cabe destacar que esta estrategia posee ciertas ventajas. Si el auxiliar quiral puede recuperarse al final de la ruta sintética con un alto rendimiento, podría reutilizarse, abaratando los costes de la síntesis. Además, aunque las transformaciones asimétricas no sean completamente estereoselectivas, las mezclas de diastereoisómeros obtenidos, podrían separarse fácilmente, mediante procedimientos de destilación, cristalización o cromatográficos, pudiendo obtenerse los productos enantioméricamente puros.

En la figura **1.3** se muestran algunos de los auxiliares quirales más representativos.<sup>15</sup> La mayoría derivan de fuentes quirales naturales y baratas y dan lugar a altos niveles de diastereoselección sobre todo en reacciones asimétricas de alquilación, aldólicas y de Diels-Alder.

---

<sup>11</sup> a) B. Martín-Matute, *An. Real Soc. Española Química* **2006**, *102*, 46. b) F. F. Huerta, A. B. E. Minidis, J.-E. Bäckvall, *Chem. Soc. Rev.* **2001**, *30*, 321.

<sup>12</sup> a) G.-Q. Lin, Y.-M. Li, A. S. C. Chan, *Principles and Applications of Asymmetric Synthesis*, **2001**, John Wiley & Sons, New York (EEUU); b) M. Christmann, S. Bräse, *Asymmetric Synthesis: The Essentials*, **2007**, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania).

<sup>13</sup> IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (**1997**). XML on-line corrected version: <http://goldbook.iupac.org> (**2006**) created by M. Nic, J. Jirat, B. Kosata; updates compiled by A. Jenkins.

<sup>14</sup> a) J. Seyden-Penne, *Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, **1995**, Wiley, New York; b) G. Helmchen, R. W. Hoffmann, J. Mulzer, E. Schaumann, *Houben-Weyl Methods in Organic Chemistry, Stereoselective Synthesis*, **1995**, Thieme-Verlag, Stuttgart, Alemania; c) G. Roos, *Compendium of Chiral Auxiliary Applications*, **2002**, Academic Press, New York; d) L. A. Paquette, *Handbook of reagents for organic synthesis: Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*, **2003**, Wiley, New York; e) F. Glorius, Y. Gnass, *Synthesis*, **2006**, *12*, 1899; f) D. A. Evans, G. Helmchen, M. Rueping, *Asymmetric Synthesis: The Essentials (Part I. Chiral Auxiliaries in Asymmetric Synthesis)*, **2007**, Wiley-VCH, Weinheim-Alemania;

<sup>15</sup> Y. Gnass, F. Glorius, *Synthesis* **2006**, *2006*, 1899.

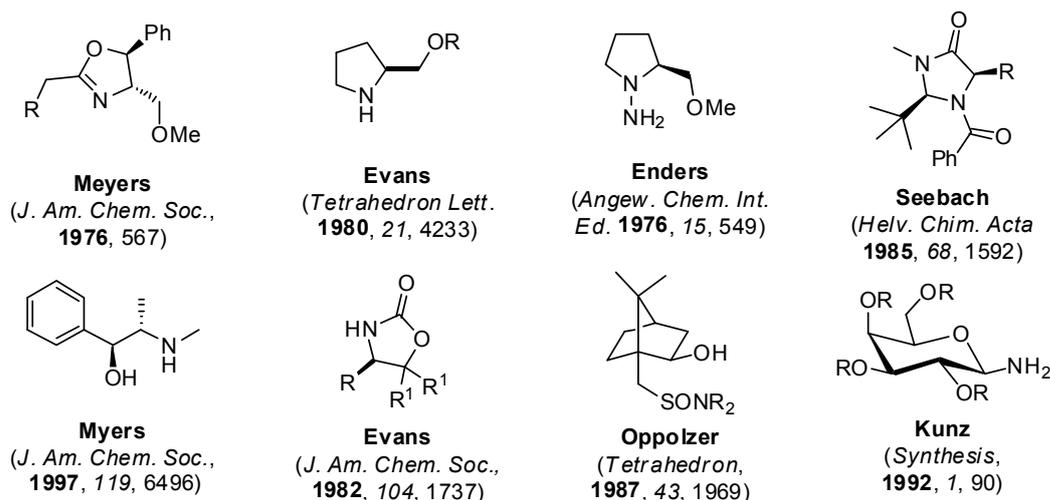


Figura 1.3. Selección de algunos auxiliares quirales representativos

La estrategia basada en la *catálisis asimétrica* consiste en el empleo de una cantidad subestequiométrica de un catalizador quiral capaz de promover la reacción química e inducir la estereoselectividad al producto deseado. Dependiendo del tipo de catalizador utilizado podemos distinguir entre: *Biocatálisis*, *organocatálisis* y *catálisis organometálica*.

A lo largo de toda la evolución, la naturaleza ha desarrollado una valiosa herramienta que juega un papel fundamental en la mayoría de los procesos bioquímicos: las enzimas. La *biocatálisis*<sup>16</sup> consiste en el empleo de enzimas como catalizadores en diferentes procesos (industriales o no) en condiciones artificiales. El mayor desafío en biocatálisis es conseguir que estos catalizadores biológicos sean capaces de trabajar en condiciones de reacción normalmente alejadas de las fisiológicas. Los catalizadores enzimáticos (biocatalizadores), actúan reduciendo la barrera de energía de las reacciones bioquímicas, sin ser alterados como consecuencia de la reacción que promueven. Las enzimas presentan ciertas ventajas como catalizadores: i) elevada especificidad; ii) actividad alta bajo condiciones moderadas; iii) reutilizable; iv) biodegradable; y v) generalmente son considerados productos naturales. Sin embargo, también presentan ciertas desventajas como son: i) elevada complejidad molecular; ii) altos costes de producción; y iii) fragilidad intrínseca (se desnaturalizan en condiciones alejadas de las fisiológicas).

<sup>16</sup> a) K. Drauz, H. Waldmann, *Enzyme Catalysis in Organic Synthesis*, **2002**, 2a edición, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania); b) M. T. Reetz, B. Brunner, F. Schnerider, C. M. Schulz, M. M. Clouthier, M. Kayser, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4075; c) M. Christmann, S. Brase, *Asymmetric Synthesis: The Essentials*, "Part III. Biocatalysis and Organocatalysis: Asymmetric Synthesis Inspired by Nature", **2007**, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania); d) A. Illanes, *Enzyme Biocatalysis Principles and Applications*, Springer, [Dordrecht], **2008**. e) M. Gruttadauria, F. Giacalone, *Catalytic Methods in Asymmetric Synthesis. Advanced Materials, Techniques, and Applications*, G. De Gonzalo, I. Lavandera, V. Gotor, "Chapter 12: Recent Advances in Biocatalysis Applied to Organic Synthesis", **2011**, John Wiley & Sons, Hoboken, (New Jersey, EEUU). f) M. T. Reetz, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 12480.

La mayoría de las características de las enzimas como catalizadores derivan de su estructura molecular. Son proteínas compuestas por una determinada secuencia de aminoácidos, unidos covalentemente a través de un enlace peptídico que se forma entre el átomo de carbono del grupo carboxílico de un aminoácido y el nitrógeno del grupo amino del siguiente. Dependiendo de la naturaleza de los grupos R, los aminoácidos pueden ser no-polares (hidrofóbicos) o polares (con o sin carga) y su distribución a lo largo de la molécula de proteína determinar su función.

Las enzimas son catalizadores muy deseables cuando la especificidad de la reacción es un problema importante (como ocurre en los productos farmacéuticos y químicos finos), cuando los catalizadores deben ser activos bajo condiciones suaves (a causa de la inestabilidad del sustrato y/o del producto, o para evitar reacciones secundarias no deseadas), y también, cuando las restricciones ambientales son muy estrictas, es necesario utilizar tecnologías alternativas, como las que ofrece la biocatálisis. Sin embargo, como hemos mencionado en párrafos anteriores, las enzimas son complejas estructuras moleculares, intrínsecamente lábiles y costosas de producir, lo cual supone una serie de desventajas con respecto a los catalizadores químicos, que poseen estructuras moleculares relativamente más sencillas, estables, y su producción no es tan costosa.

Otra estrategia fundamental dentro de la catálisis asimétrica es la *organocatálisis*,<sup>17</sup> que se basa en la utilización de moléculas orgánicas de bajo peso molecular, libres de metal y compuestas generalmente por carbono, hidrógeno, nitrógeno y a veces, azufre y fósforo, para la activación de los correspondientes sustratos. En los últimos años esta técnica ha cobrado especial interés, debido a la amplia variedad de estrategias catalíticas que se pueden llevar a cabo y al desarrollo de numerosas familias de organocatalizadores que se han desarrollado.

Los organocatalizadores presentan dos funciones: Por un lado activan al nucleófilo y/o al electrófilo, y por otro lado controlan la aproximación del

---

<sup>17</sup> a) K. P. I. Dalko, L. Moisan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138; b) M. Christmann, S. Bräse, *Asymmetric Synthesis: The Essentials*, S. V. Ley, "Part III, *Asymmetric Organocatalysis*", **2007**, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania); c) M. J. Gaunt, C. C. C. Johansson, A. McNally, N. T. Vo, *Drug Discovery Today*, **2007**, *12*, 8; d) B. List, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5413. e) S. Bertelsen, K. A. Jørgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178. f) P. H.-Y. Cheong, C. Y. Legault, J. M. Um, N. Celebi-Olcum, K. N. Houk, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 5042; g) F. Giacalone, M. Gruttadauria, P. Agrigento, R. Noto, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 2406; h) B. List, *Asymmetric Organocatalysis 1, Lewis Base and Acid Catalysts, Science of Synthesis*, **2012**, Thieme, Stuttgart (Alemania); i) K. Maruoka, *Asymmetric Organocatalysis 2, Bronsted Base and Acid Catalysis, and Additional Topics: Science of Synthesis*, **2012**, Thieme, Stuttgart, (Alemania); j) R. Rios, *Stereoselective Organocatalysis: Bond Formation Methodologies and Activation Modes*, **2013**, Wiley, Jon Wiley and Sons (New Jersey, EEUU).

electrófilo y/o nucleófilo siendo los responsables de inducir la enantioselectividad en el proceso.

La clasificación más extendida de los organocatalizadores está relacionada con el tipo de interacción que se da entre el catalizador y el sustrato, y fue introducida por Langenbeck y col. en 1928.<sup>18</sup> De manera general se distinguen dos tipos de organocatálisis: a) *Catálisis covalente*, que requiere la unión covalente entre el catalizador y el sustrato en el ciclo catalítico. b) *catálisis no covalente*, en la que la interacción entre el catalizador y los sustratos se realiza a través de interacciones débiles, tales como enlaces de hidrógeno o formación de pares iónicos.

Dentro de la catálisis covalente, nos encontramos con dos grandes familias de organocatalizadores, aminas primarias y secundarias (cuya catálisis se conoce como *aminocatálisis*<sup>19</sup>), y los carbenos *N*-heterocíclicos<sup>20</sup>, que actúan mediante la formación de un intermedio de Breslow con sustratos carbonílicos (Figura 1.4). En la figura 1.5 se muestran algunos de los catalizadores más empleados en catálisis covalente.

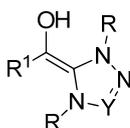


Figura 1.4. Intermedio de Breslow

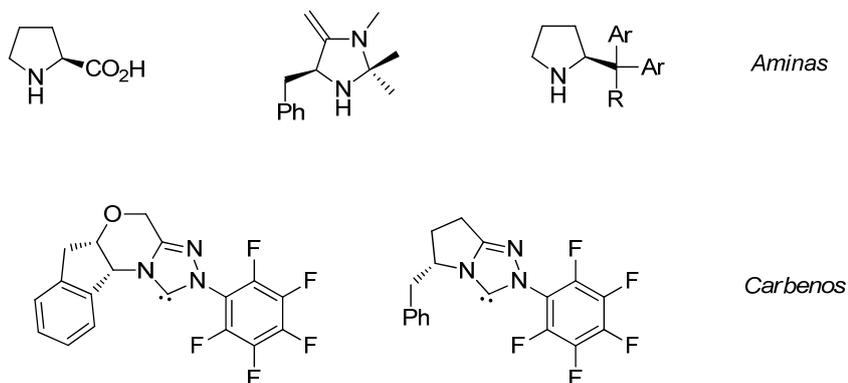


Figura 1.5. Algunos catalizadores empleados en catálisis covalente

<sup>18</sup> a) W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **1928**, *41*, 740. b) W. Langenbeck, *Angew. Chem.* **1932**, *45*, 97. c) J. L. Vicario, D. Badia, L. Carrillo, E. Reyes, *Organocatalytic Enantioselective Conjugate Addition Reactions. A Powerful Tool for the Stereocontrolled Synthesis of Complex Molecules*, **2010**, RSC. Clasificación alternativa basada en la reactividad ácido/base de los catalizadores propuesta por B. List: d) J. Seayad, B. List, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 719.

<sup>19</sup> a) C. F. Barbas III, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 42; b) L.-W. Xu, J. Luo, Y. Lu, *Chem. Commun.* **2009**, 1807–1821; c) J. Aleman, S. Cabrera, *An. Quim.* **2009**, *105*, 189; d) S. Bertelsen, K. A. Jorgensen, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2178; e) B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1730; f) M. Nielsen, D. Worgull, T. Zweifel, B. Gschwend, S. Bertelsen, K. A. Jorgensen, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 632.

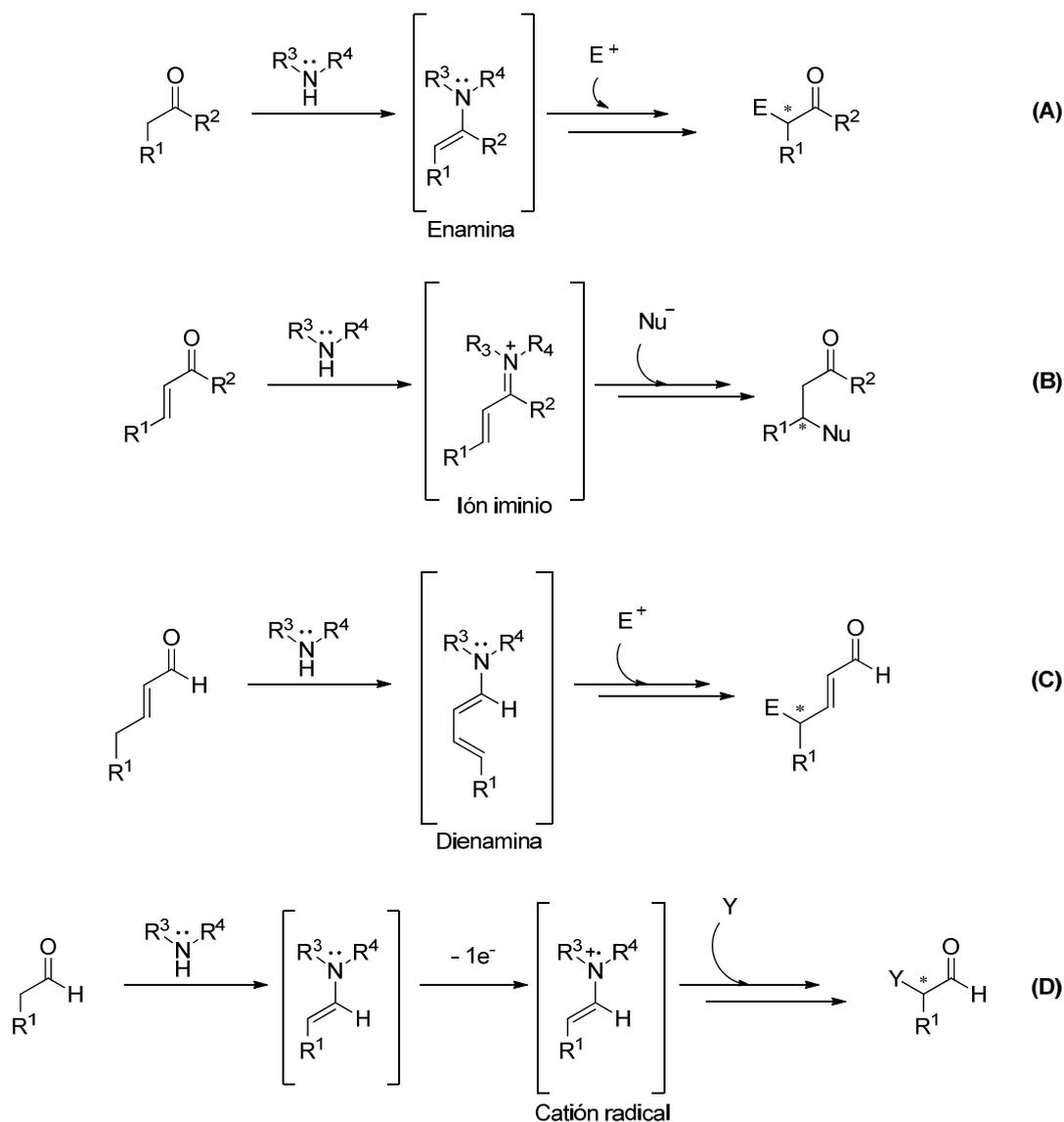
<sup>20</sup> a) D. Enders, O. Niemeier, A. Henseler, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606; b) N. Marion, S. Diez-Gonzalez, S. P. Nolan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988; c) X. Bugaut, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3511.

Dentro de la aminocatálisis podemos distinguir de forma general cuatro tipos de activación<sup>21</sup>. i) *Activación vía enamina* de un aldehído de manera que puede reaccionar con un electrófilo la posición  $\alpha$  del aldehído (Esquema **1.2.A**). ii) *Activación vía ión iminio*, donde un compuesto carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado reacciona con un nucleófilo, funcionalizando así la posición  $\beta$  del grupo carbonilo (Esquema **1.2.B**). La aproximación del electrófilo o nucleófilo tiene lugar por la cara menos impedida bien del intermedio enamina o bien del intermedio ión iminio. iii) *Activación vía dienamina*, desarrollada por Jørgensen y col. en 2006,<sup>22</sup> con la que es posible funcionalizar en posición  $\gamma$  a aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados con electrófilos (Esquema **1.2.C**). iv) *Activación vía SOMO* (Single Occupied Molecular Orbital), basada en la utilización de radicales, donde se forma un catión radical intermedio, de manera que se pueden introducir grupos de distinta naturaleza en posición  $\alpha$  a un grupo carbonilo (Esquema **1.2.D**).

---

<sup>21</sup> No obstante, recientemente, se han descrito otros modos de activación en aminocatálisis a través de intermedios de trienamina, cross-trienamina y tetraenamina: a) H. Jiang, B. Gschwend, L. Albrecht, S. G. Hansen, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 9032. b) E. Arceo, P. Melchiorre, *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2012**, *51*, 5290. c) H. Jiang, L. Albrecht, K. A. Jørgensen, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 2287. d) K. S. Halskov, T. K. Johansen, R. L. Davis, M. Steurer, F. Jensen, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12943. e) J. Stillner, P. H. Poulsen, D. C. Cruz, J. Dourado, R. L. Davis, K. A. Jørgensen, *Chem. Sci.* **2014**, *5*, 2052. f) Y. Li, F. J. López-Delgado, D. K. B. Jørgensen, R. P. Nielsen, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 15689.

<sup>22</sup> S. Bertelsen, M. Marigo, S. Brandes, P. Dinér, K. A. Jørgensen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12973



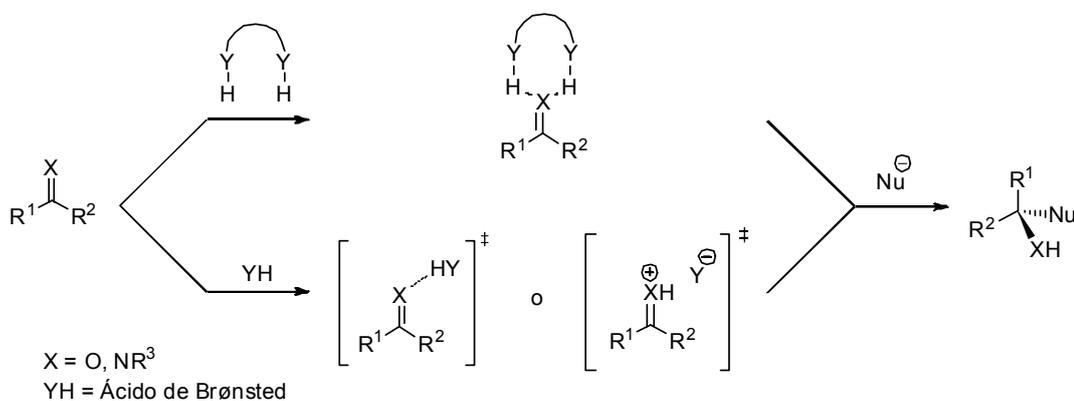
Esquema 1.2. Modos de activación en aminocatálisis: A) Activación vía enamina. B) Activación vía ión iminio. C) Activación vía dienamina. D) Activación vía SOMO

La catálisis no covalente podemos agruparla en diferentes tipos: a) *Por enlaces de hidrógeno* (o por ácidos de Brønsted, Esquema 1.3),<sup>23</sup> se suele establecer entre un sustrato con grupos coordinantes y un ácido de Brønsted quiral que actúa como organocatalizador. La formación de estos enlaces provoca un aumento del carácter electrofílico del sustrato, facilitando el ataque del nucleófilo en un entorno quiral favorecido. b) *Por formación de pares iónicos*, dentro de la cual se pueden incluir la *catálisis por transferencia de fase*,<sup>24</sup> en la

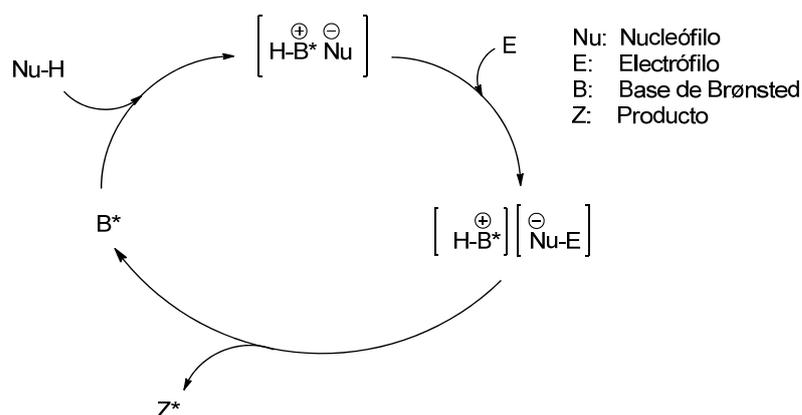
<sup>23</sup> a) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fichibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 999. b) S. J. Connon, *Chem. Eur. J.* **2006**, 12, 5418. c) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713; d) Y. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744; e) X. Yu, W. Wang, *Chem. Asian. J.* **2008**, 3, 516; e) M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, 4097; f) H. Miyabe, T. Takemoto, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, 81, 785. g) Z. Zhang, P. R. Scheriner, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 1187; h) P. M. Pihko, *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis*, **2009**, Wiley-VCH, Weinheim, Alemania; i) Y. Sohtome, K. Nagasawa, *Synlett*, **2010**, 1. j) J. Aleman, A. Parra, H. Jiang, K. A. Jørgensen, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 6890.

<sup>24</sup> a) T. Ooi, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, 46, 4222; b) T. Hashimoto, K. Maruoka, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5656; c) K. Maruoka, *Asymmetric Transfer Catalysis*, **2008**, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania); d) S.

cual, las reacciones se dan en sistemas multifásicos, mediante la formación de un par iónico quiral generando una discriminación enantiotópica. Y la *catálisis por bases de Brønsted* (Esquema 1.4),<sup>25</sup> éstas abstraen un protón de la especie pro-nucleófila convirtiéndola en una especie con mayor nucleofilia, a la vez que se crea un entorno quiral mediante la formación de un par iónico .



Esquema 1.3. Activación no covalente por ácidos de Brønsted



Esquema 1.4. Activación no covalente por bases de Brønsted

Por último, y no por ello menos importante, es la catálisis asimétrica basada en la utilización de catalizadores organometálicos, la *catálisis organometálica*.<sup>26</sup> La química organometálica hace referencia a los compuestos químicos que poseen enlaces entre un átomo de carbono y un átomo metálico. En esta estrategia de catálisis asimétrica, se emplean metales de transición (e incluso a veces un metaloide o un no metal) coordinados a ligandos orgánicos quirales, de manera que la reactividad y estereoespecificidad de la reacción va a

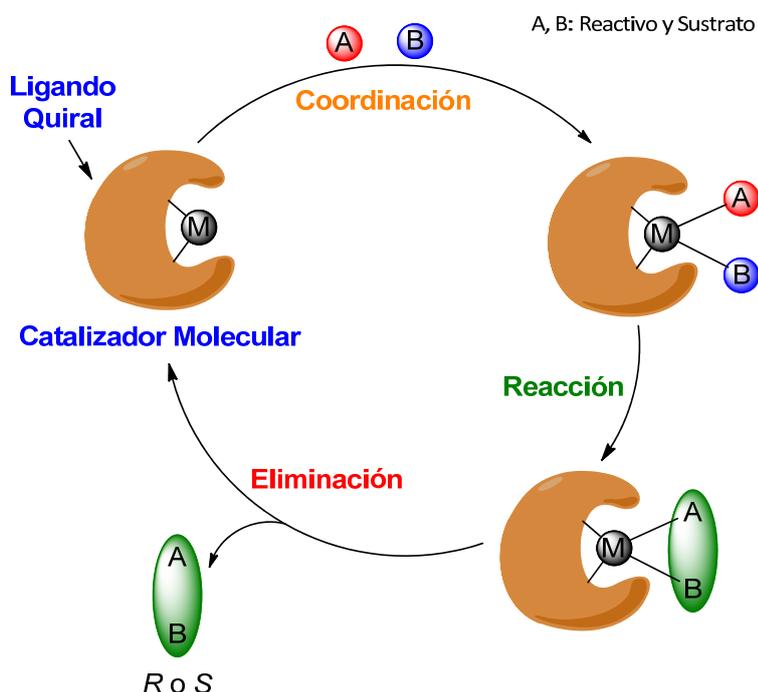
S. Jew, H. G. Park, *Chem. Commun.* **2009**, 7090. e) S. Shirakawa, K. Maruoka, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 4312. f) J. Novacek, M. Waser, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 637.

<sup>25</sup> a) T. Ishikawa, T. Kumamoto, *Synthesis*, **2006**, 737. b) S. E. Denmark, G. L. Beutner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1560. c) C. Palomo, M. Oiarbide, R. López, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, 38, 632. d) T. B. Poulsen, C. Alemparte, S. Saaby, M. Bella, K. A. Jørgensen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 2896.

<sup>26</sup> a) R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, **1994**, Wiley, New York; b) E. N. Jacobsen, A. Pfaltz, H. Yamamoto, *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, **1999**, vol. I-III, Springer, Berlin; c) I. Ojima, *Catalytic Asymmetric Synthesis*, **2000**, 2a edición, Wiley-VCH, New York; d) Edición especial "Catalytic Asymmetric Synthesis", *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 323; e) J. A. Ma, D. Cahard, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 4566; f) M. Beller, C. Bolm, *Transition Metals for Organic Synthesis*, **2004**, 2a edición, Wiley-VCH, Weinheim. g) M. Christmann, S. Bräse, *Asymmetric Synthesis: The Essentials*, M. Shibasaki, S. Matsunaga, "Part II, Metal Catalyzed Asymmetric Synthesis", **2007**, Wiley-VCH, Weinheim (Alemania).

dependen de las propiedades catalíticas del complejo formado por el ligando quiral y los metales de transición.

En el Esquema 1.5 se muestra, de forma simplificada, el principio general de la catálisis asimétrica con catalizadores moleculares organometálicos quirales.<sup>31a</sup> El metal (M) de la especie organometálica (Ligando quiral-Metal) coordina, de manera temporal, los compuestos A y B (sustrato proquiral y reactivo). Tras producirse la transmisión de la quiralidad del ligando al centro estereogénico que se genera durante la reacción, el catalizador organometálico quiral se regenera, iniciando de nuevo el ciclo catalítico.



Esquema 1.5. Modelo general de la catálisis asimétrica organometálica.

Fue Noyori en 1966 quién describió<sup>27</sup> por primera vez que ligandos quirales formando un complejo con metales promovían reacciones estereoselectivas. Desde entonces, la catálisis organometálica ha experimentado un espectacular auge. De hecho, el Premio Nobel de Química en el año 2001 fue concedido por sus aportaciones en este campo a W. S. Knowles<sup>28</sup>, R. Noyori<sup>29</sup> y K.B. Sharpless<sup>30</sup> (Esquema 1.6). Este hecho da una idea de la importancia de la síntesis de ligandos quirales y de su aplicación en catálisis organometálica como estrategia sintética para la obtención de productos enantioméricamente puros.

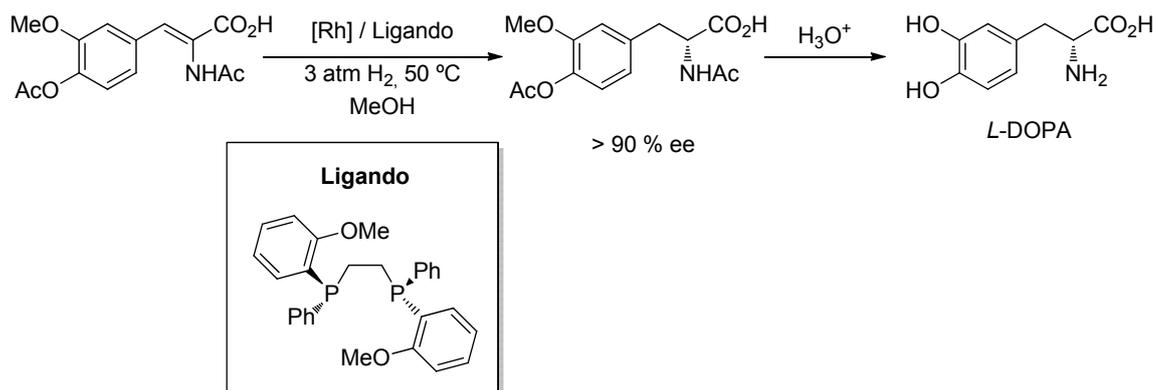
<sup>27</sup> H. Nozaki, S. Moriuti, H. Takaya, R. Noyori, *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 5239.

<sup>28</sup> Conferencia de recogida del premio nobel: Knowless, W. S. *Angew. Chem. Int. ed.* **2002**, 41, 1998.

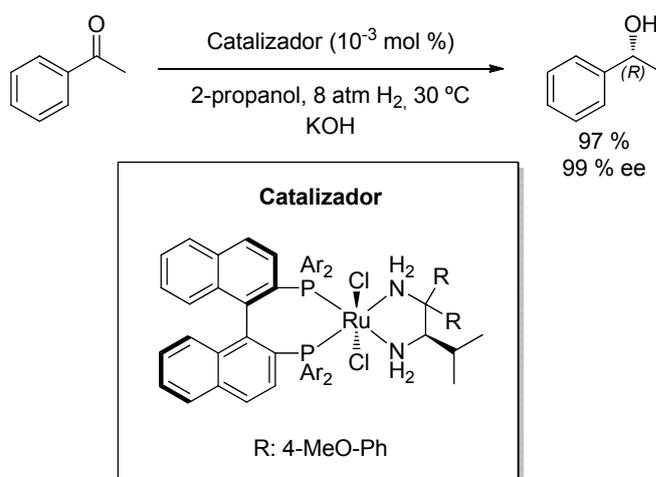
<sup>29</sup> Conferencia de recogida del premio nobel: a) Noyori, R. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 15. b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2008.

<sup>30</sup> Conferencia de recogida del premio nobel: Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024

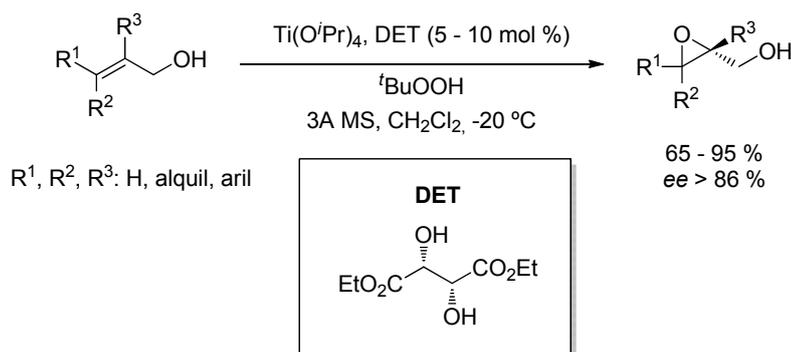
**Knowles:** Hidrogenación asimétrica



**Noyori:** Hidrogenación asimétrica



**Sharpless:** Epoxidación asimétrica



Esquema 1.6. Métodos de catálisis asimétrica desarrollados por Knowles, Noyori y Sharpless.

Por lo general, con esta estrategia, un complejo de un ligando quiral que contiene un metal de transición cataliza la transformación de un sustrato proquiral, mientras que el entorno quiral, alrededor del centro de reacción da lugar preferentemente a uno de los enantiómeros.

Para alcanzar altos niveles de reactividad y selectividad en reacciones catalíticas enantioselectivas, deben optimizarse varios parámetros de reacción. Entre ellos, la selección y el diseño del ligando quiral es quizás la etapa crucial. Una de las maneras más simples para obtener ligandos quirales es transformar o derivatizar compuestos quirales naturales. En los últimos años, se han obtenido muy buenos resultados usando ligandos derivados de hidratos de carbono en una amplia gama de reacciones asimétricas catalíticas.

Los ligandos derivados de carbohidratos son fáciles de sintetizar y de modificar. Además, los carbohidratos son la clase más amplia de compuestos naturales y por lo tanto fácilmente disponibles. Proporcionan un gran número de grupos funcionales y varios centros estereogénicos por molécula y cada uno de los grupos hidroxilo ofrece la oportunidad de modificarse y coordinarse selectivamente.<sup>31</sup> Estas características nos van a permitir diseñar diferentes series de ligandos quirales, de manera que, modificando la estructura de los carbohidratos de forma racional, se va a poder optimizar la estructura del ligando, con objeto de obtener las más altas actividades y selectividades posibles para cada reacción particular.

Una de las principales limitaciones del uso de productos naturales como precursores de ligandos es que a menudo sólo uno de los enantiómeros (en el caso de los hidratos de carbono, la mayoría pertenecen a la serie *D*) se encuentra disponible en la naturaleza. Sin embargo, esta limitación se puede superar mediante el uso de ligandos pseudoenantiómeros o mediante la modificación del ligando adecuado.<sup>32</sup>

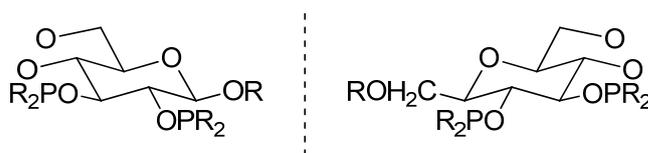


Figura 1.6. Ejemplos de ligandos pseudoenantiómeros derivados de *D*-glucopiranosido.

La estructura de los ligandos quirales derivados de carbohidratos, está basada principalmente en ligandos mono o bidentados. Se utiliza como átomo dador fósforo, nitrógeno, azufre y oxígeno o bien, mezclas de ellos, en el caso de los bidentados, tales como: N,P-, N,S-, P,S-, S,O- y N,O-. Este hecho,

<sup>31</sup> a) H.-U. Blaser, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 935. b) P. Anastas, T. Williamson, *Green Chemistry: Frontiers in Benign Chemical Syntheses and Processes*. Oxford University Press: New York, **1998**.

<sup>32</sup> a) T. V. RajanBabu, T. A. Ayers, A. L. Casalnuovo, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 116, 4101. b) T. V. RajanBabu, T. A. Ayers, G. A. Halliday, K. K. You, J. C. Calabrese, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 6012.

especialmente en el caso de los bidentados, permite un gran número de variantes, muchas de ellas publicadas.<sup>33</sup>

Debido a las notables características de los carbohidratos, entre las que destacan, su bajo coste, la información quiral contenida en sus estructuras, la amplia gama de sustratos quirales no racémicos de la que se dispone (chiral pool) y, que pueden ser modificados y funcionalizados fácilmente, son los candidatos idóneos para la obtención de ligandos quirales en síntesis asimétrica.

Respecto a las reacciones en las que estos catalizadores basados en carbohidratos han demostrado su utilidad destacan entre otras: hidrogenaciones de enlaces C=C y C=N, hidrogenaciones de compuestos carbonílicos, hidroformilaciones, alquilaciones alílicas, hidrosililaciones, adiciones conjugadas 1,2- y 1,4-, reacciones de Heck, hidroborationes, ciclopropanaciones y epoxidaciones, demostrando en muchos casos inducciones asimétricas de >99% e.e.

Por otro lado, y tal como se comentó al principio del apartado, uno de los mayores retos de la síntesis orgánica es la formación de nuevos enlaces C-C con total stereocontrol. De entre los procesos más estudiados con este fin se encuentra, junto con los anteriormente descritos, la adición estereoselectiva de reactivos organometálicos a compuestos carbonílicos, hasta tal punto, que hoy día constituye uno de los pilares básicos de la síntesis orgánica moderna. De hecho, la adición enantioselectiva 1,2- de reactivos de diorganozinc a aldehídos es uno de los procedimientos sintéticos más estudiados para obtener alcoholes secundarios enantiopuros.

Teniendo en cuenta lo expuesto en los párrafos antecedentes, en la presente Tesis Doctoral, se ha abordado la síntesis de ligandos quirales a partir de carbohidratos que presenten como centros de coordinación átomos de N/N, N/O y O/O y posteriormente, se ha estudiado su actividad catalítica en la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos. Como carbohidratos de partida se han utilizado  $\alpha$ - y  $\beta$ -D-glucopiranosido de metilo,  $\alpha$ - y  $\beta$ -D-galactopiranosido de metilo y D-fructosa. Como se verá más adelante, son los ligandos derivados de D-fructosa los más activos, consiguiendo tasas de conversión de hasta el 100 % y enantioselectividades de hasta el 98 % con ciertos aldehídos aromáticos.

---

<sup>33</sup> a) D. Steinborn, H. Junicke, *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 4283. b) M. Diéguez, O. Pàmies, C. Claver, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3189; c) M. Diéguez, O. Pàmies, A. Ruiz, Y. Díaz, S. Castillón, C. Claver, *Coord. Chem. Rev.* **2004**, *248*, 2165; d) Y. Pérez, S. Morante-Zarero, I. del Hierro, I. Sierra, I. López-Solera, M. Monari, M. Fajardo, A. Otero, *J. Organomet. Chem.* **2004**, *689*, 3492. e) M. M. K. Boysen, *Chem. Eur. J.*, **2007**, *13*, 8648. f) M. Dieguez, C. Claver, O. Pàmies, *Eur. J. Org. Chem.*, **2007**, *28*, 4621.



## **2. ANTECEDENTES**



## 2. ANTECEDENTES

A continuación se describen los antecedentes que se encuentran en la literatura acerca de las generalidades, mecanismo y utilización de diferentes ligandos quirales en las reacciones de adición de diorganozinc a compuestos carbonílicos.

### 2.1. Adición enantioselectiva de Et<sub>2</sub>Zn a benzaldehído



Las reacciones de formación de enlaces C-C por adición de reactivos organometálicos a compuestos carbonílicos, en presencia de un ligando quiral, es uno de los campos de estudio más importantes en síntesis asimétrica. En este sentido, la adición de compuestos de dialquilzinc a moléculas que contienen grupos carbonílicos proquirales es una poderosa herramienta para obtener, de manera enantioespecífica, alcoholes secundarios o terciarios, mientras se incrementa el número de carbonos de la cadena.<sup>34</sup>

Los alcoholes quirales enantiopuros o enantioméricamente enriquecidos son de especial importancia en síntesis orgánica. Frecuentemente son valiosos intermediarios o *building blocks*, que forman parte del esqueleto de multitud de productos naturales y sintéticos con diferentes actividades biológicas. De manera que tienen un especial interés en la industria farmacéutica, cosmética y agroquímica.

Esto ha propiciado que en las últimas décadas, se hayan desarrollado un gran número de ligandos quirales y se hayan conseguido altos niveles de enantioselectividad en esta reacción. Además, la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído se ha convertido en un *test* clásico y efectivo para la evaluación y el diseño de nuevos ligandos quirales en la adición asimétrica de reactivos de organozinc a aldehídos.

Los reactivos de organzinc, que se conocen desde hace más de 150 años, fueron de los primeros compuestos organometálicos sintetizados, desde

<sup>34</sup> a) R. Noyori, M. Kitamura, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 49. b) K. Soai, S. Niwa, *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833. c) L. Pu, H. B. Yu, *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757. d) M. Hatano, K. Ishihara, *Chem. Rec.* **2008**, *8*, 143-155.

que en 1849 E. Frankland obtuviera por primera vez el dietilzinc,<sup>35</sup> calentando yoduro de etilo con zinc metálico.

En principio, los reactivos de organozinc son generalmente mucho menos reactivos que los de Grignard y de organolitio en las reacciones de adición a compuestos carbonílicos. La baja reactividad de los reactivos de organozinc es resultado del fuerte carácter covalente del enlace Carbono-Zinc. De manera que, las principales aplicaciones de los reactivos de organozinc, como intermedios en síntesis orgánica, incluían la reacción de Simmons-Smith<sup>36</sup> (un organozinc carbonóide reacciona con un alqueno o alquino para formar un ciclopropano), la reacción de Reformatsky<sup>37</sup> (en presencia de zinc metálico, a través de un haluro de organozinc intermedio, se induce la reacción entre un  $\alpha$ -halo-éster y un aldehído o cetona para formar  $\beta$ -hidroxi-ésteres) o el acoplamiento cruzado de Negishi<sup>38</sup> (reacción estereoselectiva de acoplamiento entre organozinc y haluros de arilo, alqueno o alquino catalizados por Pd o Ni).

No obstante, con objeto de aumentar la nucleofilicidad de los reactivos de organozinc<sup>39</sup>, y por consiguiente, aumentar así su reactividad en las reacciones de adición a compuestos carbonílicos, se desarrollaron nuevos métodos, como son el empleo de ligandos quirales. Además, la introducción de un ligando quiral, que contenga uno o más heteroátomos en su estructura, va a permitir la diferenciación facial en la adición de grupos alquilo a aldehídos y cetonas.

De manera general, para obtener los mayores niveles de enantioselectividad en las reacciones de adición asimétricas a compuestos carbonílicos, se tienen que cumplir una serie de requisitos: a) el ligando quiral debe tener una determinada estructura tridimensional de manera que permita la diferenciar entre los dos estados de transición diastereoméricos en la transferencia del grupo alquilo; b) el ligando debe liberarse fácilmente del aducto por la acción del reactivo organometálico; c) la reactividad del complejo formado entre reactivo organometálico y el ligando quiral ha de ser superior a la del reactivo organometálico.

<sup>35</sup> a) E. Frankland, *Liebigs Ann. Chem.* **1848-49**, 71, 171. b) E. Frankland, *J. Chem. Soc.* **1848-49**, 2, 263.

<sup>36</sup> a) H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, 80, 5323. b) H. E. Simmons, R. D. Smith, *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, 81, 4256.

<sup>37</sup> S. Reformatsky, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1887**, 20, 1210.

<sup>38</sup> S. Baba, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, 98, 6729.

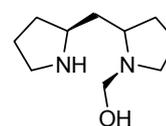
<sup>39</sup> Hay tres clases importantes de reactivos de organozinc: 1) Haluros de organozinc, de fórmula general  $RZnX$ , 2) diorganozincos, de fórmula general  $R^1ZnR^2$  en la que  $R^1$  y  $R^2$  son dos grupos orgánicos, y 3) zincatos, de fórmula general  $R^1(R^2)(R^3)ZnMet$  en el que el metal (Met) es por lo general Li o MgX. Orden de reactividad de los reactivos de organozinc: alquilil < alquil < alquenoil < aril < bencil < alil //  $RznX < R_2Zn < R_3ZnMgX < R_3ZnLi$

Sin embargo, estos requerimientos son muy difíciles de conseguir con los reactivos de Grignard y de organolitio, ya que éstos reaccionan rápidamente con compuestos carbonílicos incluso a bajas temperaturas.<sup>40</sup>

Ocurre lo contrario con los reactivos de diorganozinc, que son inertes a compuestos carbonílicos en disolventes etéreos o hidrocarburos y a temperatura ambiente. Sin embargo, la adición de una pequeña cantidad de ligando quiral, acelera la reacción de adición de dialquilzinc a compuestos carbonílicos y además, se puede llegar a incrementar su enantioselectividad.

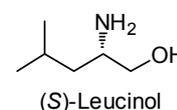
A continuación, paso a describir algunos de los ligandos más representativos, correspondientes a las primeras adiciones de un reactivo de diorganozinc a benzaldehído.

Mukaiyama y col.<sup>41</sup> describieron en 1978 la primera adición nucleofílica de dietilzinc a benzaldehído en presencia de un  $\beta$ -amino alcohol derivado de la (S)-prolina, con un rendimiento del 76 % pero sin observarse ninguna inducción asimétrica apreciable.



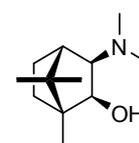
Aminoalcohol derivado de (S)-prolina

Desde que Oguni y Omi desarrollaron por primera vez la adición de dietilzinc a benzaldehído en presencia de una cantidad catalítica de (S)-leucinol con una moderada enantioselectividad (49 % ee) en 1984,<sup>42</sup> la investigación en la adición asimétrica de reactivos de organozinc a compuestos carbonílicos proquirales ha crecido tremendamente.



(S)-Leucinol

En 1986, Noyori y col.<sup>43</sup> describieron el (-)-3-exo-dimetilaminoisobornenol, (-)-DAIB, como el primer ligando altamente enantioselectivo en la adición asimétrica de dialquilzinc a aldehídos.



(-)-DAIB

En presencia de 2 mol % de (-)-DAIB, la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído a 25-40 °C en tolueno daba lugar a (S)-1-feniletanol con un exceso enantiomérico superior al 95 %.

<sup>40</sup> a) J. P. Mazaleyrat, D. J. Cram, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4585. b) M. B. Eleveld, H. Hogeveen, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 5187.

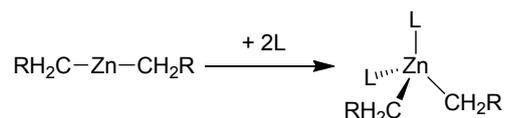
<sup>41</sup> a) T. Mukaiyama, K. Soai, S. Kobayashi, *Chem. Lett.* **1978**, *7*, 219. b) K. Soai, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1978**, *7*, 491. c) T. Sato, K. Soai, K. Suzuki, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1978**, *7*, 601.

<sup>42</sup> a) N. Oguni, T. Omi, Y. Yamamoto, A. Nakamura, *Chem. Lett.* **1983**, 841. b) N. Oguni, T. Omi, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 2823.

<sup>43</sup> M. Kitamura, S. Suga, K. Kawai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071.

## 2.2. Mecanismo general de la adición enantioselectiva de $\text{Et}_2\text{Zn}$ a aldehídos aromáticos

Como se ha comentado anteriormente, la baja reactividad de los compuestos de dialquilzinc es resultado de la baja nucleofilia del grupo orgánico unido al átomo de zinc. Los compuestos de diorganozinc poseen una estructura lineal, sin mucha diferencia de electronegatividad entre el átomo de Zn (EN = 1.65) y el átomo de C (EN = 2.55), lo que se traduce en una baja polarización del enlace Zn-C, y explica su baja reactividad. Sin embargo, al coordinarse con un ligando, la estructura lineal del compuesto de organozinc pasa a ser una estructura tetraédrica donde los enlaces Zn-C son más largos (Esquema 2.1), y por consiguiente, disminuye la energía del enlace Zn-C, esta disminución de energía da lugar a un incremento de la nucleofilia del carbono carbaniónico, que se traduce en un incremento de la reactividad de los compuestos de dialquilzinc.<sup>44</sup>

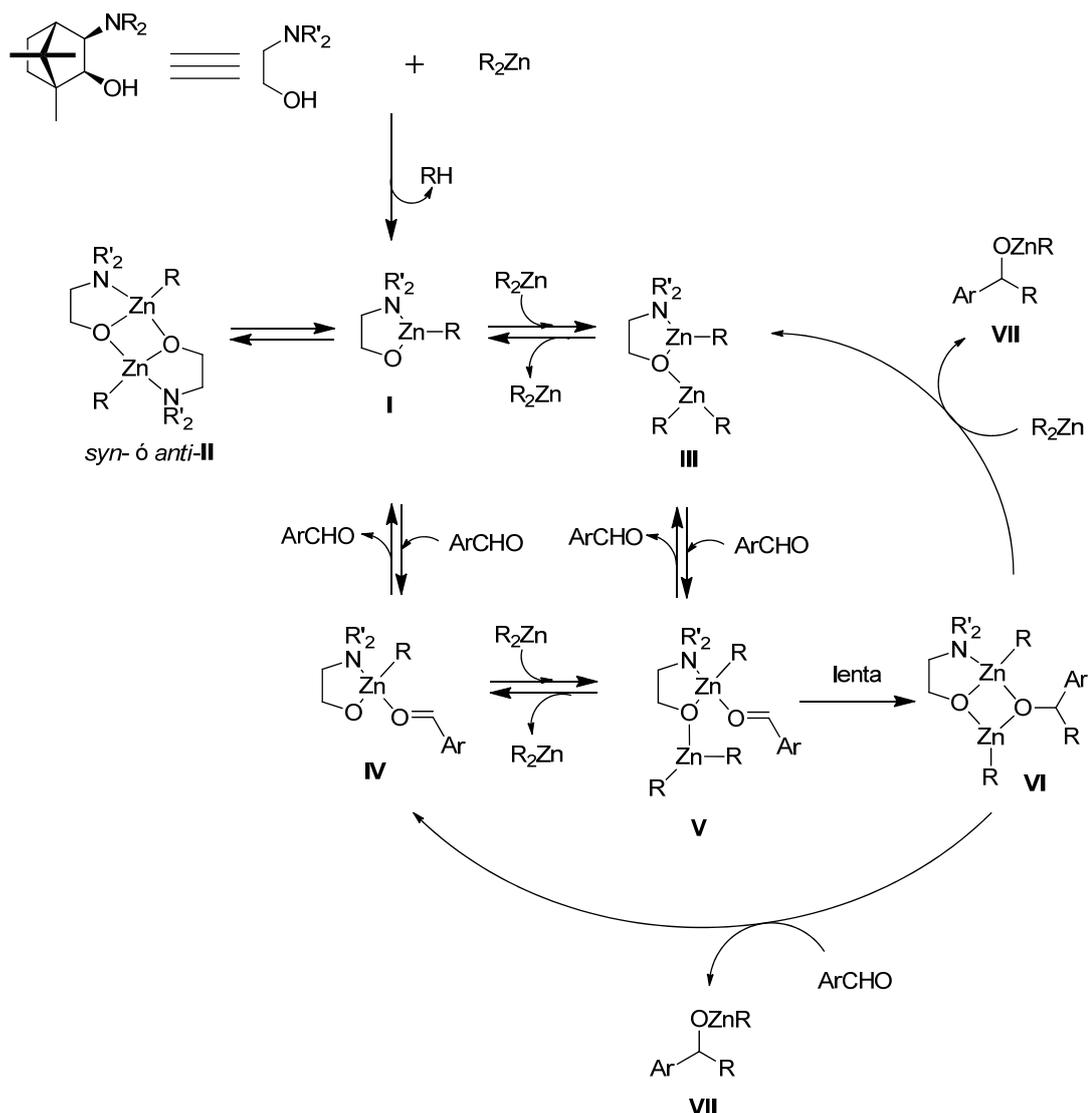


Esquema 2.1. Cambio de estructura de compuestos de  $\text{R}_2\text{Zn}$  por complejación con un Ligando (L)

Noyori y col.<sup>45</sup> exploraron la estequiometría en la reacción de adición de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  y observaron que dos átomos de zinc por aldehído eran los responsables de la reacción de alquilación. El mecanismo estudiado y propuesto por Noyori y col. utilizando dimetilzinc ( $\text{Me}_2\text{Zn}$ ) como fuente de alquilo y (-)-DAIB como ligando quiral se muestra en el Esquema 2.2, y está ampliamente aceptado en la literatura. Este mecanismo es válido cuando se emplean otros amino alcoholes distintos del (-)-DAIB e incluso, cuando se emplean distintos tipos de ligandos.

<sup>44</sup> C. Elshenbroich, *Organometallics*, 3<sup>rd</sup> edn., WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, **2006**.

<sup>45</sup> a) R. Noyori, S. Suga, M. Kitamura, N. Oguni, M. Hayashi, T. Kaneko, Y. Matsuda, *J. Organomet Chem.* **1990**, *382*, 19. b) M. Kitamura, S. Suga, M. Niwa, R. Noyori, Z.-X. Zhai, H. Suga, *J. Phys. Chem.* **1994**, *98*, 12776. c) M. Kitamura, S. Suga, M. Niwa, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4832. d) M. Kitamura, S. Suga, M. Oka, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9800. e) R. Noyori, M. Yamakawa, *Organometallics* **1999**, *18*, 128. f) M. Kitamura, H. Oka, R. Noyori, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3605.



Esquema 2.2. Mecanismo de la adición enantioselectiva de  $Et_2Zn$  a aldehídos

En el mecanismo propuesto por Noyori, el reactivo de dialquilzinc ( $R_2Zn$ ) reacciona con (-)-DAIB, dando como resultado un equivalente del alciano correspondiente y generando el aminoalcóxido de zinc **I**, el cual está en equilibrio con el dímero **II**. El complejo **I** reacciona con  $R_2Zn$  para dar el compuesto dinuclear de zinc **III**. Después de la adición del aldehído aromático ( $ArCHO$ ), el Zn monoalquilado se convierte en un ácido de Lewis capaz de activar el oxígeno carbonílico del complejo **V**. Este mismo compuesto también se forma por la introducción inicial del aldehído aromático al complejo **I**, y posterior coordinación con  $R_2Zn$ . El compuesto **V** tiene un grupo alquílico nucleofílico. La transferencia del grupo alquílico ocurre lentamente, conduciendo al compuesto **VI**. El grupo alquílico unido al Zn coordinado a la amina interacciona con el grupo arilo del aldehído y este suele definir el curso estereoquímico de la reacción. La introducción de otra molécula de  $R_2Zn$  o de  $ArCHO$  hace que el complejo **VI** se

desplace hacia el producto **VII** y **III** o **IV**, continuando así el ciclo catalítico. Tras la posterior hidrólisis ácida, el producto **VII** evoluciona hasta el correspondiente alcohol secundario.<sup>46</sup>

El complejo generado *in situ*, se puede considerar como un catalizador bifuncional, ya que activa los sustratos carbonílicos actuando como un ácido de Lewis y activa los reactivos organozínicos actuando como una base de Lewis.

Desde la introducción del (-)-DAIB como ligando efectivo en la adición enantioselectiva de reactivos de organozinc a aldehídos, el número y el tipo de ligandos desarrollados hasta la fecha han crecido enormemente, de manera que se utilizan de manera efectiva aminoalcoholes, dioles, diaminas, aminotioles, oxazolinas, sulfonamidas, etc.

### 2.3. Mecanismo de la adición enantioselectiva de Et<sub>2</sub>Zn a aldehídos en presencia de Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>.

Hubo un gran avance cuando los grupos de Yoshioka-Ohno<sup>47</sup> y Seebach<sup>48</sup> encontraron que la adición de alcóxidos de titanio (IV) producían complejos de titanio con una elevada actividad catalítica permitiendo la adición de dietilzinc a varios aldehídos con elevada enantioselectividad en condiciones muy suaves. Este avance hace de esta metodología una de las más útiles y conocidas para la obtención de alcoholes enantiopuros a partir de compuestos carbonílicos proquirales.

El titanio es el séptimo metal más abundante en la Tierra y ha sido extensamente usado en multitud de reacciones asimétricas, además, hasta la fecha ocupa la quinta posición en el ranking de metales más utilizados en reacciones asimétricas o enantioselectivas. El amplio espectro de reacciones en las que participa hacen a este metal único,<sup>49</sup> comparado con otros metales, que son a su vez más específicos para otros tipos de reacciones.

---

<sup>46</sup> R. Noyori, S. Suga, K. Kawai, S. Okada, M. Kitamura, *Pure Appl. Chem.* **1988**, *60*, 1597.

<sup>47</sup> a) M. Yoshioka, T. Kawakita, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1657. b) H. Takahashi, T. Kawakita, M. Yoshioka, S. Kobayashi, M. Ohno, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7095. c) H. Takahashi, T. Kawakita, M. Ohno, M. Yoshioka, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5691.

<sup>48</sup> B. Schmidt, D. Seebach, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 99.

<sup>49</sup> a) M. Bottrill, P. D. Gavens, J. W. Kelland, J. McMeeking, In *Comprehensive Organometallic Chemistry*; G. Wilkinson, F. G. A. Stone, E. W. Abel, Eds.; Pergamon Press: Oxford, **1982**. b) D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler, In *Modern Synthetic Methods*; R. Scheffold, Ed.; Verlag Sauerländer: Aarau, **1983**. c) M. T. Reetz, In *Organometallics in Synthesis: A Manual*; M. Schlosser, Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, **1994**. d) M. Bochmann, In *Comprehensive Organometallic Chemistry II*; E. W. Abel, F. G. A. Stone, G. Wilkinson, Eds.;

El titanio es uno de los metales de transición más baratos, y sus productos de hidrólisis, e incluso una gran cantidad de derivados de titanio, son no tóxicos y respetuosos con el medio ambiente. Esta baja toxicidad<sup>50</sup> ha permitido el uso de diferentes derivados de titanio para fines médicos, entre los que destacan su uso en protectores solares, la eliminación de metales tóxicos y prótesis.

Todas estas propiedades mencionadas, junto con su relativa inercia hacia los procesos redox y la posibilidad de ajustar su reactividad y selectividad utilizando diferentes ligandos, hacen del titanio el candidato preferido para su uso en reacciones enantioselectivas, e incluso empleando cantidades estequiométricas de los compuestos del titanio.

Aunque el mecanismo exacto de la adición enantioselectiva de reactivos de dialquilzinc a aldehídos en presencia de un exceso de tetraisopropóxido de titanio y cantidades subestequiométricas de ligandos quirales hasta la fecha no se conoce con exactitud, se ha realizado un gran esfuerzo para dilucidarlo utilizando derivados de TADDOL (Esquema **2.3**).<sup>51</sup>

El punto de partida sería el intercambio del grupo alquilo del reactivo de zinc con isopropóxido de titanio para generar un nuevo complejo alquílico de titanio **A**, que fue detectado por estudios de RMN. El papel del titanio no consistiría solo en la preparación de este complejo, sino también en la formación de un complejo bimetálico **B** con el ligando quiral. Se asumió que éste  $\mu$ -oxo complejo estaría formado por un puente de unión con dos grupos de isopropóxido, de acuerdo con la simetría de los espectros de RMN. El intercambio de alquilo entre este complejo **B** y, el intermedio de alquiltitanio **A** o el reactivo de partida de dialquilzinc daría lugar a un nuevo complejo **C**.

La coordinación al aldehído se llevaría a cabo con este complejo **C**, y aunque hay dos posibles átomos de titanio para la coordinación, la adición del compuesto carbonílico a la esfera de coordinación tendría lugar a través del átomo de titanio más ácido, esto es, el más próximo al ligando quiral (TADDOL).

La especie catalíticamente activa parece ser el complejo bimetálico **D**. Cabe señalar que en este complejo, y en general en todos los compuestos

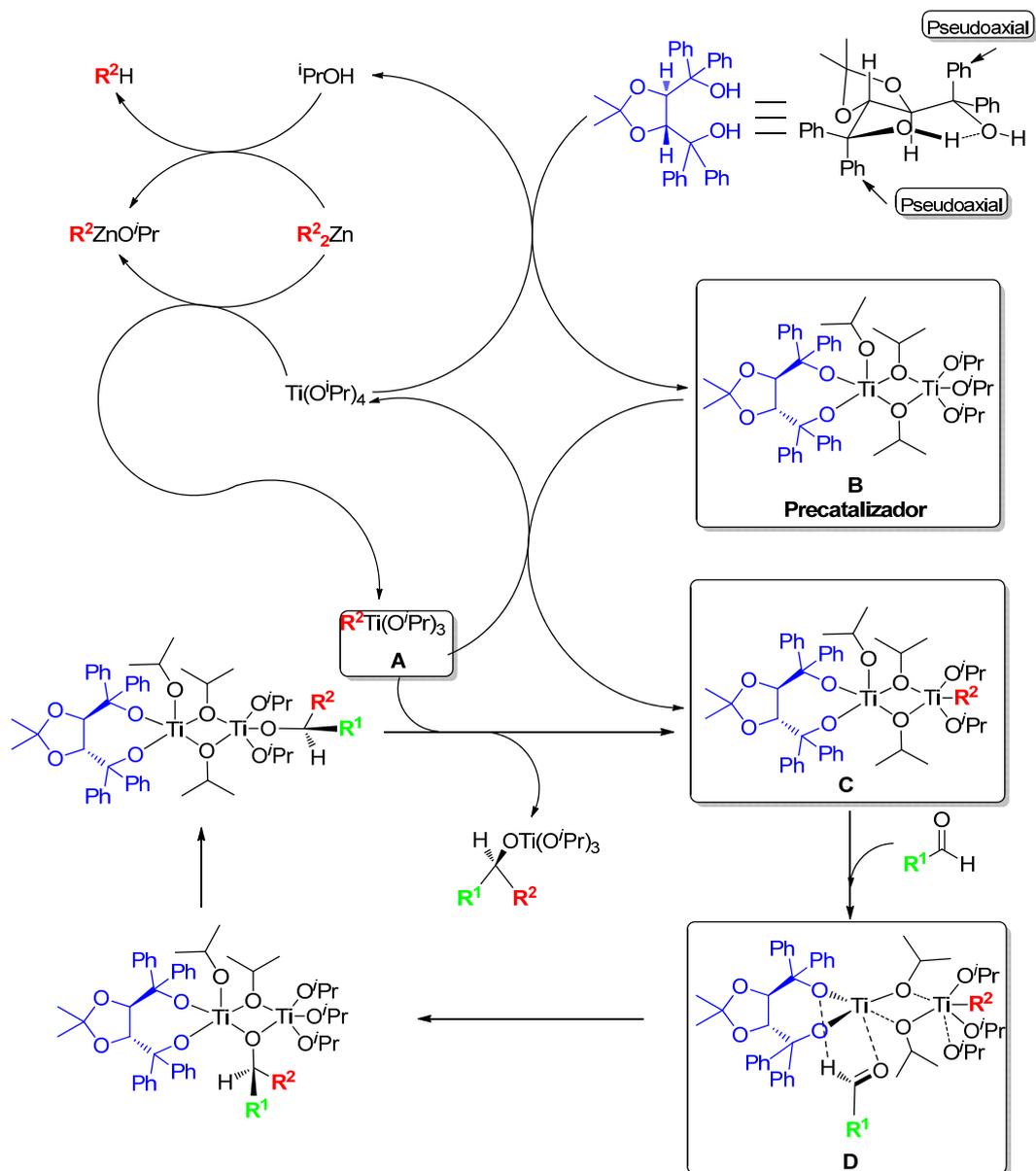
---

Pergamon Press: Oxford, **1995**. e) K. Mikami, Y. Matsumoto, T. Shiono, In *Science of Synthesis*; T. Imamoto, Ed.; Georg Thieme Verlag: Stuttgart, **2003**.

<sup>50</sup> E. Bermudez, J. B. Mangum, B. Asghariam, B. A. Wong, E. E. Reverdy, D. B. Janszen, P. M. Hext, D. B. Warheit, J. I. Everitt, *Toxicol. Sci.* **2002**, *70*, 86.

<sup>51</sup> D. J. Ramón, M. Yus, *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2126.

derivados de TADDOL, los dos sustituyentes fenilo están situados en diferentes posiciones conformacionales. Los grupos arilo colocados en una posición pseudoaxial son responsables de la enantioselectividad, mientras que los grupos arilo pseudoecuatoriales, que aumentan la congestión estérica sobre el átomo de titanio, son necesarios para un intercambio rápido entre el aldehído y el grupo isopropóxido o entre el alcóxido voluminoso quirál final ( $R^1R^2HCO$ ) y el isopropóxido.



Esquema 2.3. Mecanismo postulado para la adición enantioselectiva de  $R_2Zn$  en presencia de  $Ti(OiPr)_4$

El hecho de que aldehídos saturados, insaturados y aromáticos dieran la misma configuración y mismo nivel de enantioselectividad, parece indicar que no hay  $\pi$ -stacking o interacciones de transferencia de carga entre los aldehídos y el grupo arilo del ligando TADDOL, corroborando que sólo interacciones de Van der

Waals entre los grupos arilo pseudoaxial y la cadena de aldehído controlan el resultado estereoquímico de la adición. Además, un enlace de hidrógeno entre el átomo de oxígeno del ligando y el átomo de hidrógeno del resto carbonilo puede favorecer el proceso de complejación.<sup>52</sup> El último intercambio rápido de ligandos libera el alcóxido secundario quiral y regenera el complejo bimetálico **C**. Hay que destacar que es necesario un exceso de  $Ti(O^iPr)_4$  para eliminar del ciclo catalítico, mediante intercambio de grupos alcóxido, el correspondiente alcóxido secundario quiral de la especie catalítica.<sup>53</sup>

Aunque el Esquema **2.3** muestra el mecanismo general postulado para la adición enantioselectiva de dialcinc a aldehídos en presencia de alcóxidos de titanio y cualquier otro ligando quiral, dependiendo del ligando y las condiciones de reacción optimizadas, deben tenerse en cuenta otros factores y vías de reacción.<sup>54</sup> Así, por ejemplo, en el caso de utilizar ligandos de tipo hidroxisulfonamida o bisulfonamida, el reactivo de dialcinc parece desprotonar el ligando quiral (antes de la formación del complejo ligando quiral-titanio) liberando el alcóxido correspondiente, en lugar de liberar 2-propanol, y originando la especie **A'** (Esquema **2.4**). La reacción de **A'** con  $Ti(O^iPr)_4$  da lugar a la formación del complejo bimetálico de titanio **B'**. Esta especie, mediante intercambio de un grupo alquílico de la correspondiente especie de alquiltanio **G'** (generada *in situ*, por la reacción entre dialcinc y  $Ti(O^iPr)_4$ ), forma la especie precatalítica **C'**. La coordinación del compuesto carbonílico a **C'**, da lugar a la especie catalítica activa **D'**. Tras una serie de intercambios de ligandos, generándose las especies **E'** y **F'**, se libera el correspondiente alcóxido secundario quiral, por la reacción de **G'** con **F'**, regenerándose además la especie precatalítica **C'**.

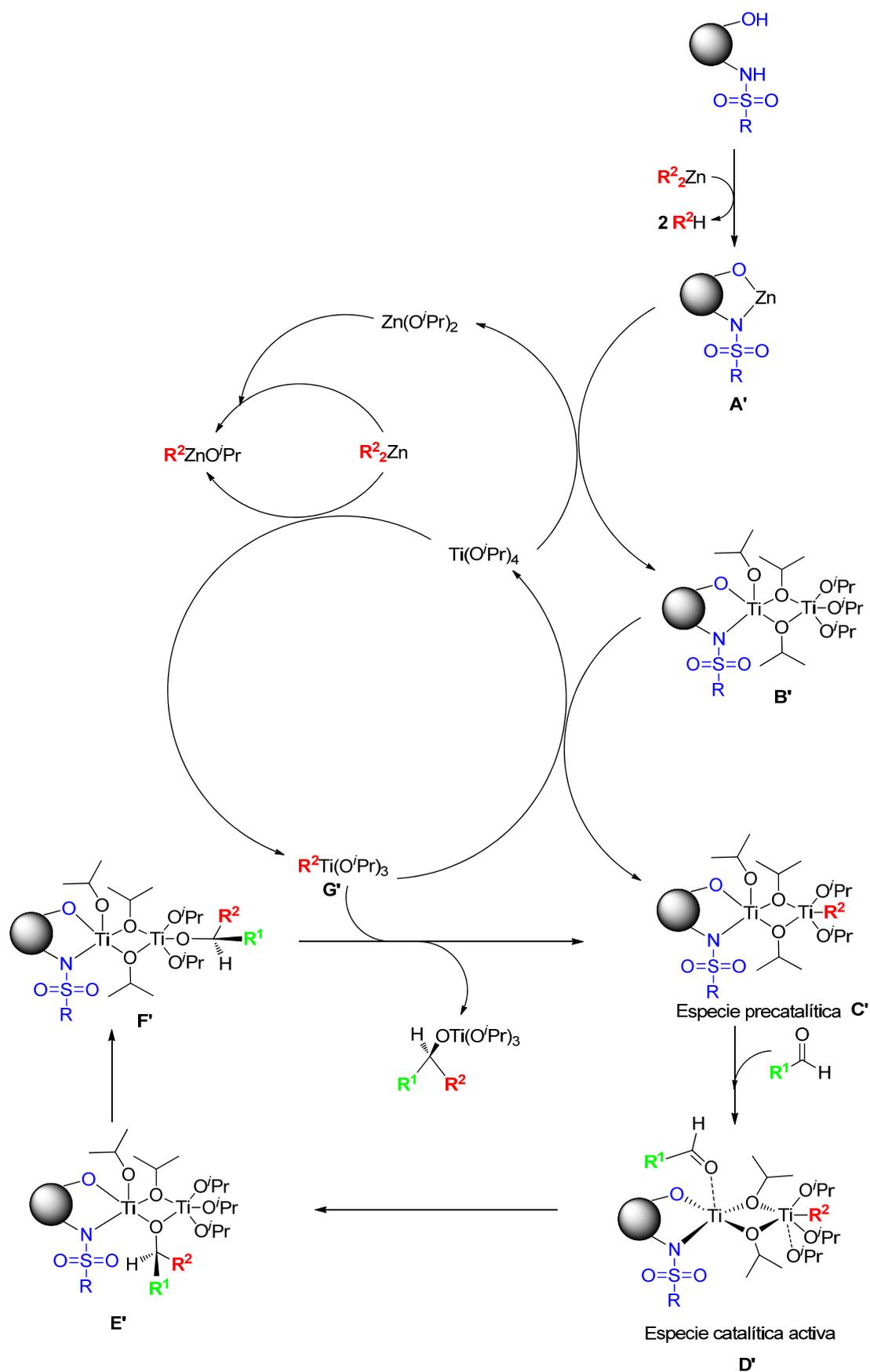
Es necesario un exceso de dialcinc para mantener constante la presencia de de la especie **G'** en el ciclo catalítico. Además, el exceso de  $Ti(O^iPr)_4$  va a permitir que se regeneren constantemente las especies precatalíticas.

---

<sup>52</sup> a) E. J. Corey, D. Bernes-Seeman, T. W. Lee, S. N. Goodman, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6513. b) E. J. Corey, T. W. Lee, *Chem. Commun.* **2001**, 1321.

<sup>53</sup> a) M. Mori, T. Nakai, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6233. b) J. Balsells, T. J. Davis, P. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10336.

<sup>54</sup> P. J. Walsh, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 739.

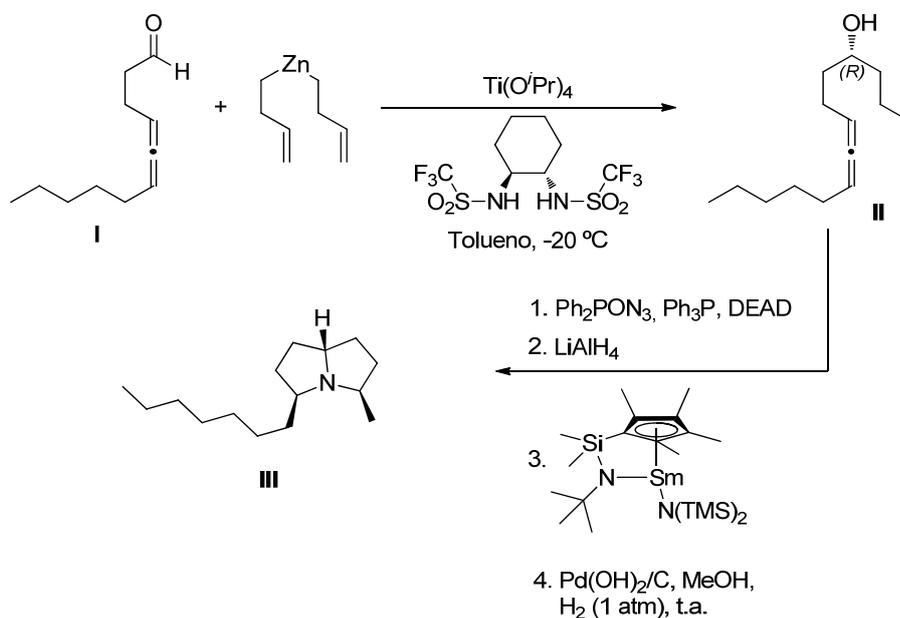


Esquema 2.4. Mecanismo postulado para la adición enantioselectiva de  $R^2Zn$  en presencia de  $Ti(OiPr)_4$  para ligandos de tipo hidroxisulfonamida y bisulfonamida.

## 2.4. Aplicaciones de la adición enantioselectiva de reactivos de diorganozinc a aldehídos en la síntesis de productos naturales.

La adición enantioselectiva de reactivos de organozinc a aldehídos se ha utilizado en la síntesis de moléculas de alto valor añadido tanto en la industria química como en la síntesis de productos naturales.

La síntesis enantioselectiva de (+)-xenovenina,<sup>55</sup> un veneno aislado de la hormiga *Solenopsis xenoveneum*, es un ejemplo típico de la aplicación de esta reacción en la síntesis de productos naturales (Esquema 2.5). Así la adición enantioselectiva del reactivo de organozinc al aldehído alénico I genera el esperado alcohol quiral II (36 % de rendimiento, 94 % de exceso enantiomérico). Su posterior transformación a la correspondiente amina seguida de un proceso de ciclación-hidroaminación, catalizada por un organosamarario y por último hidrogenación catalizada por Pd, da lugar al correspondiente alcaloide, (+)-xenovenina III.



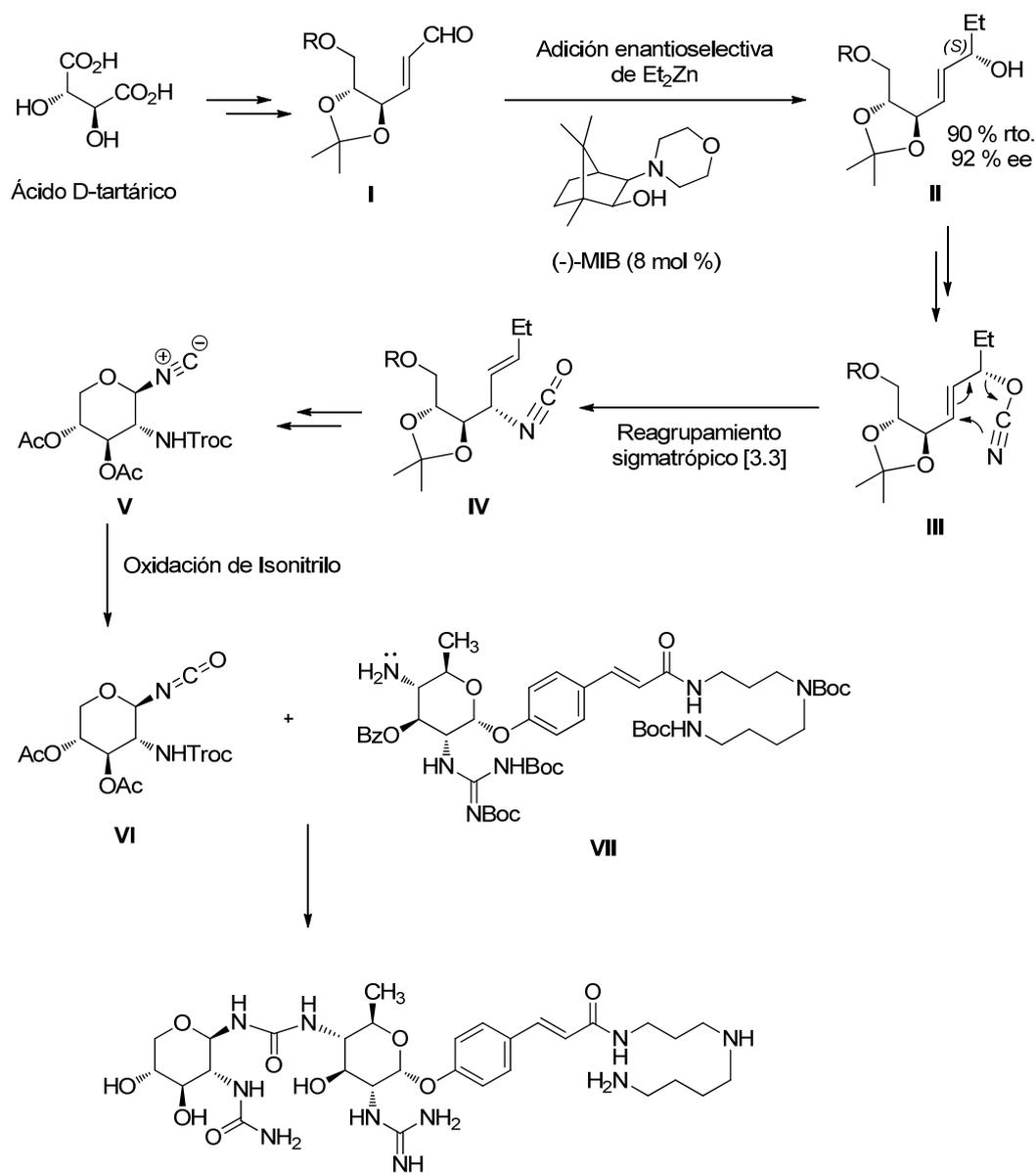
Esquema 2.5. Síntesis enantioselectiva de (+)-xenovenina

Otro ejemplo interesante, es la síntesis de Glucocinnasperimicin D (Esquema 2.6),<sup>56</sup> un antibiótico producido por la cepa de la especie *Nocardia*, de especial interés debido a su amplio espectro de actividad contra los organismos Gram-negativos. A partir del ácido D-tartárico se realiza la síntesis del aldehído I,

<sup>55</sup> V. M. Arredondo, S. Tian, F. E. McDonald, T. J. Marks, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 3633.

<sup>56</sup> T. Nishiyama, Y. Kusumoto, K. Okumura, K. Hara, S. Kusaba, K. Hirata, Y. Kamiya, M. Isobe, K. Nakano, H. Kotsuki, *Chem. – Eur. J.* **2010**, *16*, 600.

sobre el que se lleva a cabo la adición enantioselectiva de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  utilizando el ligando (2*S*)-(-)-exo-3-(*N*-morfolino)isoborneol, (-)-MIB (8 mol %), dando lugar al correspondiente alcohol secundario **II** (90 % de rendimiento y 92 % ee), a partir del cual se obtiene de manera estereoselectiva el glicosil isocianato **VI**. El acoplamiento de **VI** con el aminoazúcar **VII**, mediante un enlace glicosil urea, da lugar a Glucocinnasperimicin D.



Esquema 2.6. Síntesis enantioselectiva de Glucocinnasperimicin D

A continuación, se presenta una panorámica general de los ligandos más utilizados descritos en bibliografía en la alquilación enantioselectiva de

aldehídos. He centrado esta revisión bibliográfica en ligandos con grupos tipo aminoalcohol, ligandos con grupos tipo diamina, ligandos con grupos tipo sulfonamida y ligandos con grupos tipo diol. Por último, y en función de la clasificación anterior, se presenta también una panorámica general de ligandos derivados de carbohidratos descritos en bibliografía en la alquilación enantioselectiva de aldehídos.

## 2.5. Ligandos con grupos aminoalcohol

La adición enantioselectiva de reactivos de organozinc promovida por ligandos de tipo aminoalcoholes es una de las reacciones más importantes en síntesis orgánica.

Soai y col., en 1991, desarrollaron los *N,N*-dialquilderivados de norefedrina (Figura 2.1) como ligandos efectivos en la adición asimétrica de reactivos de dialquilzinc a aldehídos, siendo el *N,N*-di-*n*-butilnorefedrina (DBNE) el ligando que proporciona los mejores excesos enantioméricos tanto para aldehídos aromáticos como alifáticos.<sup>57</sup>

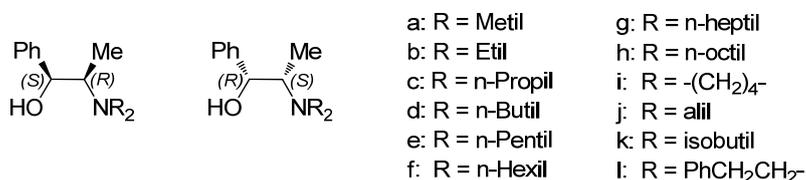
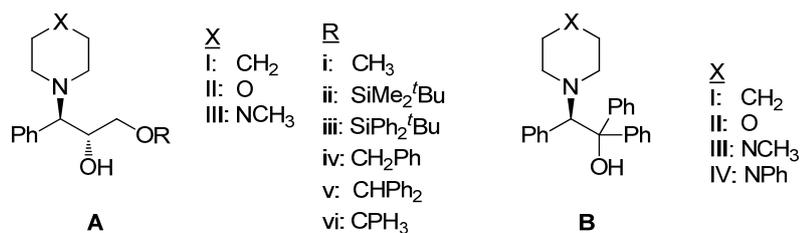


Figura 2.1

Posteriormente Pericàs y col.<sup>58</sup> desarrollaron una serie de ligandos de tipo aminoalcohol (Figura 2.2), en los que el grupo amino se encuentra dialquilado. Los ligandos con estructuras B y C mostraron diferencias en su comportamiento dependiendo del tamaño y la voluminosidad de los grupos R. Ligandos con estructura tipo A, de forma general presentaron muy buenos resultados, altas conversiones y altos excesos enantioméricos.

<sup>57</sup> K. Soai, S. Yokoyama, T. Hayasaka, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4264.

<sup>58</sup> a) A. Vidal-Ferran, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4970. b) L. Solà, K. S. Reddy, A. Vidal-Ferran, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, A. Alvarez-Larena, J.-F. Piniella, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7078. c) C. Puigjaner, A. Vidal-Ferran, A. Moyano, M. A. Pericàs, A. Riera, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7902. d) C. Jimeno, M. Pastó, A. Riera, M. A. Pericàs, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3130.



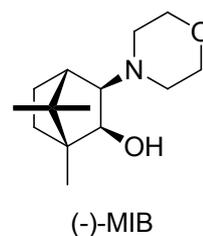
$\text{R}^1\text{-CHO} + \text{Et}_2\text{Zn} \xrightarrow[\text{Tolueno, 0 }^\circ\text{C.}]{\text{Ligando (6 mol \%)}} \text{R}^1\text{-CH(OH)Et}$				
$\text{R}^1$	Ligando A-III-vi		Ligando B-I	
	Rto. (%)	ee (%)	Rto. (%)	ee (%)
Ph	99	92 (S)	100	98 (S)
<i>p</i> -MePh	99	94 (S)	100	98 (S)
<i>p</i> -MeOPh	99	96 (S)	98	98 (S)
<i>p</i> -FPh	96	94 (S)	100	98 (S)
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	99	86 (S)	99	93 (S)

Como ya se ha indicado previamente,<sup>59</sup> el (-)-DAIB desarrollado por Noyori y col. es uno de los ligandos de tipo 1,2-aminoalcohol que mejores resultados ha dado en esta reacción. Sin embargo, este ligando tiene ciertas limitaciones, pues su uso está limitado a ciertos aldehídos aromáticos ya que con aldehídos alifáticos disminuye el exceso enantiomérico.

$\text{R}^1\text{-CHO} + \text{R}^2_2\text{Zn} \xrightarrow[\text{Tolueno, 0 }^\circ\text{C.}]{\text{(-)-DAIB (2 mol \%)}} \text{R}^1\text{-CH(OH)R}^2$			
$\text{R}^1$	$\text{R}^2$	Rto. (%)	ee (%)
Ph	Et	97	98
Ph	Me	59	91
<i>p</i> -ClPh	Et	86	93
<i>p</i> -CH <sub>3</sub> OPh	Et	96	93
( <i>E</i> )-PhCH=CH	Et	81	96
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Et	80	90
n-C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	Et	81	61

<sup>59</sup> Ver referencia 43, Pág. 25.

Nugent, en 1999, modificó el ligando (-)-DAIB con un sustituyente de tipo morfolina, (2*S*)-(-)-exo-3-(*N*-morfolino)isoborneol), (-)-MIB, que produjo muy buenos resultados, altos rendimientos y altos excesos enantioméricos, en reacciones de adición de reactivos de organozinc tanto en aldehídos aromáticos como alifáticos.<sup>60</sup>



$\text{R}^1\text{-CHO} + \text{Et}_2\text{Zn} \xrightarrow[\text{Hexano:Tolueno (2:1), 0 }^\circ\text{C}]{(-)\text{-MIB (2-5 mol \%)}} \text{R}^1\text{-CH(OH)Et}$		
Aldehído	Rto. (%)	ee (%)
Benzaldehído	98	98 ( <i>R</i> )
<i>m</i> -Tolualdehído	97	98 ( <i>R</i> )
<i>p</i> -Fluorobenzaldehído	98	98 ( <i>R</i> )
3-Furaldehído	91	97 ( <i>R</i> )
Hexanal	96	99 ( <i>R</i> )
Ciclohexanocarboxaldehído	94	99 ( <i>R</i> )
Isobutiraldehído	94	99 ( <i>R</i> )

Se han descrito multitud de aminoalcoholes en los cuales el átomo de nitrógeno forma parte de una estructura cíclica. De forma general, podemos diferenciar cuatro grandes grupos de aminoalcoholes con estructura cíclica: ligandos con estructura de hidroxiaziridina, hidroxiazetidina, hidroxipirrolidina e hidroxipiperidina.

### 2.5.1. Ligandos con grupos de tipo aminoalcohol con estructura de tipo hidroxiaziridina.

A partir de diferentes aminoácidos, en 1998, Tanner y col. desarrollaron una serie de ligandos tipo hidroxiaziridina para la adición de dietilzinc a aldehídos tanto aromáticos como alifáticos (Figura 2.3, ligandos A, B y C), logrando hasta un 97 % de exceso enantiomérico.<sup>61</sup> Sin embargo, en el caso de aldehídos alifáticos su eficiencia se redujo drásticamente, siendo 65 % el mejor exceso enantiomérico obtenido con el isovaleraldehído. Algunos de los ligandos

<sup>60</sup> a) W. A. Nugent, *Chem. Comm.* **1999**, 1369. b) J. G. Kim, P. J. Walsh, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4175.

c) L. Salvi, S.-J. Jeon, E. L. Fisher, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 16119.

<sup>61</sup> D. Tanner, H. T. Kornø, D. Guijarro, P. G. Andersson, *Tetrahedron*, **1998**, *54*, 14213.

con estructura de hidroxiaziridina desarrollados por Zwanenburg<sup>62</sup> (Figura 2.3, ligandos D y E), a partir de *L*-serina, mejoraron los resultados obtenidos por Tanner y col., dando muy buenos resultados tanto en la adición de dietilzinc como dimetilzinc sobre aldehídos aromáticos, alifáticos cíclicos, ramificados y lineales, en especial el ligando E, que indujo excelentes excesos enantioméricos (hasta el 99 % ee) y rendimientos químicos (hasta el 90 %).

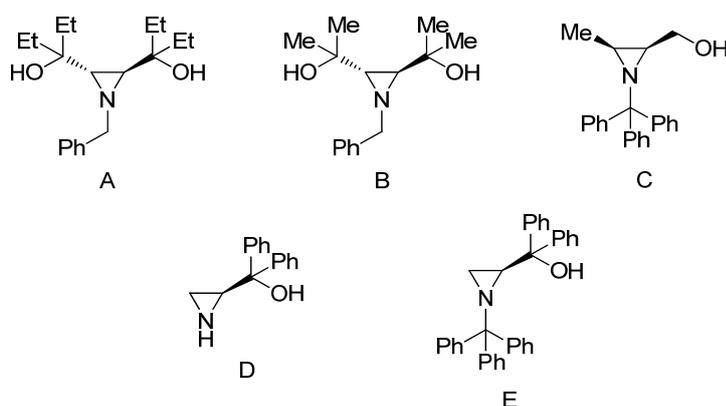


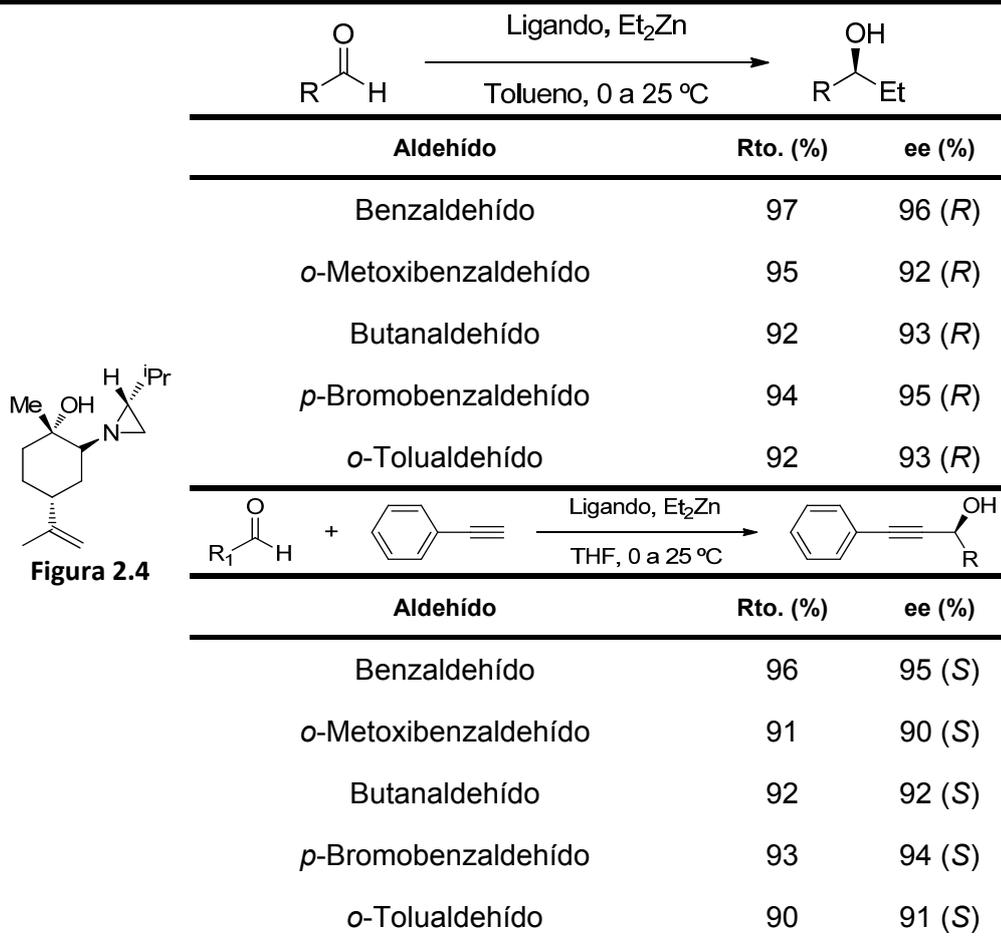
Figura 2.3. Ligandos con estructura de hidroxiaziridina

$\text{R}^1\text{-CHO} + \text{Et}_2\text{Zn} \xrightarrow[\text{Tolueno, 0 a 25 }^\circ\text{C, 15 h}]{\text{Ligando E}} \text{R}^1\text{-CH(OH)Et}$		
Aldehído	Rto. (%)	ee (%)
Benzaldehído	90	99
<i>p</i> -Clorobenzaldehído	80	99
1-Furaldehído	69	99
isobutiraldehído	50	96
Heptanal	48	80

Recientemente, Rachwalski describió una serie de nuevos ligandos derivados de óxido de limoneno, los cuales poseen un grupo hidroxilo terciario y un resto de aziridina como centros quelantes (en la Figura 2.4 se muestra el ligando que mejores resultados dio).<sup>63</sup> Estos nuevos ligandos se han probado en la adición enantioselectiva de dietilzinc y feniletinilzinc a aldehídos aromáticos y alifáticos obteniendo los correspondientes alcoholes quirales con rendimientos químicos y excesos enantioméricos excelentes (hasta 96 % de rendimiento y 95 % ee).

<sup>62</sup> C. F. Lawrence, S. K. Nayak, L. Thijs, B. Zwanenburg, *Synlett* **1999**, 1571.

<sup>63</sup> M. Rachwalski, *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, 25, 219.



### 2.5.2. Ligandos con grupos de tipo aminoalcohol con estructura de tipo hidroxiazetidina.

Martens y col. en 1993 describieron un ligando donde el átomo de nitrógeno formaba parte de un anillo de cuatro miembros, un ligando aminoalcohol con estructura de hidroxiazetidina (Figura 2.5, Ligando A).<sup>64</sup> Este ligando necesitaba la adición de *n*-BuLi para llevar a cabo la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos aromáticos (el *n*-BuLi desprotona el Ligando **A** formando el correspondiente alcóxido de litio, que va a ser la especie catalíticamente activa capaz de aumentar la nucleofilia del reactivo de Et<sub>2</sub>Zn), consiguiendo unos excesos enantioméricos entre el 80 y el 100 %. No obstante, los excesos enantioméricos conseguidos para aldehídos alifáticos fueron moderados.

<sup>64</sup> W. Behnen, T. Mehler, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1413.

Posteriormente, en 1999, Shi y Jiang desarrollaron un tipo de hidroxiazetidinas con simetría  $C_2$  (Figura 2.5, Ligando B)<sup>65</sup> dando muy buenos rendimientos (por encima del 90 %) y excesos enantioméricos para aldehídos aromáticos entre el 86 y 93 %, sin embargo, para aldehídos alifáticos los excesos enantioméricos conseguidos fueron moderados.

Recientemente, Wang y col. sintetizaron un ligando con estructura de hidroxiazetidina unido a un resto de ferroceno (Figura 2.5, Ligando C),<sup>66</sup> dando unos resultados excelentes en la adición enantioselectiva de dimetilzinc (hasta 94.1 % de exceso enantiomérico), dietilzinc (hasta 98.4 % de exceso enantiomérico), dialquinilzinc (hasta 84.6 % de exceso enantiomérico) y diarilzinc (hasta 99 % de exceso enantiomérico) a aldehídos aromáticos. Otra aportación a este tipo de ligandos por parte de Wang y col. ha sido la de introducir un centro estereogénico adicional a la estructura de hidroxiazetidina (Figura 2.5, Ligando D)<sup>67</sup> dando también muy buenos resultados en la adición de dialquinilzinc a aldehídos aromáticos (hasta un 87 % de ee). La relación entre la enantioselectividad de la reacción y la estructura del ligando quiral mostraron que, la configuración absoluta de los productos de adición sólo era determinada por la configuración del anillo de azetidina, y que la configuración del centro quiral complementario era crucial para obtener una alta enantioselectividad.

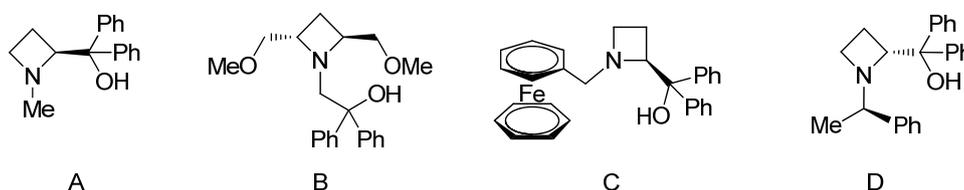


Figura 2.5. Ligandos con estructura de hidroxiazetidina

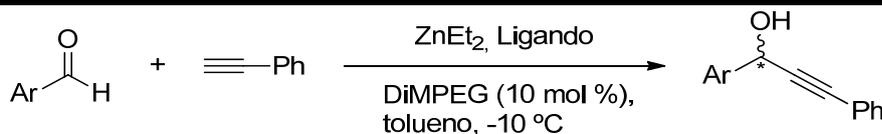
$R^1-C(=O)H + Et_2Zn \xrightarrow{\text{Ligando}} R^1-CH(OH)Et$						
$R^1$	Ligando A		Ligando B		Ligando C	
	ee (%)	Rto. (%)	ee (%)	Rto. (%)	ee (%)	
Ph	98 (S)	99	92 (S)	97	98	
<i>p</i> -ClPh	100 (S)	92	92 (S)	-	-	

<sup>65</sup> M. Shi, J.-K. Jiang, *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 1673.

<sup>66</sup> M.-C. Wang, Q.-J. Zhang, W.-X. Zhao, X.-D. Wang, X. Ding, T.-T. Jing, M.-P. Song, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 168.

<sup>67</sup> J.-L. Niu, M.-C. Wang, L. Lu, G.-L. Ding, H.-J. Lu, Q.-T. Chen, M.-P. Song, *Tetrahedron Asymmetry* **2009**, *20*, 2616.

R <sup>1</sup>	Ligando A	Ligando B		Ligando C	
	ee (%)	Rto. (%)	ee (%)	R <sup>1</sup>	ee (%)
<i>p</i> -MeOPh	100 (S)	-	-	-	-
<i>p</i> -MePh	-	95	83 (S)	-	-
PhCH=CH	80 (S)	86	63 (S)	-	-
2-Furil	94 (S)	-	-	-	-
C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	-	94	65 (S)	-	-
C <sub>8</sub> H <sub>17</sub>	67 (S)	-	-	-	-



Ar	Ligando C		Ligando D	
	Rto. (%)	ee (%)	Rto. (%)	ee (%)
Ph	81	85 (R)	82	82 (S)
<i>p</i> -ClPh	91	74 (R)	80	68 (S)
<i>p</i> -MeOPh	82	77 (R)	56	76 (S)
<i>p</i> -MePh	87	77 (R)	75	78 (S)
<i>o</i> -MePh	-	-	80	87 (S)
3,4-OCH <sub>2</sub> OC <sub>6</sub> H <sub>3</sub>	85	71 (R)	72	75 (S)

### 2.5.3. Ligandos de tipo aminoalcohol con estructura de tipo hidroxipirrolidina.

Soai y col. en 1987 descubrieron que ligandos de tipo hidroxipirrolidina, en los que el átomo de nitrógeno forma parte de un heterociclo de cinco miembros, derivados de la (S)-prolina<sup>68</sup> (Figura 2.6) mostraban unos resultados excelentes en las adiciones de dietilzinc a aldehídos aromáticos,  $\alpha,\beta$ -insaturados y alifáticos dando lugar a los correspondientes alcoholes quirales con unos altos rendimientos y con altos excesos enantioméricos, de hasta el 100 %. Un factor importante en el control de la estereoquímica de la reacción son los sustituyentes en el nitrógeno de la pirrolidina y en el carbinol.

<sup>68</sup> K. Soai, A. Ookawa, T. Kaba, K. Ogawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7111.

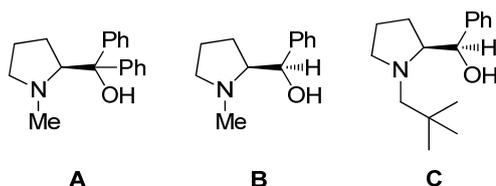


Figura 2.6. Ligandos con estructura de hidroxipirrolidina

R <sup>1</sup>		Ligando A		Ligando B		Ligando C	
		Rto. (%)	ee (%)	Rto. (%)	ee (%)	Rto. (%)	ee (%)
Ph		100	97 (S)	100	72 (R)	100	100 (R)
<i>p</i> -ClPh		100	98 (S)	100	79 (R)	100	100 (R)
<i>p</i> -MeOPh		100	96 (S)	100	75 (R)	100	100 (R)
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		100	92 (S)	100	57 (R)	100	86 (R)
PhCH=CH		100	100 (S)	100	56 (R)	89	100 (R)
C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>		95	38 (S)	91	78 (R)	100	86 (R)
C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>		96	91 (S)	87	57 (R)	100	67 (R)

Martens y col. desarrollaron otra serie de ligandos bicíclicos de la (S)-prolina (Figura 2.7),<sup>69</sup> muy efectivos en la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos aromáticos, con excesos enantioméricos de hasta el 100 %. No obstante, los excesos enantioméricos obtenidos con algunos aldehídos alifáticos no fueron tan elevados.

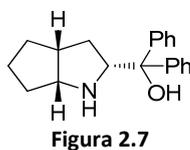


Figura 2.7

R <sup>1</sup>		Ligando (5 mol %)		R <sup>1</sup>	
		Rto. (%)	ee (%)		
Benzaldehído		100	100 (R)		
<i>m</i> -Tolualdehído		87	100 (R)		

<sup>69</sup> S. Wallbaum, J. Martens, *Tetrahedron: Asymmetry* 1993, 4, 637.

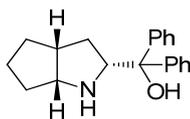


Figura 2.7

$\text{R}^1\text{CHO} + \text{Et}_2\text{Zn} \xrightarrow[\text{Tolueno, } -20\text{ }^\circ\text{C}]{\text{Ligando (5 mol \%)}} \text{R}^1\text{CH(OH)Et}$		
2-Naftaldehído	98	87 (R)
2-Furaldehído	98	67 (R)
Heptanal	78	66 (R)
Isovaleraldehído	22	86 (R)

Posteriormente, Zhao y col. utilizaron también los ligandos de tipo hidroxipirrolidina (Figura 2.6) en la reacción de arilación de aldehídos, obteniendo muy buenos excesos enantioméricos en aldehídos aromáticos.<sup>70</sup>

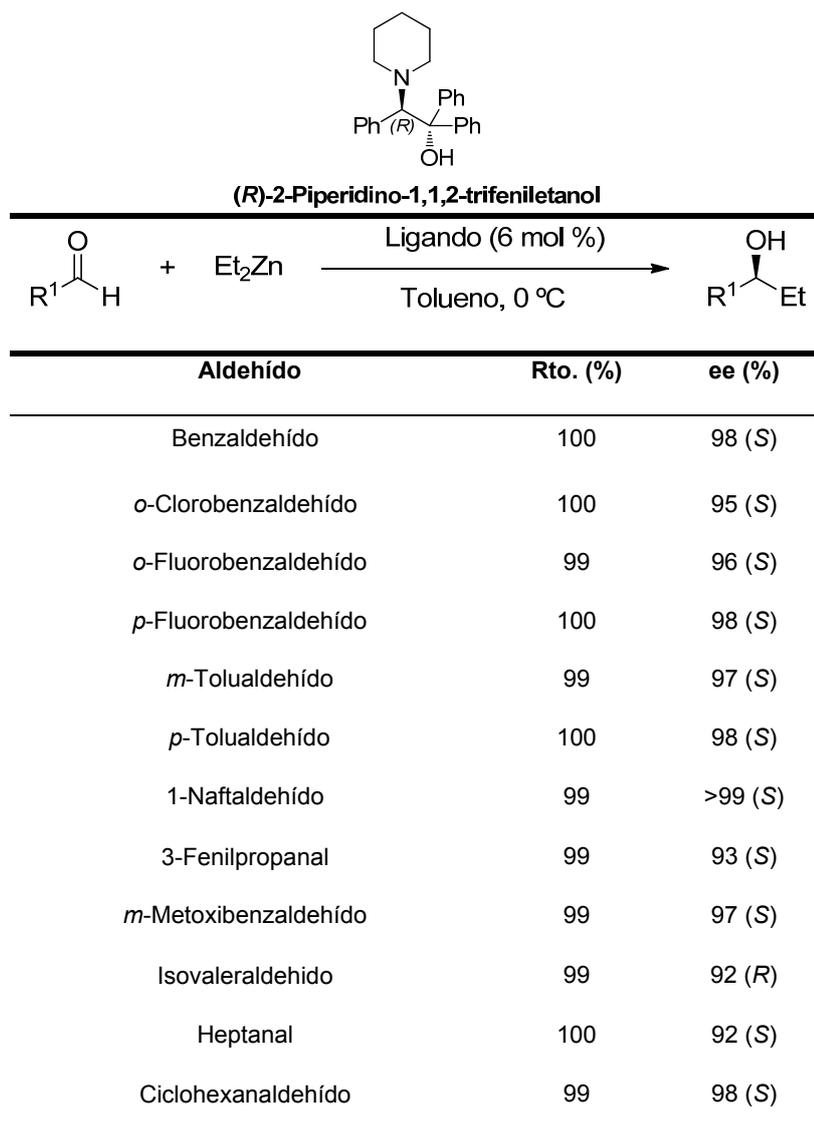
$\text{R}^1\text{CHO} + \text{Ph}_2\text{Zn} \xrightarrow[\text{Tolueno, } -30\text{ }^\circ\text{C}]{\text{Figura 2.6-Ligando A (15 mol \%)}} \text{R}^1\text{CH(OH)Ph}$		
Aldehído	Rto. (%)	ee (%)
<i>p</i> -Clorobenzaldehído	96	93 (S)
<i>p</i> -Bromobenzaldehído	94	50 (S)
<i>p</i> -Fluorobenzaldehído	93	91 (S)
<i>m</i> -Tolualdehído	94	80 (S)
2-Naftaldehído	93	61 (S)
( <i>E</i> )-Cinamaldehído	93	7 (R)
<i>p</i> -Metoxibenzaldehído	95	92 (S)
Isovaleraldehído	94	57 (R)

#### 2.5.4. Ligandos con grupos de tipo aminoalcohol con estructura de hidroxipiperidina.

Entre este tipo de ligandos, en los cuales el átomo de nitrógeno forma parte de una estructura cíclica de seis átomos, nos encontramos los desarrollados por Pericàs y col. (Figura 2.2.A). Concretamente, el ligando 2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol, donde el átomo de nitrógeno forma parte de un

<sup>70</sup> G. Zhao, X.-G. Li, X.-R. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 399.

heterociclo aquiral, proporcionó unos resultados excelentes, prácticamente conversión completa, en la adición de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , tanto con aldehídos aromáticos como alifáticos lineales y ramificados, y excelentes selectividades y excesos enantioméricos (92 - 99 %) con tan solo una carga de ligando del 6 mol %.<sup>71</sup> Se ha utilizado este ligando también en la adición enantioselectiva de dimetilzinc y de difenilzinc a aldehídos, y aunque ha dado buenos resultados, han sido inferiores a los obtenidos en la adición de dietilzinc.<sup>72</sup>



Incluidos en esta clasificación también podemos encontrar algunos aminoalcoholes derivados de carbohidratos, como los que se muestran en la

<sup>71</sup> Ver referencia 58b), Pág. 35.

<sup>72</sup> S. Rodríguez-Esrich, K. Reddy, C. Jimeno, G. Colet, C. Rodríguez-Esrich, L. Solà, A. Vidal-Ferrán, M. A. Pericàs, *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 5340.

Figura 2.39 o en la Figura 2.44, los cuales se comentarán más adelante en el Apartado 2.9.

## 2.6. Ligandos con grupos tipo diamina.

Se han descrito ligandos quirales que no contienen grupos hidroxilo o tiol, y que tienen múltiples átomos de nitrógeno capaces de coordinarse a metales, principalmente de transición (así como a metales alcalinotérreos y alcalinos) y catalizar de forma eficaz en las adiciones enantioselectivas de dialquilzinc a aldehídos.

Por ejemplo, Falorni y col. demostraron que el ligando (S)-2-(2'-pirrolidinil)piridina (Figura 2.8, Ligando A) era capaz de catalizar la adición de dietilzinc con hasta 100% de exceso enantiomérico para aldehídos aromáticos. Sin embargo, la enantioselectividad inducida en la adición a aldehídos alifáticos sin sustituyentes en posición  $\alpha$  y el fenilpropargil aldehído fue baja (24 – 67 % de exceso enantiomérico). Otros ligandos tales como los que se muestran en la Figura 2.8 (Ligandos B, C y D) dieron altos excesos enantioméricos (90 – 98 %) para la reacción de dietilzinc con benzaldehído.<sup>73</sup> El estudio de <sup>1</sup>H RMN realizado por Falorni y col., reveló que había una fuerte coordinación entre el aldehído y el complejo de zinc formando un aducto estable (Figura 2.8, estructura E), por lo que se necesitaría otro equivalente de dietilzinc para formar el complejo responsable de la adición del grupo alquilo en el aldehído (Figura 2.8, estructura F), de forma similar a lo observado en los catalizadores de tipo aminoalcohol. La transferencia de un grupo etilo al carbono carbonilo a través de un estado de transición de seis miembros debe originar el intermedio (Figura 2.8, estructura G), capaz de regenerar el catalizador quiral a través de la eliminación del alcóxido de zinc ópticamente activo.

---

<sup>73</sup> a) G. Chelucci, S. Conti, M. Falorni, G. Giacomelli, *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8251. b) S. Conti, M. Falorni, G. Giacomelli, F. Soccolini, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8993.

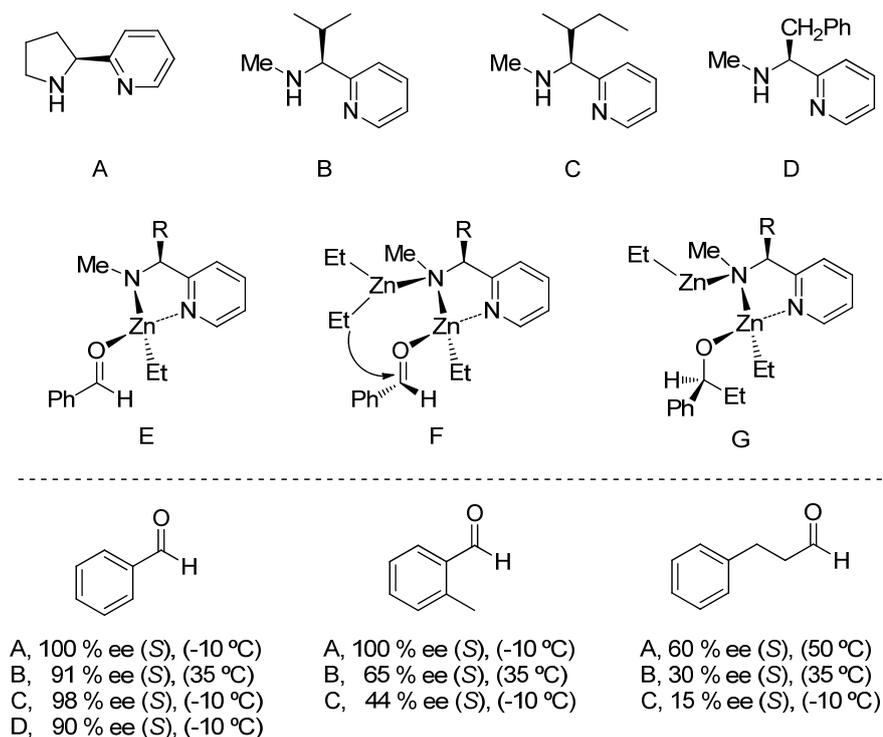


Figura 2.8

Asami y col. describieron el uso de las diaminas quirales y triaminas que se muestran en la Figura 2.9 en la reacción de adición de dialquilzinc a aldehídos. Encontraron que el ligando de tipo triamina (Figura 2.9, Ligando D) exhibía la mejor enantioselectividad para la adición de dietilzinc a benzaldehído (95% de exceso enantiomérico). Este compuesto se utilizó para catalizar la reacción de adición de dietilzinc, dimetilzinc y, diisopropilzinc a diferentes aldehídos, siendo mucho mayor la enantioselectividad inducida para aldehídos aromáticos y ciclohexanocarbaldehído (entre 74 – 97 % de exceso enantiomérico) que para cinamaldehído y aldehídos alifáticos lineales (entre 59 – 66 % de exceso enantiomérico).<sup>74</sup>

<sup>74</sup> a) M. Asami, S. Inoue, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 1687. b) M. Asami, H. Watanabe, K. Honda, S. Inoue, *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4165.

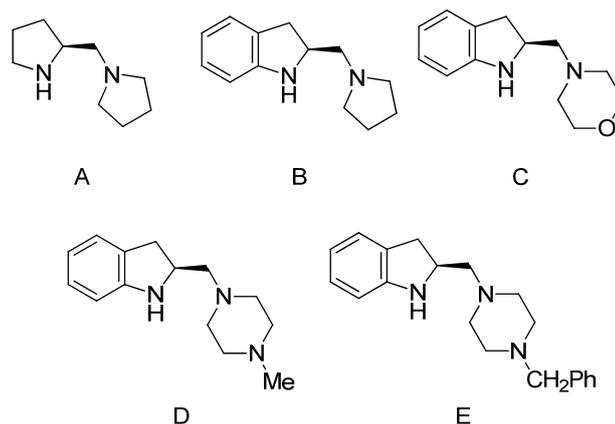


Figura 2.9

$\text{R}^1\text{-CHO} + \text{R}^2_2\text{Zn} \xrightarrow[\text{Hexano-Ciclohexano, } 0^\circ\text{C}]{\text{Ligando D (15 mol \%)}} \text{R}^1\text{-CH(OH)-R}^2$			
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rto. (%)	ee (%)
Ph	Et	85	95 (S)
<i>p</i> -MeOPh	Et	80	74 (S)
<i>o</i> -MeOPh	Et	71	91 (S)
<i>p</i> -ClPh	Et	91	93 (S)
( <i>E</i> )-PhCH=CH	Et	80	59 (S)
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Et	67	66 (S)
<i>n</i> -C <sub>6</sub> H <sub>13</sub>	Et	71	60 (S)
<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	Et	70	97 (S)
Ph	Me	84	96 (S)
Ph	<i>i</i> -Pr	80	87 (S)

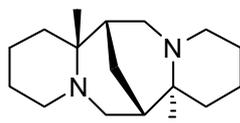
En la Figura 2.10 se muestran la 1,3-diamina quiral y su sal de litio, estudiadas por Salvadori y col. en la adición de dietilzinc con benzaldehído. Lamentablemente, estos ligandos no resultaron ser muy activos, llegando a dar una conversión incompleta, una baja enantioselectividad (13 – 15 % de exceso enantiomérico) y una cantidad significativa de alcohol bencílico como producto secundario.<sup>75</sup>



Figura 2.10

<sup>75</sup> D. Pini, A. Mastantuono, G. Uccello-Barretta, A. Iuliano, P. Salvadori, *Tetrahedron* **1993**, *49*, 9613.

O'Brien y Wyatt utilizaron el complejo formado entre (-)-esparteína (Figura 2.11) y dimetilzinc en la adición asimétrica de dimetilzinc a benzaldehído. Después de llevar a cabo la reacción a reflujo durante 17 h en THF, obtuvieron el producto deseado con un rendimiento del 39 % y un 15 % de exceso enantiomérico del enantiómero *R*.<sup>76</sup>



(-)-Espinarteína

Figura 2.11

Con una estructura similar a la (-)-esparteína utilizada por O'Brien y Wyatt, Harmata y Kahraman utilizaron derivados de la *base de Troger* (Figura 2.12), para catalizar la reacción de adición de dietilzinc a aldehídos aromáticos. Entre estos ligandos, el ligando B que se muestra en la Figura 2.12, resultó ser el que mostró la más alta enantioselectividad (entre 67 – 86 % de exceso enantiomérico)<sup>77</sup> mostrando una mejora significativa con respecto al ligando (-)-esparteína.

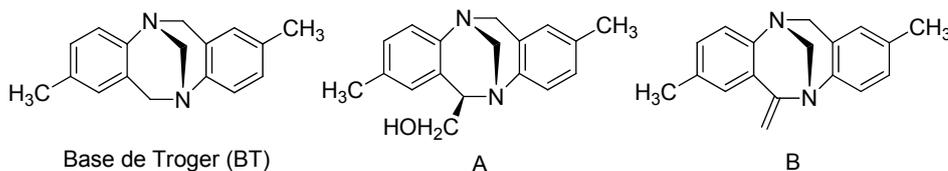


Figura 2.12

$\text{R}^1\text{-CHO} + \text{Et}_2\text{Zn} \xrightarrow[\text{Tolueno, t.a.}]{\text{Ligando (5 mol \%)}} \text{R}^1\text{-CH(OH)Et}$						
R <sup>1</sup>	Ligando BT		Ligando A		Ligando B	
	Rto. (%)	ee (%)	Rto. (%)	ee (%)	Rto. (%)	ee (%)
Ph	48	13 ( <i>R</i> )	46	34 ( <i>S</i> )	63	83 ( <i>R</i> )
<i>p</i> -ClPh	74	17 ( <i>R</i> )	76	36 ( <i>S</i> )	66	84 ( <i>R</i> )
<i>p</i> -MeOPh	56	7 ( <i>R</i> )	50	38 ( <i>S</i> )	58	81 ( <i>R</i> )
<i>o</i> -BrPh	76	22 ( <i>R</i> )	38	20 ( <i>S</i> )	37	67 ( <i>R</i> )
<i>o</i> -BrPh	46	10 ( <i>R</i> )	61	35 ( <i>S</i> )	79	86 ( <i>R</i> )

<sup>76</sup> M. Motevalli, P. O'Brien, A. J. Robinson, J. R. Walsh, P. B. Wyatt, *J. Organomet. Chem.* **1993**, 461, 5.

<sup>77</sup> M. Harmata, M. Kahraman, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 2875.

Igualmente, Waldman y col. usaron otros derivados de bispidina (Figura 2.13) conteniendo un resto de aminoalcohol quiral en uno o en ambos nitrógenos, mejorando los resultados obtenidos con los ligandos de O'Brien y Kanhrman. Catalizaron la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído con muy buenos rendimientos y una alta inducción asimétrica, entre el 96 y el 98 % de exceso enantiomérico (Figura 2.13, Ligandos **B** y **A** respectivamente), sin embargo, para aldehídos alifáticos como *n*-heptaldehído disminuye ligeramente la inducción asimétrica, obteniendo el producto con excesos enantioméricos entre el 77 y 85 % (Figura 2.13, Ligandos **B** y **A** respectivamente). El ligando tetradentado **C** resultó ser mucho menos eficiente.<sup>78</sup>

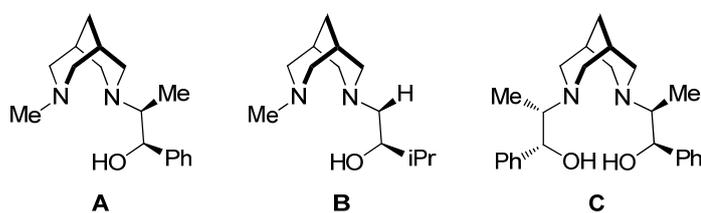


Figura 2.13

Salvadori y col. fueron los primeros en estudiar ligandos atropoisoméricos en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.<sup>79</sup> Usaron *N,N'*-tetrametil binaftildiamina (Figura 2.14) para catalizar la reacción de adición, consiguiendo un 94 % de rendimiento y un 63 % de exceso enantiomérico. Obtuvieron resultados similares utilizando 2-naftaldehído (74 % de rendimiento y 64 % de exceso enantiomérico), sin embargo, resultó ser peor ligando utilizando otros sustratos.

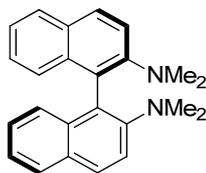


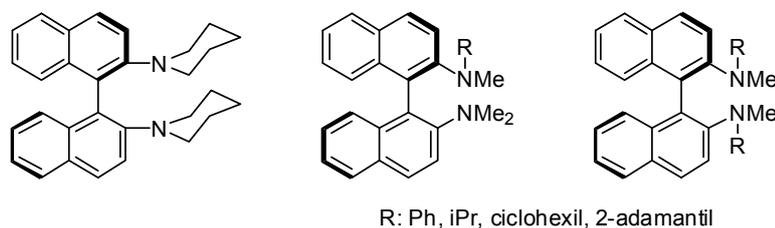
Figura 2.14

Posteriormente, Vyskočil y Kočovský exploraron otros derivados de binaftildiamina (Figura 2.15). Todas las diaminas probadas, independientemente de los sustituyentes del nitrógeno, indujeron menores selectividades que el ligando *N,N'*-tetrametil binaftildiamina. Los ligandos con los mismos sustituyentes en los átomos de nitrógeno (ligandos con simetría  $C_2$ ) o con diferentes

<sup>78</sup> J. Spieler, O. Huttenloch, H. Waldmann, *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 391.

<sup>79</sup> C. Rosini, L. Franzini, A. Iuliano, D. Pini, P. Salvadori, *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, 2, 363.

sustituyentes en los átomos de nitrógeno (ligandos con simetría  $C_1$ ) dieron lugar a excesos enantioméricos de hasta el 41 %.<sup>80</sup>



**Figura 2.15**

Saravanan y col. describieron un método práctico y versátil para la síntesis de (*S*)-diaminas quirales a partir del ácido (*S*)-*O*-acetilmandélico y estudiaron la adición de dietilzinc a aldehídos aromáticos catalizada por algunas de estas diaminas (Figura 2.16).<sup>81</sup> Aunque los excesos enantioméricos no fueron altos, llevar a cabo la adición de dietilzinc en aldehídos aromáticos con grupos electrón atrayentes aumentó ligeramente la enantioselectividad. Además, observaron, que utilizando como sustrato *p*-clorobenzaldehído, la estereoquímica de los productos obtenidos, dependía del tamaño de los sustituyentes del nitrógeno unido al estereocentro. Así, en diaminas con un grupo N-Me, la estereoquímica absoluta del grupo hidroxilo recién formado era opuesta a la de la estereoquímica del ligando, sin embargo, para los sustituyentes estéricamente mayores que los grupo N-Me, sucedió lo contrario.

<sup>80</sup> S. Vyskočil, S. Jaracz, M. Smrčina, M. Sýticha, V. Hanuš, M. Polášek, P. Kočovský, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7727.

<sup>81</sup> P. Saravanan, A. Bisai, S. Baktharaman, M. Chandrasekhar, V. K. Singh, *Tetrahedron* **2002**, *58*, 4693.

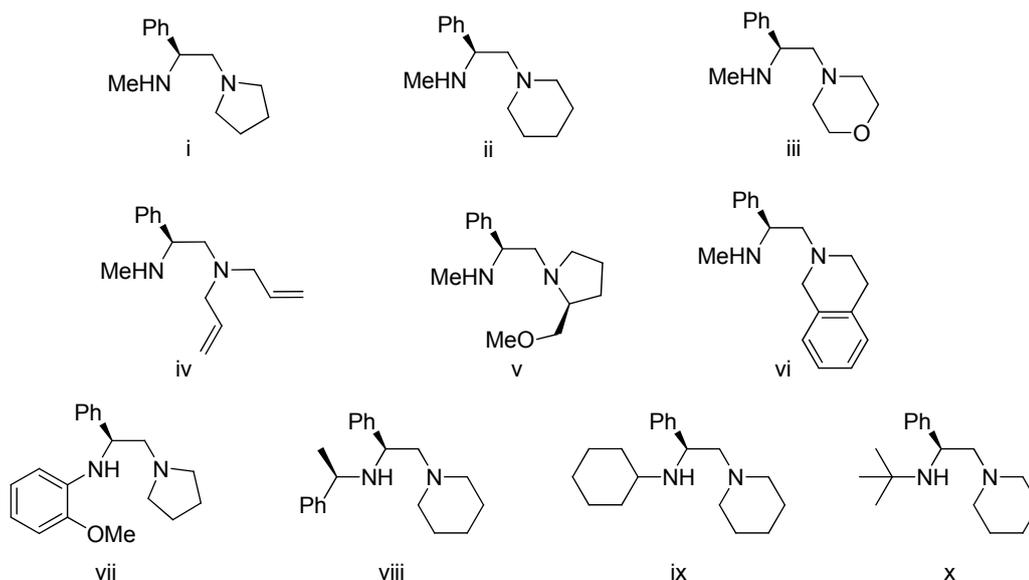


Figura 2.16

Reaction scheme showing the asymmetric addition of diethylzinc ( $\text{Et}_2\text{Zn}$ ) to a 4-chlorobenzaldehyde derivative, catalyzed by a ligand (20 mol %) in cyclohexane at 0 °C to room temperature (t.a.), yielding a chiral secondary alcohol product.

Ligando	Rto. (%)	ee (%)
i	88	53 (S)
ii	92	66 (S)
iii	81	65 (S)
iv	82	6 (R)
v	94	50 (R)
vi	83	44 (R)
vii	74	2 (S)
viii	87	68 (S)
ix	80	58 (S)
X	95	4 (S)

González-Sabín y col. llevaron a cabo la síntesis quimioenzimática de una nueva clase de ligandos bisaminoamido con simetría  $C_2$  derivados de  $N,N'$ -disustituidas trans-ciclohexano-1,2-diaminas (Figura 2.17).<sup>82</sup> Aunque los excesos enantioméricos obtenidos no fueron muy altos (21 – 75 %), encontraron una interesante inversión de la inducción asimétrica con una pequeña modificación

<sup>82</sup> J. González-Sabín, V. Gotor, F. Rebolledo, *Tetrahedron:Asymmetry* **2006**, 17, 449.

de la estructura del ligando, obteniendo una configuración *R* para ligandos con anillo de benceno y configuración *S* para ligandos con anillo de piridina.

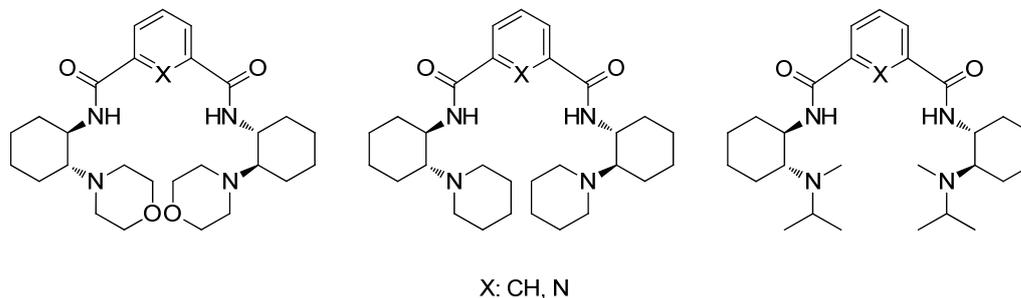


Figura 2.17

Martins y Wills describieron la síntesis de una nueva serie de ligandos derivados de (1*R*,2*R*)-(-)-*N*-*p*-tosil-1,2-difeniletildiamina, (*R,R*)-TsDPEN, (Figura 2.18) y su aplicación en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído,<sup>83</sup> y observaron que los ligandos que contenían una amina terciaria en un anillo heterocíclico ofrecían los mejores resultados en términos de conversión (entre el 96 y el 100 %) y exceso enantiomérico (entre 53 y 79 %). Los ligandos que en su estructura tenían una amina secundaria básica (Figura 2.18, h, i), mostraron bajas conversiones y muy bajos excesos enantioméricos (entre el 8 y el 13 %).

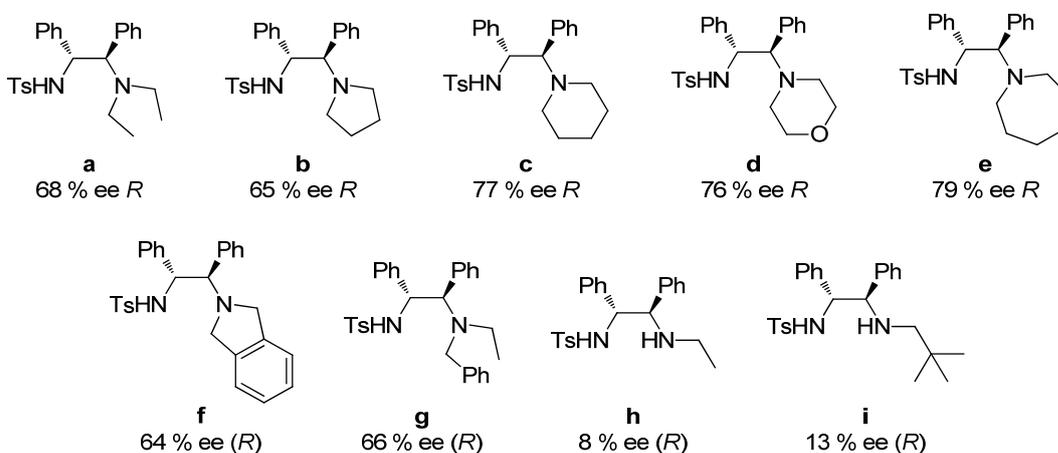


Figura 2.18

Recientemente, Csillag y col. sintetizaron una librería de 1,3-diaminas derivadas de pinano y estudiaron su aplicación como ligandos en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído (Figura 2.19).<sup>84</sup> Observaron que la utilización de amidas secundarias como ligandos inducía altas

<sup>83</sup> J. E. D. Martins, M. Wills, *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 1250.

<sup>84</sup> K. Csillag, Z. Szakonyi, F. Fülöp, *Tetrahedron Asymmetry* **2013**, *24*, 553.

enantioselectividades (hasta 83 % de exceso enantiomérico), además comprobaron que amidas terciarias y primarias y diaminas terciarias favorecían la formación del enantiómero (*R*), mientras que ligandos que contenían grupos amida secundarios favorecían la formación del enantiómero (*S*).

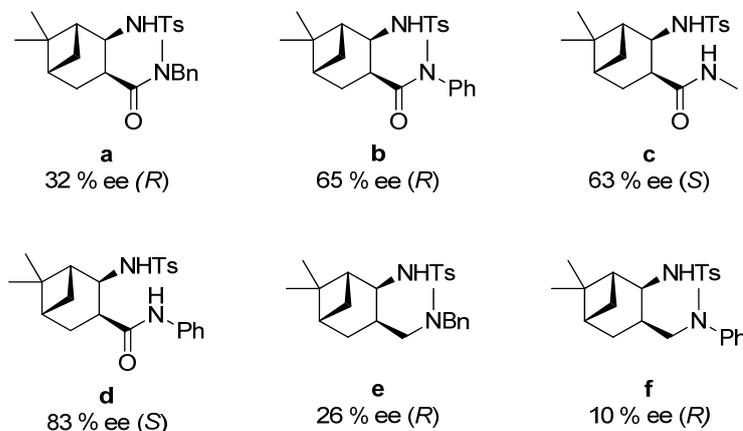


Figura 2.19

## 2.7. Ligandos con grupos tipo sulfonamida

Las sulfonamidas se encuentran entre los ligandos que mejores resultados dan en las reacciones de adición enantioselectiva de dialquilzinc a aldehídos. Su importancia puede basarse en tres aspectos fundamentales:<sup>85</sup>

- Pueden prepararse fácilmente en el laboratorio a partir de aminas quirales y cloruros de sulfonilo.
- Su acidez ( $pK_a = 7 - 11$ ) es mucho mayor que la de un alcohol ( $pK_a = 16 - 18$ ).
- Por otro lado, la rotación del enlace N-S puede estar restringida al formar el complejo metálico quiral, lo que puede dar lugar a la formación de un entorno rígido y efectivo alrededor del ión metálico.

Como se comentó anteriormente, ha habido un gran avance desde que los grupos de Yoshioka-Ohno<sup>86</sup> y Seebach<sup>87</sup> describieron que la adición de alcóxidos de titanio (IV) producía complejos de titanio con una elevada actividad catalítica permitiendo la adición de dietilzinc a varios aldehídos con elevada enantioselectividad en condiciones muy suaves.

<sup>85</sup> Ver referencia 47c), Pág. 28.

<sup>86</sup> Ver referencia 41, Pág. 25.

<sup>87</sup> Ver referencia 42, Pág. 25

Ohno y col. utilizaron las primeras sulfonamidas quirales derivadas del *trans*-1,2-diaminociclohexano con simetría  $C_2$ , como ligandos en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos empleando  $Ti(O^iPr)_4$  como ácido de Lewis (Figura 2.20).<sup>88</sup> Obtuvieron muy buenos resultados, sobre todo con los ligandos que presentaban en su estructura sulfonamidas fluoradas que incluso con bajas cargas de ligando, 0.2 mol %, consiguieron altas tasas de conversión (hasta el 99 %) y excelentes excesos enantioméricos (hasta el 99 %), en tan solo 2 horas. No solo han demostrado ser ligandos efectivos en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído, sino que además se han catalizado con excelentes enantioselectividades la adición asimétrica con distintos reactivos de dialquilzinc (dimetilzinc, dibutilzinc y dipentilzinc) a diferentes aldehídos.

La reducción de los tiempos reacción y el alto stereocontrol conseguido con esta metodología puede deberse al aumento de la acidez del ácido de Lewis y a la fuerte influencia de la quiralidad del ligando.

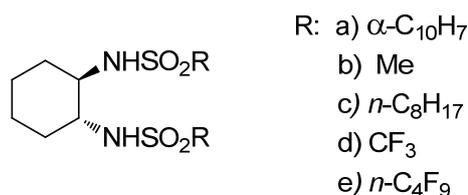


Figura 2.20

Ligando (15 mol %)				
$R^1$	$R^2$	$Ti(O^iPr)_4$		
$R^1$	$R^2$	Tolueno		
Ligando	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rto. (%)	ee (%)
A	Ph	Et	92	72 (S)
B	Ph	Et	97	66 (S)
C	Ph	Et	98	99 (S)
D	Ph	Et	98	99 (S)
E	Ph	Et	98	93 (S)
D	Ph	Me	99	73 (S)
D	Ph	<i>n</i> -C <sub>4</sub> H <sub>9</sub>	98	97 (S)
D	Ph	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	99	99 (S)
D	PhCH=CH	Et	85	99 (S)

<sup>88</sup> Ver referencia 47, Pág. 28.

Ligando	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rto. (%)	ee (%)
D	PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Et	100	92 (S)
D	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub>	Et	78	99 (S)

Aunque la adición de dietilzinc dio lugar a enantioselectividades más bajas (73 % de exceso enantiomérico), estudios posteriores realizados por Knochel y col. demostraron que la utilización de alcóxidos de Ti(IV) voluminosos, como Ti(<sup>*t*</sup>OBu)<sub>4</sub>, como co-catalizadores en lugar de Ti(<sup>*i*</sup>OPr)<sub>4</sub> daba lugar a una mejora de la enantioselectividad en la adición de dietilzinc en ciertos aldehídos (89 – 93 % de exceso de enantiomérico).<sup>89</sup>

Shi y col. desarrollaron análogos a las bis(sulfonamidas) anteriores (figura 2.20) con átomos de fósforo en su estructura como fosforamidas, tiofosforamidas<sup>90</sup> y selenofosforamidas<sup>91</sup> (Figura 2.21, Ligandos A, B y C respectivamente), y estudiaron su aplicación en la adición de dietilzinc a aldehídos en presencia de 1.4 equivalentes de Ti(<sup>*i*</sup>OPr)<sub>4</sub>, sin embargo, no se observó una mejora significativa con respecto a sus análogos de tipo bis(sulfonamidas) (Figura 2.20). Obtuvieron excesos enantioméricos de hasta el 83 % para los ligandos de tipo fosforamida. Los ligandos de tipo tiofosforamidas y selenofosforamidas dieron lugar a excesos enantioméricos inferiores, 50 % en el caso de las tiofosforamidas y 73 % para las selenofosforamidas.

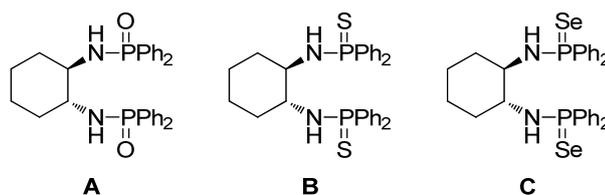


Figura 2.7

Zhang y col. prepararon un ligando tetradentado (Figura 2.22), que utilizaron en la adición enantioselectiva de dietilzinc a ciertos aldehídos en presencia de 1.4 equivalentes de Ti(<sup>*i*</sup>OPr)<sub>4</sub>. La reacción se llevaba a cabo a -23 °C produciendo excelentes tasas de conversión y excesos enantioméricos

<sup>89</sup> S. Nowotny, S. Vettel, P. Knochel, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4539.

<sup>90</sup> a) Shi, M.; Sui, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 3319. b) Shi, M.; Sui, W. *Chirality* **2000**, 12, 574.

<sup>91</sup> Shi, M.; Sui, W.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, 11, 835.

(superiores al 99 %) en aldehídos aromáticos,  $\alpha,\beta$ -insaturados y ciclohexanocarbaldehído.<sup>92</sup>

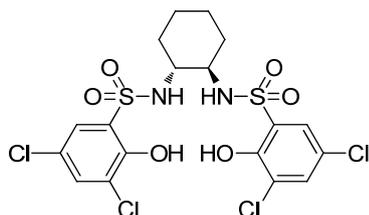


Figura 2.8

$\text{R}^1\text{CHO} + \text{Et}_2\text{Zn} \xrightarrow[\text{Hexano, } -23\text{ }^\circ\text{C}]{\text{Ligando, Ti(O}^i\text{Pr)}_4} \text{R}^1\text{CH(OH)Et}$			
Aldehído	Rto. (%)	ee (%)	
Benzaldehído	99	99 (S)	
<i>p</i> -Clorobenzaldehído	95	99 (S)	
<i>m</i> -Metoxibenzaldehído	80	95 (S)	
<i>p</i> -Tolualdehído	93	93 (S)	
1-Naftaldehído	99	98 (S)	
1-Furaldehído	90	67 (S)	
( <i>E</i> )-Cinamaldehído	100	75 (S)	
Ciclohexanocarbaldehído	69	95 (S)	

Yus y col. sintetizaron una serie de ligandos derivados del borneol mediante la introducción de un grupo alcohol y un grupo sulfonamida en su estructura. La síntesis de estos ligandos se llevó a cabo a partir del cloruro de canforsulfonilo comercialmente disponible. Concretamente la hidroxisulfonamida mostrada en la Figura 2.23, fue el primer ligando capaz de promover la adición enantioselectiva de reactivos de dialquilzinc a aldehídos<sup>93</sup> y cetonas<sup>94</sup>, en presencia de  $\text{Ti(O}^i\text{Pr)}_4$ . Estudiaron la reacción de adición de dietilzinc a distintos benzaldehídos sustituidos en posición 4, y encontraron que el exceso enantiomérico dependía de la basicidad del grupo funcional presente en el aldehído, de manera que cuanto más básico fuese el sustituyente menor exceso

<sup>92</sup> a) X. Zhang, C. Guo, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4947. b) J. Qiu, C. Guo, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2665.

<sup>93</sup> D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, 8, 2479.

<sup>94</sup> a) D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron Lett.* **1998**, 39, 1239. b) D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron* **1998**, 54, 5651.

enantiomérico se obtenía. Este efecto podría deberse a la competencia entre el grupo carbonilo y el sustituyente por el Ti (IV).

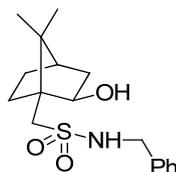
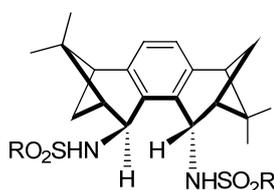


Figura 2.9

Algunas de las ventajas que presentaban estos ligandos desarrollados por Yus y col. era la facilidad para obtener ambos enantiómeros del ligando, además de la utilización de condiciones suaves de reacción y la posibilidad de reutilizar el ligando sin pérdida de actividad.

Paquette y col. sintetizaron disulfonamidas con simetría  $C_2$  derivadas de la dimerización de (+)-verbenona (Figura 2.24).<sup>95</sup> Este ligando ha resultado ser un sistema excelente para la etilación tanto de aldehídos aromáticos como alifáticos induciendo niveles de enantioselectividad en la adición de dietilzinc entre el 72 al 98 % dependiendo de las características estructurales de los aldehídos. Estas altas enantioselectividades pueden deberse a la estructura rígida del ligando y al ángulo de coordinación con el átomo metálico.



R: A) CH<sub>3</sub>  
B) *p*-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>CH<sub>3</sub>  
C) CF<sub>3</sub>

Figura 2.24

		Ligando (10 mol %)					
		Ti(O <sup><i>i</i></sup> Pr) <sub>4</sub>					
		Tolueno, - 40 °C					
		Ligando A		Ligando B		Ligando C	
R <sup>1</sup>		Rto. (%)	ee (%)	Rto. (%)	ee (%)	Rto. (%)	ee (%)
Ph		93	98 (R)	93	89 (R)	90	95 (R)
<i>p</i> -FPh		97	81 (R)	83	81 (R)	83	86 (R)
PhCH=CH		81	72 (R)	90	72 (R)	-	-
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>		86	97 (R)	74	96 (R)	-	-

<sup>95</sup> L. A. Paquette, R. Zhou, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7929.

R <sup>1</sup>	Ligando A		Ligando B		Ligando C	
	Rto. (%)	ee (%)	Rto. (%)	ee (%)	Rto. (%)	ee (%)
c-C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	65	96 (R)	64	88 (R)	-	-
Hexanal	87	98 (R)	77	92 (S)	-	-

Debido a los buenos resultados obtenidos con los ligandos de tipo hidroxisulfonamida con estructura basada en borneol (Figura 2.23), Yus y col. posteriormente desarrollaron nuevas disulfonamidas quirales derivadas de alcanfor (Figura 2.25) y las emplearon en la alquilación enantioselectiva de aldehídos.<sup>96</sup>

Éstos resultaron ser excelentes ligandos en la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos, obteniendo mejores excesos enantioméricos con aldehídos alifáticos que con aldehídos aromáticos.

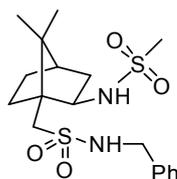


Figura 2.25

Por otro lado, Wang y col. sintetizaron una serie de ligandos quirales tipo sulfonamida derivados de *L*-leucina en solo tres etapas (Figura 2.26)<sup>97</sup> y estudiaron su uso como ligandos en la adición enantioselectiva de fenilacetileno en aldehídos.

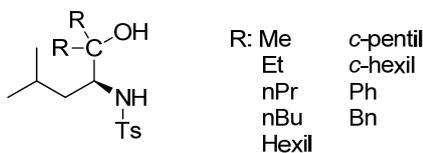


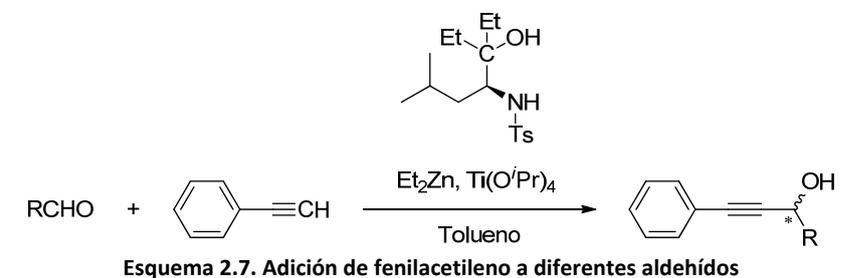
Figura 2.26

En el estudio previo de estos ligandos en la reacción de adición de fenilacetileno a benzaldehído (Esquema 2.7), en presencia de Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>4</sub>, pudieron comprobar que los ligandos con sustituyentes poco voluminosos y flexibles (R = Et) dieron lugar a excelentes enantioselectividades. Sin embargo, ligandos con sustituyentes voluminosos y poco flexibles (R = Bn), dieron lugar a bajas enantioselectividades. Los correspondientes alcoholes propargílicos se

<sup>96</sup> O. Prieto, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 1629.

<sup>97</sup> Z. Han, C. Da, Z. Xu, M. Ni, R. Wang, *J. Mol. Catal. Chem.* **2005**, *236*, 32.

obtuvieron con excelentes excesos enantioméricos en la adición a aldehídos aromáticos (hasta 96 % de exceso enantiomérico) y produjeron buenos excesos enantioméricos para aldehídos alifáticos y  $\alpha,\beta$ -insaturados (75 – 78 % de exceso enantiomérico).



Aldehído	Rto. (%)	ee (%)
Benzaldehído	95	93 ( <i>R</i> )
<i>p</i> -Clorobenzaldehído	92	85
<i>m</i> -Metoxibenzaldehído	92	90
<i>p</i> -Tolualdehído	90	89
2-Naftaldehído	90	93
( <i>E</i> )-Cinamaldehído	60	78
Butilaldehído	60	75

En 2006, Wang y col. sintetizaron otra serie de ligandos quirales de tipo  $\beta$ -hidroxisulfonamida a partir de *L*-fenilalanina (Figura 2.27).<sup>98</sup> Observaron, que con una carga de ligando de 20 mol % se catalizaba la adición enantioselectiva de fenilacetileno a aldehídos con excelentes excesos enantioméricos de hasta el 98 % y altos rendimientos de hasta el 92 %. Además, observaron que cuando se añadía una pequeña cantidad de MeOH como aditivo (10 mol %), sólo era necesario utilizar una pequeña carga de ligando del orden de 5 mol % para conseguir excelentes enantioselectividades, de hasta el 99 % de exceso enantiomérico en el caso de aldehídos aromáticos. Sin embargo, en el caso de aldehídos alifáticos los excesos enantioméricos fueron más bajos.

<sup>98</sup> Z. Xu, L. Lin, J. Xu, W. Yan, R. Wang, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 506.



Figura 2.27

Aldehído	Rto. (%)	ee (%)
Benzaldehído	92	95
<i>p</i> -Clorobenzaldehído	80	98
<i>m</i> -Metoxibenzaldehído	91	92
<i>p</i> -Tolualdehído	90	93
1-Naftaldehído	70	90
Ciclohexanaldehído	81	70

Singh y col. sintetizaron una serie de ligandos de tipo bis(sulfonamida) quirales con simetría  $C_1$  a partir de *trans*-1,2-diaminociclohexano (Figura 2.28) y estudiaron su actividad para catalizar la adición enantioselectiva de dietilzinc a diferentes aldehídos.<sup>99</sup>

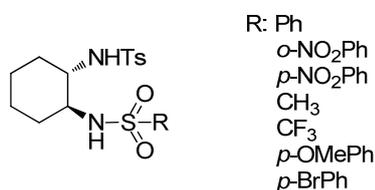


Figura 2.28

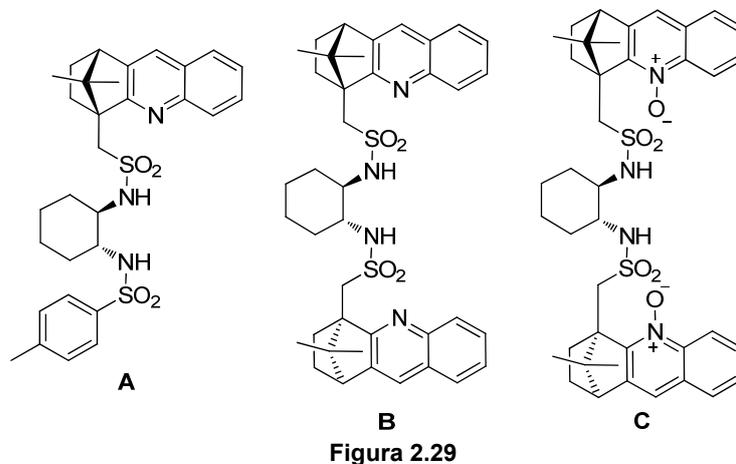
Estos ligandos resultaron ser unos catalizadores tan efectivos como los correspondientes ligandos de tipo bis(sulfonamidas) con simetría  $C_2$  para la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos, proporcionando una gran variedad de alcoholes secundarios en excelentes rendimientos (hasta 99 %) y excelentes enantioselectividades (hasta 96 %) tanto para aldehídos aromáticos como alifáticos.

Posteriormente Yus y col. sintetizaron una serie de ligandos de tipo quinolina derivados de canforsulfonamidas y sus correspondientes *N*-óxidos y estudiaron su actividad en la adición de reactivos de organozinc a aldehídos.<sup>100</sup>

<sup>99</sup> A. Bisai, P. K. Singh, V. K. Singh, *Tetrahedron* **2007**, 63, 598.

<sup>100</sup> R. Martínez, L. Zoli, P. G. Cozzi, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, 19, 2600.

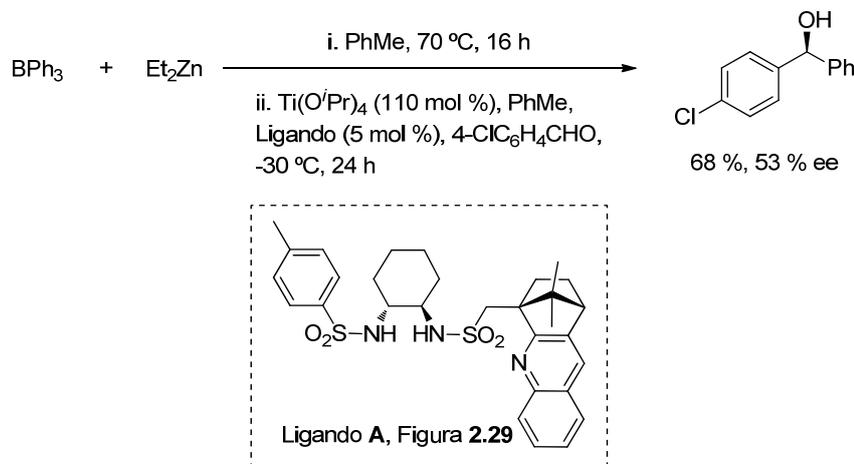
El ligando **A** que se muestra en la Figura 2.29 fue el que mejores resultados ofreció.



$\text{R}^1\text{-C}(=\text{O})\text{H} + \text{R}^2_2\text{Zn} \xrightarrow[\text{Tolueno, } -30\text{ }^\circ\text{C, 24h}]{\text{Ligando A (10 mol \%), Ti(O}^i\text{Pr)}_4 (110\text{ mol \%)}} \text{R}^1\text{-CH(OH)-R}^2$			
R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	Rto. (%)	ee (%)
Ph	Et	>95	92 (S)
Ph	Me	94	80 (S)
<i>p</i> -ClPh	Et	89	90 (S)
<i>p</i> -NClPh	Et	56	75 (S)
<i>p</i> -CF <sub>3</sub> Ph	Et	>95	87 (S)
<i>p</i> -MeOPh	Et	>95	89 (S)
1-Naftil	Et	>95	96 (S)
( <i>E</i> )-PhCH=CH	Et	65	63 (S)
PhCH <sub>2</sub> CH <sub>2</sub>	Et	86	93 (S)

Realizaron la adición enantioselectiva de dietilzinc y dimetilzinc a benzaldehído y obtuvieron resultados similares, obteniendo elevados excesos enantioméricos, 92 % y 80 % respectivamente. De forma general, el uso de estos ligandos produjeron buenos excesos enantioméricos en aldehídos aromáticos y alifáticos (hasta 96 % y 92 % de exceso enantiomérico, respectivamente), sin embargo, para aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados la enantioselectividad resultó ser menor. En el caso de la adición de un grupo fenil a aldehídos (Esquema 2.8), los excesos enantioméricos obtenidos fueron

menores que en los casos anteriores, debido posiblemente al mayor volumen del nucleófilo.



Esquema 2.8. Adición enantioselectiva de un grupo fenilo a aldehídos

Recientemente, Hirose y col. han preparado 1,3-amino sulfonamidas a partir del ácido (-)-cis-2-benzamidociclohexanocarboxílico (Figura 2.30), y han estudiado su aplicación como ligandos para catalizar la adición enantioselectiva de dietilzinc a una variedad de aldehídos aromáticos y alifáticos.<sup>101</sup>

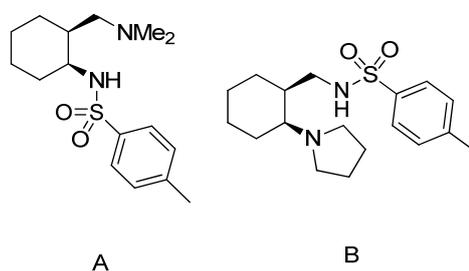


Figura 2.30

El ligando quiral A que se muestra en la Figura 2.30 dio lugar a (*S*)-alcoholes con excelentes rendimientos y selectividades (hasta 99 % de rendimiento y 94 % de exceso enantiomérico, mientras que el ligando quiral B dio lugar a (*R*)-alcoholes con excelentes resultados (hasta 99 % de rendimiento y 98 % de exceso enantiomérico) para una gran variedad de aldehídos aromáticos y alifáticos.

Song y col. sintetizaron canforsulfonamidas derivadas de NOBIN (2-amino-2'-hidroxi-1,1'-binaftil) y ácido canforsulfónico mediante una secuencia sintética corta y sencilla, y evaluaron su actividad catalítica en la adición

<sup>101</sup> T. Hirose, K. Sugawara, K. Kodama, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 5413.

enantioselectiva de reactivos de dialquilzinc a aldehídos en presencia de  $Ti(O^iPr)_4$ .<sup>102</sup>

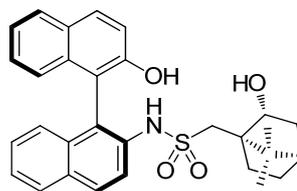


Figura 2.31

De los ligandos sintetizados, el que se muestra en la Figura 2.31 fue el que ofreció mejores resultados en la adición de dietilzinc a benzaldehído, con altas tasas de conversión (hasta 95 %) y alta enantioselectividad (hasta 87 % de exceso enantiomérico del enantiómero S). Cuando emplearon aldehídos aromáticos, obtenían altos niveles de enantioselectividad (hasta 85 % de exceso enantiomérico), mientras que aldehídos alifáticos obtenían bajos niveles de enantioselectividad (entre 22 y 64 % de exceso enantiomérico). En aldehídos aromáticos sustituidos en posición orto, decrecía la enantioselectividad, lo que parecía indicar que la actividad catalítica de estos ligandos es sensible a impedimentos estéricos. Por otro lado, la adición enantioselectiva de dimetilzinc a aldehídos dio lugar a altas tasas de conversión (hasta 98 %) con una baja enantioselectividad (entre 11 y 44 % de exceso enantiomérico).

## 2.8. Ligandos con grupos tipo diol

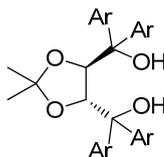
Otro grupo importante de ligandos ampliamente utilizados en la reacción de adición enantioselectiva de reactivos de dialquilzinc a aldehídos son los de tipo diol. Dentro de este grupo podemos destacar dos grandes familias, ligandos de tipo TADDOL y de tipo BINOL.

Los ligandos de tipo TADDOL ( $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-1,3-dioxolano-4,5-dimetanoles) fueron desarrollados por Seebach y col. y son derivados del ácido (S,S)- ó (R,R)-tartárico (Figura 2.32).<sup>103</sup> Seebach y col. utilizaron complejos de titanio y TADDOL (Ti-TADDOLatos) en la adición enantioselectiva de dialquilzinc a aldehídos aromáticos y alifáticos, dando lugar a prácticamente la misma

<sup>102</sup> G. Bian, H. Huang, H. Zong, L. Song, *Chirality* **2012**, *24*, 825.

<sup>103</sup> a) B. Schmidt, D. Seebach, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 99. b) B. Schmidt, D. Seebach, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1321. c) D. Seebach, D. A. Plattner, A. K. Beck, Y. M. Wang, D. Hunziker, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2171. d) B. Weber, D. Seebach, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7473. e) D. Seebach, A. K. Beck, B. Schmidt, Y. M. Wang, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4363. f) Y. N. Ito, X. Ariza, A. K. Beck, A. Bohác, C. Ganter, R. E. Gawley, F. N. M. Kühnle, J. Tuleja, Y. M. Wang, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **1994**, *77*, 2071. g) D. Seebach, A. K. Beck, A. Heckel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 92.

enantioselectividad independientemente de la naturaleza del reactivo nucleófilo o del aldehído (entre 82 – 99 % de exceso enantiomérico). Los derivados de TADDOL fueron preparados a partir de esteres de tartrato y reactivos de Grignard arílicos. De manera que pequeñas modificaciones, sobre los grupos arílicos o sobre los compuestos carbonílicos para formar el acetal en la estructura del TADDOL, producían pequeños efectos en la enantioselectividad de la adición de dietilzinc a aldehídos aromáticos.



Ar = Ph, 2-Naftil

Figura 2.32

Seebach y col. prepararon otros derivados de TADDOL donde el anillo de dioxolano de TADDOL fue reemplazado por carbociclos incluyendo ciclobutano, ciclopentano, ciclohexano, ciclohexeno, biciclo [2,2,1] hepteno, biciclo [2,2,1] heptano, biciclo [2,2,2] octeno, y biciclo [2,2,2] octano (Figura 2.33). Mediante el análisis de las estructuras de estas moléculas por cristalografía de rayos X y de mecánica molecular y el estudio de utilidad en la adición de organozinc asimétrica, se encontró que se conseguía una mejor selectividad con un ángulo de torsión más pequeño entre el átomo de oxígeno quelante y el átomo de carbono orto del grupo fenilo axial y el "grado de perpendicularidad" del grupo fenilo axial superior consiguiendo excesos enantioméricos hasta del 88 %.

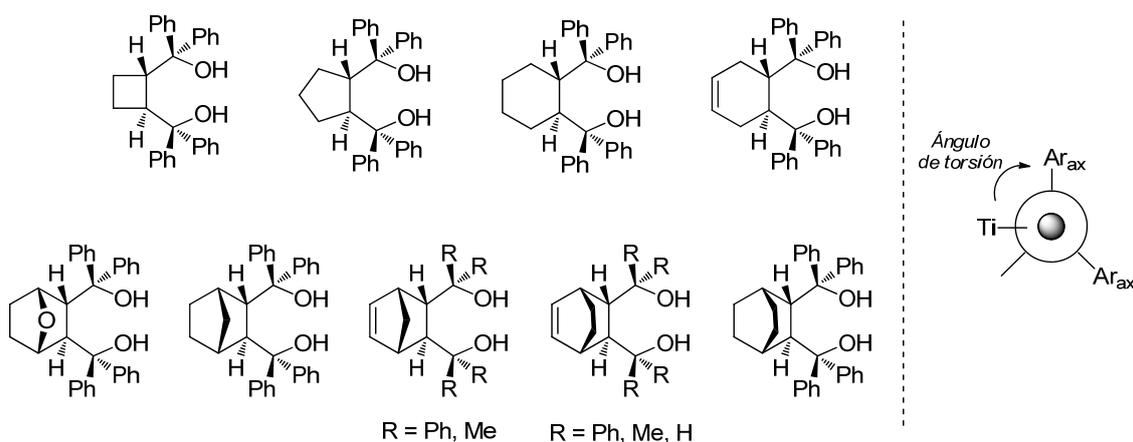


Figura 2.33

Otros dioles quirales derivados de TADDOL son los sintetizados por Wandrey y col. para catalizar la reacción de varios aldehídos con dietilzinc en presencia de  $Ti(O^iPr)_4$  (Figura 2.34).<sup>104</sup>

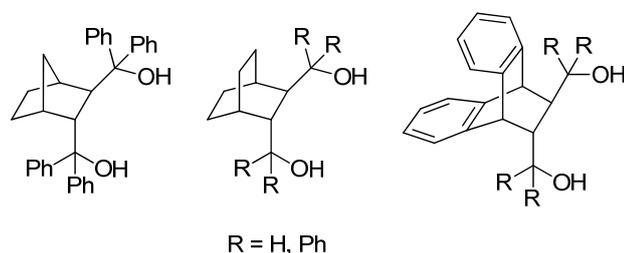


Figura 2.34

Los ligandos en los que R = Ph, mostraron altas enantioselectividades para benzaldehídos sustituidos en posición *para* y cinamaldehído (entre 90 – 98 % de exceso enantiomérico), sin embargo, mostraron bajas enantioselectividades para benzaldehídos sustituidos en posición *orto*. El ligando derivado de antraceno mostró una enantioselectividad más baja. Para los ligandos en los que R = H, la adición de reactivos de dialquilzinc se aceleró, aunque con enantioselectividad nula. La presencia de sustituyentes estéricamente voluminosos es necesaria para obtener altos niveles de estereoselectividad.

Por otra parte, (*R*)- ó (*S*)-1,1'-bis(2-naftol), (BINOL) y sus derivados (Figura 2.35) son dioles con quiralidad axial que han encontrado multitud de aplicaciones en catálisis asimétrica. Su quiralidad se debe a la restricción de giro del enlace 1-1'.

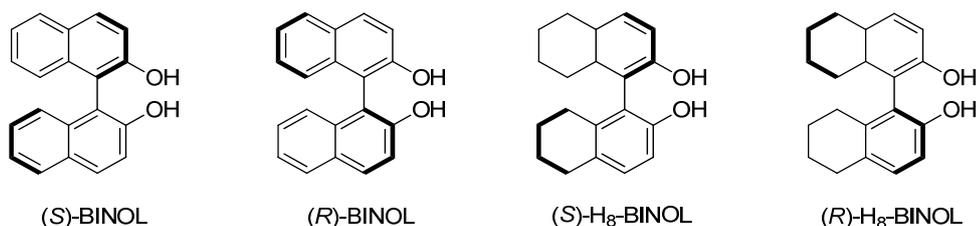


Figura 2.35

Nakai<sup>105</sup> y Chan<sup>106</sup> en 1997 estudiaron de manera independiente la alquilación asimétrica de aldehídos con dietilzinc catalizadas por complejos BINOL-Ti (obtenidos a partir de (*S*)-BINOL y  $Ti(O^iPr)_4$ ). Nakai utilizó exceso de  $Ti(O^iPr)_4$  y 3 equivalentes de  $Et_2Zn$ . Por otro lado, Chan estudió la influencia de

<sup>104</sup> a) Dreisbach, C.; Kragl, U.; Wandrey, C. *Synthesis* **1994**, 911. b) Waldmann, H.; Weigerding, M.; Dreisbach, C.; Wandrey, C. *Helv. Chim. Acta* **1994**, 77, 2111.

<sup>105</sup> Ver referencia 53a), Pág. 31.

<sup>106</sup> F.-Y. Zhang, C.-W. Yip, R. Cao, A. S. C. Chan, *Tetrahedron Asymmetry* **1997**, 8, 585.

la relación BINOL /  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  y de la temperatura sobre la enantioselectividad de la adición de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  en aldehídos aromáticos.

Ambos autores llegaron a las mismas conclusiones, de manera que la adición asimétrica de dietilzinc a aldehídos aromáticos, alifáticos y  $\alpha,\beta$ -insaturados se producía con una alta enantioselectividad de hasta el 92 % de exceso enantiomérico. Es de destacar que las estructuras de los complejos de BINOLato de titanio así como los estudios mecanísticos de la adición asimétrica de grupos alquilo a aldehídos fueron estudiados por Walsh y col.<sup>107</sup>

Cuando utilizaron los ligandos parcialmente hidrogenados (*R*)- ó (*S*)- $\text{H}_8$ -BINOL, observaron que se producía un aumento significativo en la enantioselectividad en la mayoría de los casos. Con el uso de un exceso de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ , (*S*)- $\text{H}_8$ -BINOL catalizó la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos aromáticos con altísimos niveles de enantioselectividad (85 – 99 % de exceso enantiomérico). Este aumento de la enantioselectividad de (*S*)-BINOL a (*S*)- $\text{H}_8$ -BINOL probablemente fuese resultado del incremento de la interacción estérica entre los dos anillos de tetrahidronaftilo en (*S*)- $\text{H}_8$ -BINOL, que hizo la rotación alrededor del enlace central 1,1' más restrictivo.

Pu y col. sintetizaron otro tipo de ligandos BINOL sustituidos en posición 3,3', con los que se conseguían altos niveles de enantioselectividad para la adición de dietilzinc y dimetilzinc a aldehídos sin usar un complejo de titanio (Figura 2.36).<sup>108</sup>

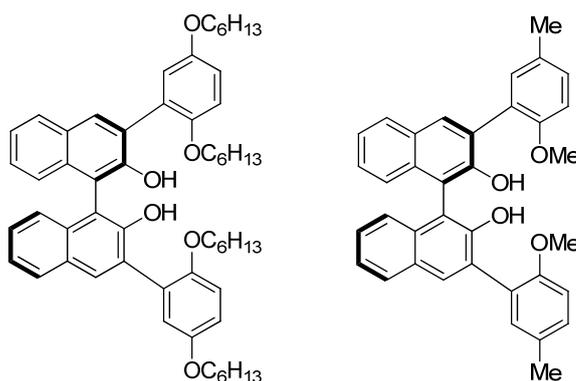


Figura 2.36

Estos ligandos catalizaban la reacción de dietilzinc con diferentes tipos de aldehídos incluyendo benzaldehídos sustituidos en orto, para o meta, aldehídos

<sup>107</sup> a) T. J. Davis, J. Balsells, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *Org. Lett.* **2001**, 3, 699. b) Ver referencia 53b), Pág 31. c) K. M. Waltz, P. J. Carroll, P. J. Walsh, *Organometallics* **2004**, 23, 127.

<sup>108</sup> (a) W.-S. Huang, Q.-S. Hu, L. Pu, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 1364. (b) W.-S. Huang, Q.-S. Hu, L. Pu, *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7940.

alifáticos lineales o ramificados y aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados con sustituyentes arílicos o alquílicos con excelentes enantioselectividades (91 – 99 % de exceso enantiomérico).

En los últimos años se ha estudiado el sistema catalítico  $Ti(O^iPr)_4/R_2Zn$  con multitud de BINOLes sustituidos, modificados y parcialmente hidrogenados,<sup>109</sup> llegando a proporcionar altos niveles de enantioselectividad en la adición de distintos reactivos de diorganozinc a diferentes aldehídos tanto aromáticos como alifáticos y  $\alpha,\beta$ -insaturados.

Frejd y col. sintetizaron otra serie de dioles quirales bicíclicos basados en biciclo-[2.2.2]-octano y biciclo-[2.2.1]-heptano (Figura 2.37),<sup>110</sup> y estudiaron su capacidad catalítica en la adición asimétrica de dietilzinc a benzaldehído y otros aldehídos aromáticos, obteniendo altas tasas de conversión y enantioselectividad (65 – 92 % de exceso enantiomérico), sin necesidad de utilizar  $Ti(O^iPr)_4$ , aunque necesitan utilizar largos tiempos de reacción (40 horas). Los estudios que realizaron, confirmaron que un tercer sitio de coordinación en el sustituyente arilo era necesario para aumentar la enantioselectividad de la reacción.

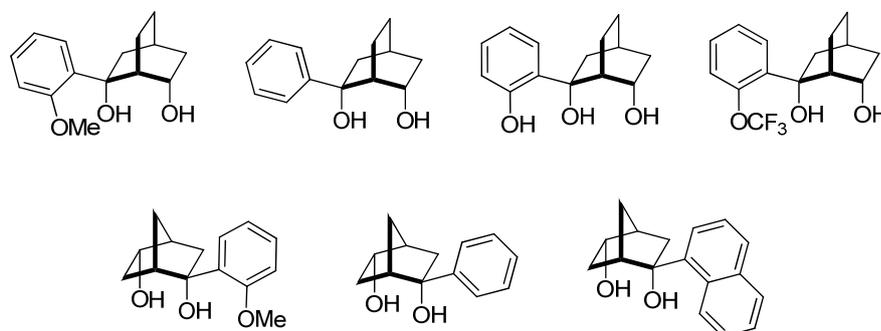


Figura 2.37

Recientemente Yang y col. han sintetizado una serie ligandos tridentados basados en amino dioles quirales con simetría  $C_2$  (Figura 2.38) a partir de reactivos de organolitio aquirales voluminosos, aminas primarias aquirales

<sup>109</sup> a) Y.-X. Chen, L.-W. Yang, Y.-M. Li, Z.-Y. Zhou, K.-H. Lam, A. S. C. Chan, H.-L. Kwong, *Chirality* **2000**, *12*, 510. b) J. M. Brunel, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857. c) F.-Y. Jiang, B. Liu, Z.-B. Dong, J.-S. Li, *J. Organomet. Chem.* **2007**, *692*, 4377. d) R. R. Milburn, S. M. S. Hussain, O. Prien, Z. Ahmed, V. Snieckus, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4403. e) L. Wu, L. Zheng, L. Zong, J. Xu, Y. Cheng, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 2651. f) B. Liu, Z.-B. Dong, C. Fang, H.-B. Song, J.-S. Li, *Chirality* **2008**, *20*, 828. g) L. Pisani, S. Superchi, *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 1784. h) L. Ma, R.-Z. Jin, G.-H. Lü, Z. Bian, M.-X. Ding, L.-X. Gao, *Synthesis* **2007**, *2007*, 2461. i) M. Hatano, T. Miyamoto, K. Ishihara, *Synlett* **2006**, *2006*, 1762. j) Q.-S. Guo, B. Liu, Y.-N. Lu, F.-Y. Jiang, H.-B. Song, J.-S. Li, *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 3667. k) G. Gao, X.-F. Bai, H.-M. Yang, J.-X. Jiang, G.-Q. Lai, L.-W. Xu, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, *2011*, 5039.

<sup>110</sup> a) I. Sarvary, Y. Wan, T. Frejd, *J. Chem. Soc. [Perkin 1]* **2002**, 645. b) C. Olsson, A. Friberg, T. Frejd, *Tetrahedron Asymmetry* **2008**, *19*, 1476.

voluminosas, y epiclorhidrina ópticamente activa (ECH).<sup>111</sup> Los ligandos tridentados amino diol fueron capaces de inducir la enantioselectividad en la reacción de aldehídos aromáticos y alifáticos con dietilzinc con un exceso enantiomérico de hasta el 96%. Observaron que podían modular la enantioselectividad ajustando del impedimento estérico de los reactivos aquirales empleados en la síntesis del ligando quiral, obteniendo los mayores niveles de enantioselectividad con el ligando con el grupo *t*-Bu en el grupo amino. La configuración del producto de adición va a depender de la configuración de los ligandos amino diol, que se pueden controlar según se desee, simplemente mediante el uso de la ECH con la configuración deseada durante la preparación del ligando (Esquema 2.9).

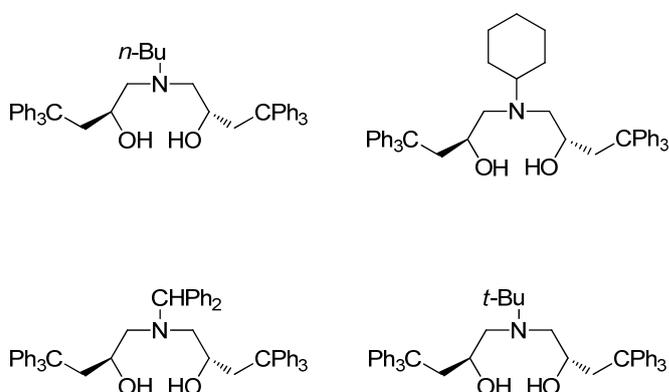
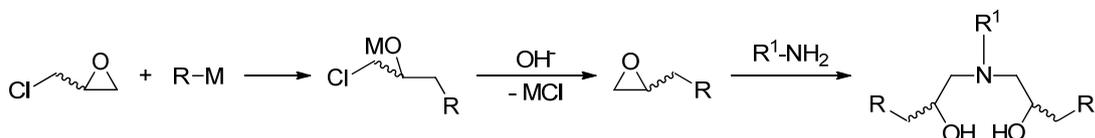


Figura 2.38



Esquema 2.9. Esquema general de síntesis de ligandos tridentados aminodiol

## 2.9. Carbohidratos como ligandos quirales en la adición enantioselectiva de reactivos de organozinc a compuestos carbonílicos.

La creciente demanda por parte de la industria química y farmacéutica por obtener productos enantioméricamente puros, ha llevado a desarrollar diferentes procesos, tales como el desarrollo de auxiliares quirales, reactivos quirales y catalizadores quirales que permitan la obtención de este tipo de compuestos. Una gran cantidad de estas herramientas sintéticas se basan en

<sup>111</sup> A. Zhang, L. Yang, N. Yang, Y. Liu, *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, 25, 289.

aminoácidos, terpenos y alcaloides, mientras que los carbohidratos, la clase de compuestos más abundantes del *chiral pool* han recibido considerablemente menos atención. Los hidratos de carbono que se encuentran en la naturaleza presentan una gran variedad estructural. Debido a la gran cantidad de grupos polares que poseen en su estructura, la funcionalización de los carbohidratos, se puede utilizar ventajosamente: modificando los grupos funcionales reactivos y los sitios de coordinación que pueden ser introducidos en los hidratos de carbono.<sup>112</sup>

Para alcanzar niveles óptimos de reactividad y selectividad en reacciones catalíticas enantioselectivas, deben de optimizarse varios parámetros de reacción. Entre ellos, la selección y el diseño de ligandos quirales son quizás los más determinantes. Una de las maneras más simples para obtener ligandos quirales es transformar o derivatizar compuestos quirales naturales, haciendo así innecesarios los procedimientos tediosos de resolución óptica. En los últimos años, se han obtenido resultados impresionantes usando ligandos derivados de hidratos de carbono en una amplia gama de reacciones catalíticas enantioselectivas. Los carbohidratos tienen múltiples ventajas entre las que podemos destacar su disponibilidad, funcionalización, y el número de estereocentros. Esto permite sintetizar y evaluar distintas series de ligandos quirales buscando altas actividades y selectividades para cada reacción particular. Esta puesta a punto de la estructura permite un diseño racional de ligandos, lo que proporciona una información valiosa sobre el origen de la selectividad.

Una de las principales limitaciones del uso de productos naturales como precursores para ligandos es que a menudo sólo uno de los enantiómeros es fácilmente asequible, en el caso de los hidratos de carbono, la serie *D*. Sin embargo, esta limitación se puede superar mediante el uso de pseudo-enantiómeros, que contienen imágenes especulares de las configuraciones esenciales o las implicadas en la estereodiferenciación, reemplazando así los a menudo inaccesibles enantiómeros de la serie *L*.<sup>113</sup>

Debido a las características de los carbohidratos, entre las que destacan, su bajo coste, la información quiral contenida en sus estructuras, y la amplia gama de sustratos quirales no racémicos de la que se dispone y pueden ser modificados y funcionalizados fácilmente, son los candidatos idóneos para la

---

<sup>112</sup> M. M. K. Boysen, *Chem. – Eur. J.* **2007**, *13*, 8648.

<sup>113</sup> Ver referencias 33a) y 33b), pág. 19.

obtención de ligandos quirales en síntesis asimétrica, y auxiliares quirales en organocatálisis. Son muchas las reacciones en las que los ligandos quirales basados en carbohidratos han demostrado su utilidad entre las que destacan las adiciones enantioselectivas de reactivos de diorganozinc a aldehídos.

A partir de  $\alpha$ -D-xilosa, Cho y Kim sintetizaron una serie de ligandos de tipo amino alcohol (Figura 2.39),<sup>114</sup> con los que realizaron adiciones asimétricas de dietilzinc a benzaldehído. Entre los ligandos *N,N*-dialquil sustituidos, el ligando con R = Me mostró la mayor enantioselectividad (86 % de exceso enantiomérico) y aquellos ligandos que contenían grupos voluminosos tales como isopropilo y bencilo en el nitrógeno, dieron muy bajos excesos enantioméricos.

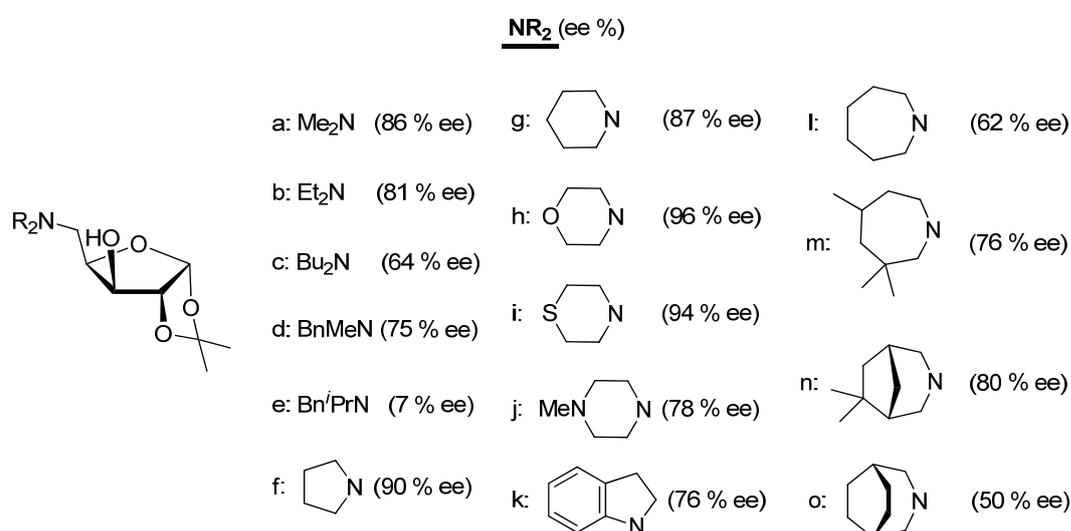


Figura 2.39

De los ligandos *N,N*-dialquilados, en los que el átomo de N forma parte de un heterociclo, aquellos que contienen un anillo de pirrolidina, piperidina, morfolina y tiomorfolina (Figura 2.39, f, g, h y i respectivamente) mostraron altos niveles de enantioselectividad (87 – 96% de exceso enantiomérico). Obteniéndose el mayor exceso enantiomérico con morfolina. Sin embargo, la enantioselectividad disminuyó cuando se realizó la reacción con heptanal, dando sólo un 75% de exceso enantiomérico.

Yang y Cho utilizaron además ese mismo ligando con el sustituyente de morfolina (Figura 2.39, h), para catalizar la adición enantioselectiva de

<sup>114</sup> a) B. T. Cho, N. Kim, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1994**, *15*, 931. b) B. T. Cho, N. Kim, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4115. c) B. T. Cho, N. Kim, *Synth. Commun.* **1995**, *25*, 167. d) B. T. Cho, N. Kim, J.-H. Khoo, *Bull. Korean Chem. Soc.* **1996**, *17*, 1. e) B. T. Cho, N. Kim, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2901.

diisopropilzinc a una gran variedad de aldehídos obteniendo altas enantioselectividades (94 – 98 % de exceso enantiomérico).<sup>115</sup>

You y col. realizaron adiciones enantioselectivas de dietilzinc a aldehídos catalizada por complejos de Ti(IV) con dioles derivados de D-manitol (Figura 2.40).<sup>116</sup> Formaron un complejo de bistitanio a través de la reacción del derivado **A** de D-manitol con un equivalente de  $Ti(O^iPr)_4$ , cuya estructura fue establecida por rayos X. Este complejo de bistitanio catalizó la reacción de *p*-metoxibenzaldehído con dietilzinc dando lugar a una baja tasa de conversión (42 %) y moderada enantioselectividad (50 % de exceso enantiomérico). Cuando llevaron a cabo la reacción con una adición extra de 0.8 equivalentes de  $Ti(O^iPr)_4$ , se aumentaba considerablemente la tasa de conversión (100 %) y la enantioselectividad (85 % de exceso enantiomérico). Aparentemente, se generó una especie catalíticamente más activa y selectiva tras la reacción del complejo de bistitanio con  $Ti(O^iPr)_4$ . Los estudios de  $H^1$ -RMN que realizaron, parecían sugerir que el sistema catalítico en solución contenía  $Ti(O^iPr)_4$ , el complejo de bistitanio y el complejo **C** (Esquema 2.10). Este complejo **C** se consideró como el catalizador más efectivo en el sistema catalítico estudiado.

Por otra parte, estudiaron la capacidad del diol **A** derivado de D-manitol en la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos aromáticos, formando el complejo de bistitanio *in situ*. Comprobaron que se mejoraban los resultados con respecto a utilizar el complejo aislado previamente. Obtuvieron altas tasas de conversión y altos niveles de enantioselectividad (hasta 86 % de exceso enantiomérico).

Sin embargo, al formar *in situ* el complejo de bistitanio con el diol **B** derivado de D-manitol en combinación con  $Ti(O^iPr)_4$ , observaron una disminución en la inducción asimétrica, generándose tan solo 41 % de exceso enantiomérico.

---

<sup>115</sup> W. K. Yang, B. T. Cho, *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, *11*, 2947.

<sup>116</sup> J.-S. You, M.-Y. Shao, H.-M. Gau, *Organometallics* **2000**, *19*, 3368.

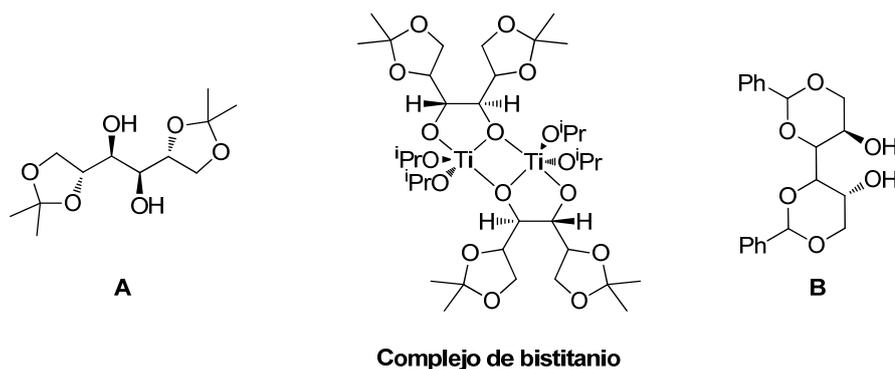
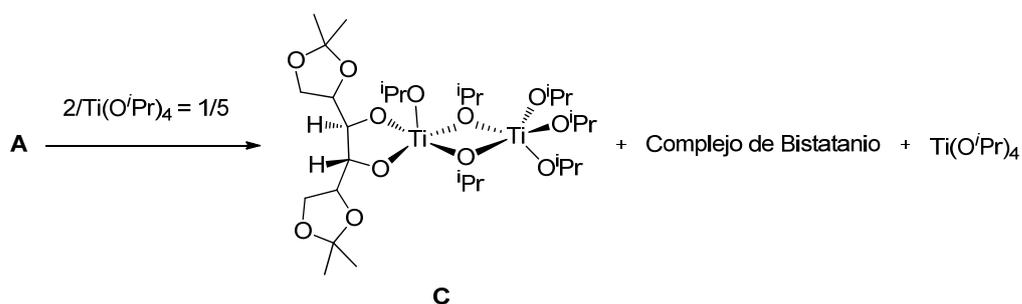


Figura 2.40



Esquema 2.10. Generación de la especie catalítica C.

Cho y Chun sintetizaron otra serie de ligandos de tipo aminoalcohol derivados de D-manitol (Figura 2.41). Observaron que en presencia de 10 % moles de ligando en tolueno a 0 °C, la reacción de dietilzinc con aldehídos aromáticos y alifáticos daba los correspondientes alcoholes secundarios con altas enantioselectividades (81 – 94 % de exceso enantiomérico) y altas tasas de conversión (78 – 93 %).<sup>117</sup>

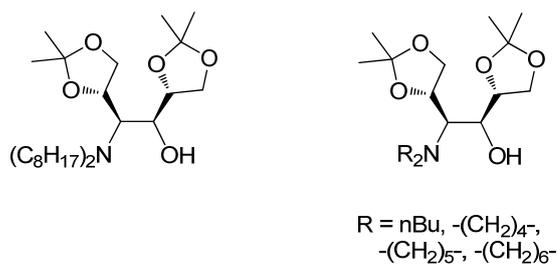


Figura 2.41

Bauer y col. desarrollaron ligandos de tipo  $\alpha$ -hidroxi sulfonamida derivados de D-glucosamina (Figura 2.42)<sup>118</sup> y estudiaron su uso en la adición asimétrica de dietilzinc promovida por titanio a diferentes aldehídos aromáticos y alifáticos. Obtuvieron muy buenos rendimientos y enantioselectividades tanto

<sup>117</sup> a) B. T. Cho, Y. S. Chun, *Tetrahedron Asymmetry* **1998**, 9, 1489. b) B. T. Cho, Y. S. Chun, W. K. Yang, *Tetrahedron Asymmetry* **2000**, 11, 2149.

<sup>118</sup> T. Bauer, J. Tarasiuk, K. Pańniczek, *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, 13, 77.

para aldehídos aromáticos como alifáticos, consiguiendo excesos enantioméricos de hasta el 97 %.

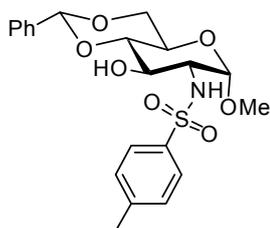


Figura 2.10

Zheng y col. desarrollaron una serie de piridil-alcoholes pseudoenantiómeros derivados de D-fructosa<sup>119</sup> y D-glucosa<sup>120</sup> (Figura 2.43), y estudiaron su actividad catalítica en la adición asimétrica de dietilzinc a aldehídos aromáticos y alifáticos, obteniéndose altos rendimientos y altos niveles de enantioselectividad (hasta 94 % de exceso enantiomérico). Cabe destacar que los ligandos derivados de D-glucosa generan inducción asimétrica opuesta a la obtenida por sus correspondientes pseudoenantiómeros derivados de D-fructosa.

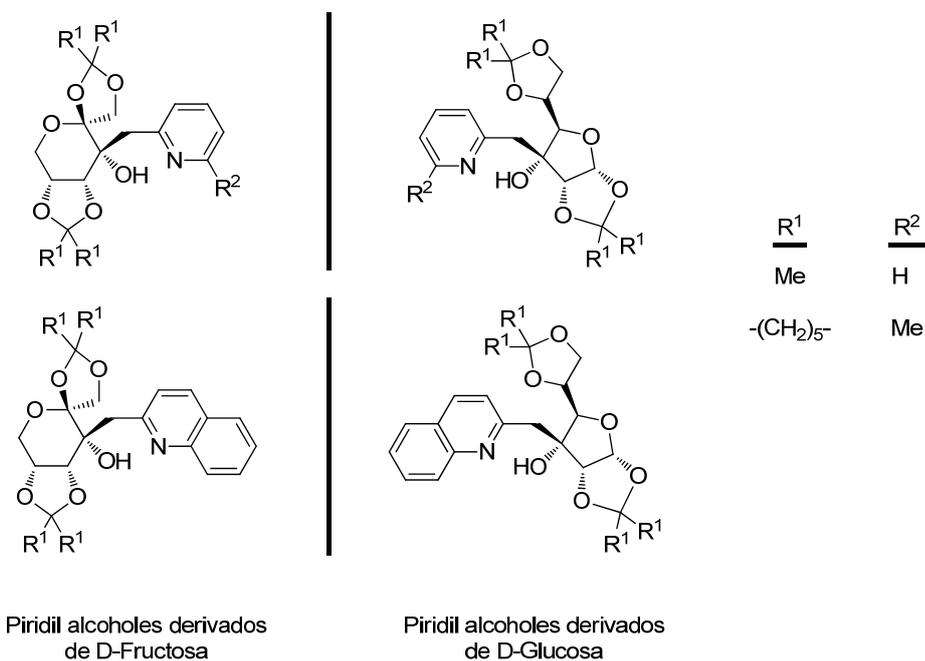


Figura 2.11

Ese mismo año, Davis y col. sintetizaron una amplia gama de ligandos estereoquímica y funcionalmente diversos basados en carbohidratos a partir de

<sup>119</sup> H. Huang, H. Chen, X. Hu, C. Bai, Z. Zheng, *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 297.

<sup>120</sup> H. Huang, Z. Zheng, H. Chen, C. Bai, J. Wang, *Tetrahedron Asymmetry* **2003**, *14*, 1285.

*N*-acetil-D-glucosamina (Figura 2.44).<sup>121</sup> Aunque no obtuvieron altos niveles de inducción asimétrica en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído, *p*-clorobenzaldehído y trifluorometilbenzaldehído, la diversidad funcional y estereoquímica de los ligandos desarrollados les permitieron evaluar las relaciones generales estructura-actividad de los ligandos. La variabilidad en la enantioselectividad mostró el potencial de realizar sencillos cambios en la estructura de los ligandos.

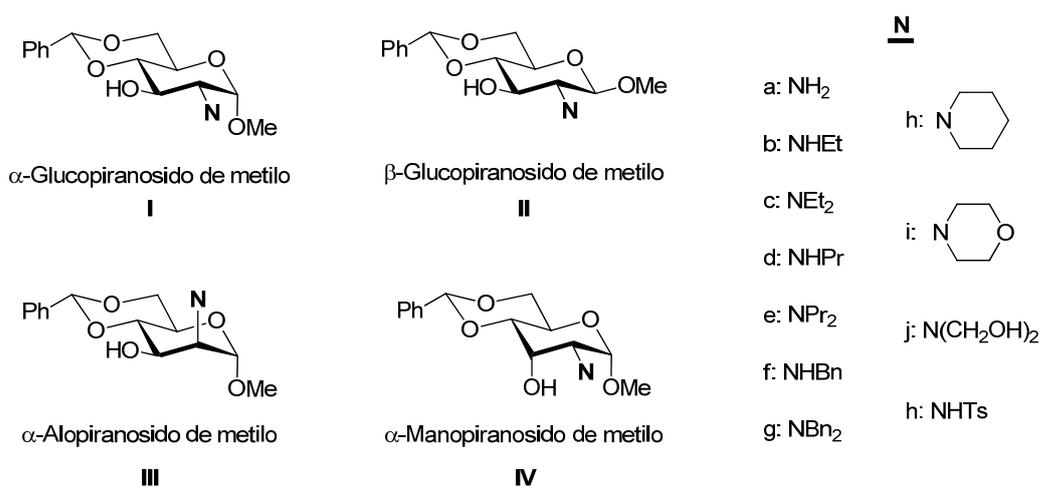


Figura 2.44

$R^1-\text{CHO} + \text{Et}_2\text{Zn} \xrightarrow[\text{Tolueno, t.a.}]{\text{Ligando (10 mol \%)}} R^1-\text{CH(OH)Et}$			
Ligando	R <sup>1</sup>	Rto. (%)	ee (%)
I-a	PhCHO	66	63 (S)
II-a	PhCHO	68	46 (S)
III-a	PhCHO	88	21 (S)
IV-a	PhCHO	94	32 (S)
I-e	PhCHO	96	56 (S)
I-h	PhCHO	90	58 (S)
I-i	PhCHO	86	65 (S)
I-a	<i>p</i> -ClPhCHO	77	49 (S)
I-e	<i>p</i> -ClPhCHO	65	25 (S)
I-h	<i>p</i> -ClPhCHO	85	47 (S)
I-i	<i>p</i> -ClPhCHO	85	62 (S)

<sup>121</sup> D. P. Emmerson, R. Villard, C. Mugnaini, A. Batsanov, J. A. Howard, W. P. Hems, R. P. Tooze, B. G. Davis, *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 3826.

Ligando	R <sup>1</sup>	Rto. (%)	ee (%)
I-a	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> PhCHO	81	50 (S)
I-e	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> PhCHO	88	52 (S)
I-h	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> PhCHO	91	55 (S)
I-i	<i>p</i> -CF <sub>3</sub> PhCHO	93	64 (S)

Posteriormente, Davis y col. utilizaron la misma librería de ligandos (Figura 2.44) en la alquilación asimétrica de aldehídos.<sup>122</sup> Encontraron que los ligandos derivados de  $\alpha$ - y  $\beta$ - glucopiranosido de metilo con el resto de morfolina (Figura 2.44, I-i y II-i respectivamente) daban lugar a muy altas enantioselectividades en la adición de alquinos terminales a aldehídos. Para los sustratos más difíciles, tales como aldehídos alifáticos no ramificados y aromáticos, registraron excelentes enantioselectividades aunque con bajos rendimientos. Por otra parte, observaron que el ligando  $\beta$ -D-glucopiranosido con el resto de morfolina ofrecía mejor enantioselectividad que el correspondiente ligando  $\alpha$ -D-glucopiranosido, por lo que parece ser que el carbono anomérico juega un papel importante en la actividad catalítica del ligando.

Parada y col. utilizaron un derivado de D-xilosa, 1,2-O-isopropilidén- $\alpha$ -D-xilofuranosa (Figura 2.45),<sup>123</sup> en presencia de Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>4</sub> para catalizar la alquilación asimétrica de benzaldehído con dietilzinc, obteniendo el correspondiente alcohol quiral con una alta tasa de conversión (90 %) y moderada enantioselectividad (45 % de exceso enantiomérico).

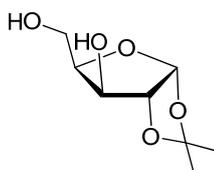


Figura 2.45

Bauer y col. sintetizaron una serie de ligandos de tipo  $\beta$ -hidroxi sulfonamidas derivados de D-glucosamina (Figura 2.46)<sup>124</sup> y los utilizaron como ligandos en la adición enantioselectiva de dietilzinc promovida por Ti(O<sup>*i*</sup>Pr)<sub>4</sub> a aldehídos aromáticos y alifáticos. Observaron que el ligando con el grupo trifluorometanosulfonamida (Ligando D) mostró altas tasas de conversión y de

<sup>122</sup> D. P. G. Emmerson, W. P. Hems, B. G. Davis, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 207.

<sup>123</sup> J. Parada, J. Herrera, A. Pedraza, *J. Braz. Chem. Soc.* **2009**, *20*, 74.

<sup>124</sup> T. Bauer, S. Smoliński, *Appl. Catal. Gen.* **2010**, *375*, 247.

enantioselectividad para la adición de dietilzinc a aldehídos aromáticos, alifáticos y  $\alpha,\beta$ -insaturados incluso con 0.01 equivalentes de ligando.

La enantioselectividad usando este ligando se ve influenciada por la naturaleza y posición de los sustituyentes del aldehído aromático, variando de excelentes excesos enantioméricos, 98 y >99 % para 2-cloro y 3-metoxi benzaldehído respectivamente, a bajos excesos enantioméricos, 34 % para 3-clorobenzaldehído. Los altos niveles de estereoselectividad obtenidos, indican claramente la importancia de la influencia estérica del grupo sulfonamida voluminoso en la inducción asimétrica, aunque los efectos de las interacciones  $\pi$ - $\pi$  para los derivados tosil y dansil no pueden ser excluidos.

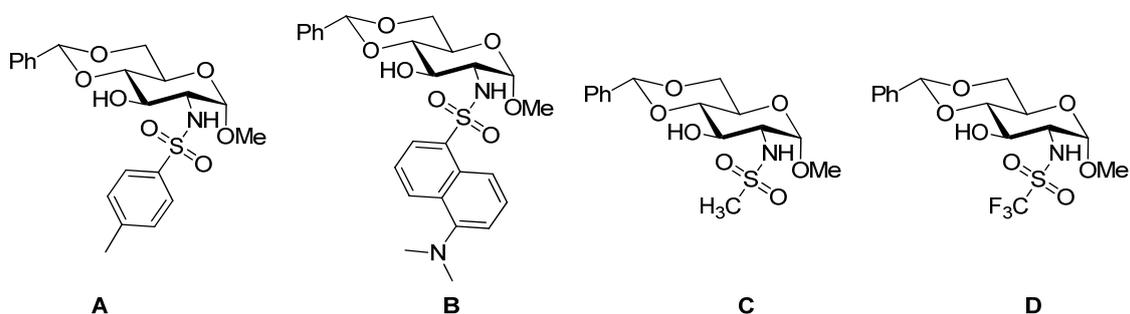


Figura 2.46

Posteriormente, Bauer y col. utilizaron ligandos de tipo  $\beta$ -hidroxi sulfonamidas derivados de D-glucosamina (Figura 2.46 y Figura 2.47)<sup>125</sup> en la adición enantioselectiva promovida por  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  de fenilacetileno a aldehídos aromáticos y alifáticos (Esquema 2.11). El N-3,5-bis(trifluorometil)benzenosulfonamido-D-glucosamina (Figura 2.47), resultó ser el ligando más eficiente para esta reacción, dando lugar a altos niveles de quimioselectividad y enantioselectividad para varios aldehídos aromáticos (se obtuvieron excesos enantioméricos de hasta 92 %). Tal y como sucediera en la adición de dietilzinc, la enantioselectividad de la adición de fenilacetileno se ve muy influenciada por la naturaleza del aldehído y de los sustituyentes en el anillo de fenilo.

<sup>125</sup> T. Bauer, S. Smoliński, P. Gawel, J. Jurczak, *Tetrahedron Lett.* **2011**, 52, 4882.

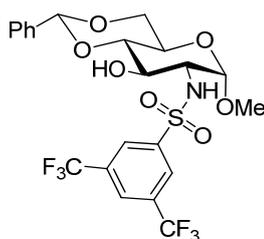
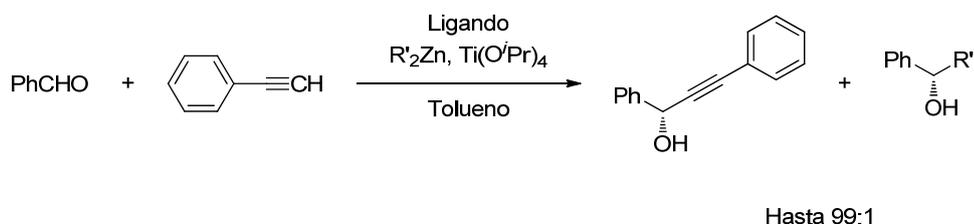


Figura 2.47



Esquema 2.7. Adición enantioselectiva de fenilacetileno a diferentes aldehídos

Lüdtke y col. utilizaron aminoalcoholes derivados de D-xilosa y D-glucosamina, en los que el grupo amino formaba parte de un ciclo de pirrolidina, piperidina o morfolina (Figura 2.39 y Figura 2.44), en la arilación de aldehídos utilizando ácidos arilborónicos como fuente de grupo arilo transferible.<sup>126</sup> El ligando más eficiente, resultó ser el derivado de D-xilofuranosido con un grupo morfolino (Figura 2.39), dando lugar la reacción de arilación con altos rendimientos, y los productos de diarilmetanol se obtuvieron con altos niveles de enantioselectividad (hasta 96 % de exceso enantiomérico).

Ar <sup>1</sup> B(OH) <sub>2</sub> + Et <sub>2</sub> Zn		i. 60 °C, tolueno ii. Ligando h (Figura 2.39) (20 mol %) iii. Ar <sup>2</sup> CHO, 0 °C		$\text{Ar}^1\text{-CH(OH)-Ar}^2$
Ar <sup>1</sup>	Ar <sup>2</sup>	Rto. (%)	ee (%)	
Ph	<i>p</i> -MePh	97	96	
Ph	<i>p</i> -BrPh	95	88	
Ph	<i>p</i> -MeOPh	94	80	
<i>p</i> -MePh	Ph	95	84	
<i>p</i> -ClPh	Ph	94	82	
<i>p</i> -ClPh	<i>p</i> -MePh	92	88	

Recientemente, Hayashi y col. han utilizado dioles sencillos derivados de monosacáridos, tales como  $\alpha$ - y  $\beta$ -D-glucosa,  $\alpha$ -D-manosa y  $\alpha$ -D-galactosa

<sup>126</sup> A. D. Wouters, G. H. G. Trossini, H. A. Stefani, D. S. Lüdtke, *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2010, 2351.

(Figura 2.48),<sup>127</sup> como ligandos en la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos aromáticos y alifáticos. Observaron, que al adicionar  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  en la adición de dietilzinc a benzaldehído, decrecía tanto la reactividad como la enantioselectividad. De los dioles sintetizados, 2,3-*O*-dimetil- $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo y 2,3-*O*-dimetil- $\alpha$ -D-manopiranosido de metilo, eran capaces de inducir la etilación asimétrica a benzaldehído, sin adicionar  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ , con tasas de conversión moderadas y alta enantioselectividad, (81 % y 84 % de exceso enantiomérico, respectivamente).

Sin embargo, al estudiar la actividad catalítica de estos ligandos con otros aldehídos, no proporcionaron rendimientos y enantioselectividades satisfactorias en la adición de dietilzinc a aldehídos aromáticos y alifáticos (21 – 67 % de rendimiento y 39 – 67 % de exceso enantiomérico).

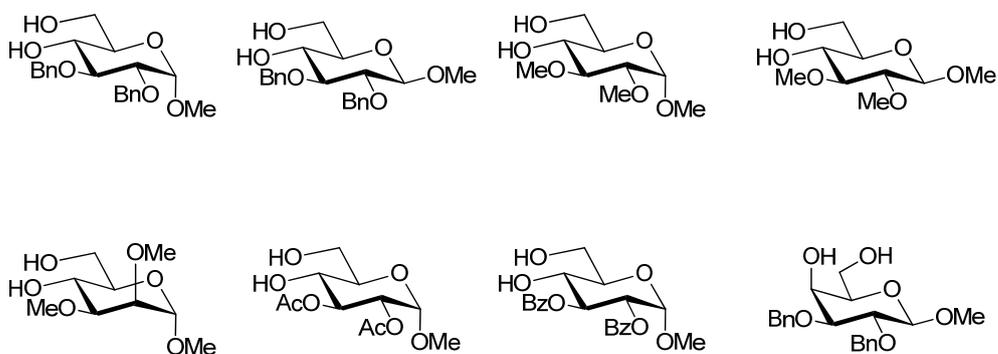


Figura 2.48

<sup>127</sup> K. Michigami, M. Hayashi, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 4221.

### **3.OBJETIVOS**



### 3. OBJETIVOS

Los antecedentes comentados anteriormente reflejan la importancia en el diseño y la síntesis de nuevos ligandos quirales y su posterior aplicación en la adición enantioselectiva de reactivos de dialquilzinc a aldehídos para la obtención de alcoholes secundarios ópticamente activos.

Existen diferentes metodologías para llevar a cabo la síntesis de ligandos quirales, entre ellas, la utilización de fuentes naturales quirales (*chiral pool*) es, quizás, la metodología más sencilla, pues se aprovecha la información quiral de la fuente natural para obtener el ligando quiral enantioméricamente puro.

Nuestro grupo de investigación tiene una amplia experiencia en la síntesis estereo-controlada de alcaloides naturales y no naturales, utilizando distintos carbohidratos como fuente natural de quiralidad.

En la presente Tesis Doctoral se pretende abordar la síntesis de ligandos quirales a partir de carbohidratos y su posterior evaluación en la adición enantioselectiva de dietilzinc a diferentes aldehídos. Por ello, nos hemos planteado los siguientes objetivos:

1. *Optimización de las condiciones de reacción en la adición enantioselectiva de Et<sub>2</sub>Zn a benzaldehído.*
2. *Síntesis y evaluación de ligandos quirales tipo diamina, basados en  $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo, en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos.*
3. *Síntesis de ligandos quirales tipo diol basados en  $\alpha$ - y  $\beta$ -D-glucopiranosido de metilo mediante procedimientos previamente descritos en bibliografía y su posterior evaluación en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos.*
4. *Síntesis de ligandos quirales tipo diol basados en  $\alpha$ - y  $\beta$ -D-galactopiranosido de metilo mediante procedimientos previamente descritos en bibliografía y estudio de su actividad catalítica en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos.*

5. *Síntesis y evaluación de ligandos quirales tipo diol, basados en D-fructosa, en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos.*
  
6. *Síntesis de ligandos quirales de tipo aminoalcohol, basados en D-fructosa, con estructura de  $\beta$ -D-fructopiranososa y estudio de su actividad catalítica en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos.*
  
7. *Síntesis de ligandos quirales de tipo aminoalcohol, basados en D-fructosa, con estructura de  $\alpha$ -L-sorbopiranososa y estudio de su actividad catalítica en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos.*

## **4.RESULTADOS Y DISCUSIÓN**



## 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La presente memoria de investigación tiene como objetivo primordial la síntesis de ligandos quirales a partir de carbohidratos que presenten como centros de coordinación átomos de *N/N*, *N/O* y *O/O* y su posterior evaluación catalítica en la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos.

### 4.1. SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LIGANDOS QUIRALES TIPO DIAMINA, BASADOS EN $\alpha$ -D-GLUCOPIRANÓSIDO DE METILO, EN LA REACCIÓN DE ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIETILZINC A BENZALDEHÍDO.

#### 4.1.1. Síntesis de ligandos quirales tipo diamina, basados en $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo.

Para abordar la síntesis de este tipo de ligandos, se han seguido diferentes estrategias sintéticas: *aminación reductora*, *alquilación de aminas con derivados halogenados de carbohidratos* y *alquilación de aminas con derivados tosilados de carbohidratos*. La metodología general consistió en utilizar  $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo como sustrato de partida, funcionalizar en posición 6, y posteriormente realizar el acoplamiento con la etilendiamina. En la Figura 4.1, se muestra la relación de los ligandos que se han sintetizado utilizando esta metodología.

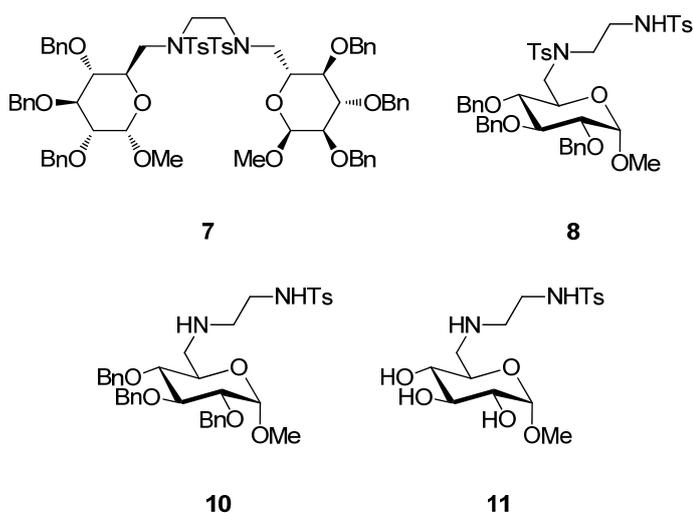
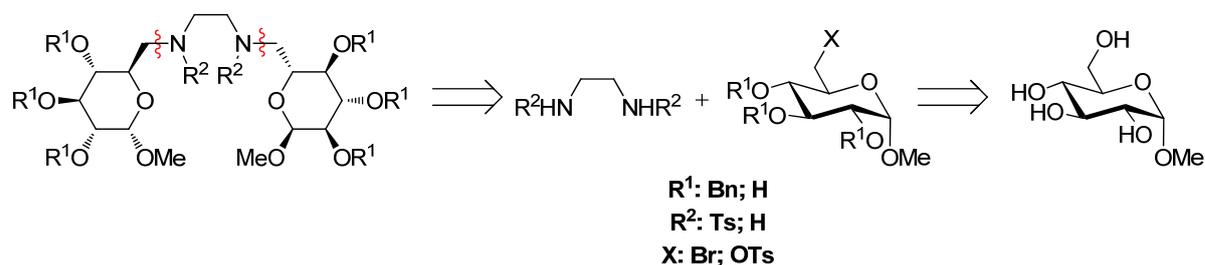


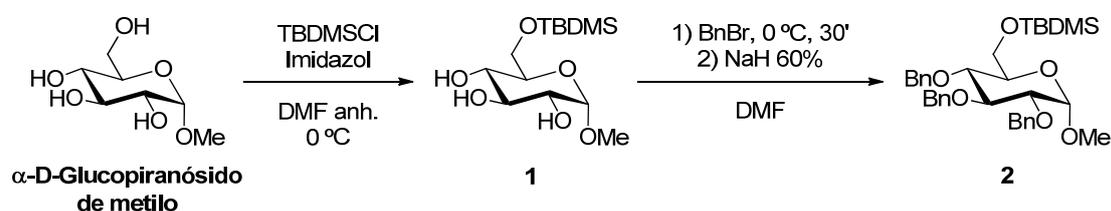
Figura 4.1

Como se puede ver en el análisis retrosintético en el Esquema 4.1, se ha llevado a cabo la síntesis de estos ligandos utilizando una metodología sencilla.



**Esquema 4.1. Análisis retrosintético de la síntesis de ligandos tipo diamina derivados de  $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo**

Para llevar a cabo la funcionalización en C-6 de  $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo, primero se procedió a proteger el alcohol primario con TBDMSCI en DMF con imidazol añadido como catalizador nucleofílico (el imidazol es más nucleofílico que la mayoría de alcoholes).<sup>128</sup> Bajo estas condiciones, los alcoholes primarios pueden ser sililados preferentemente sobre los secundarios. Posteriormente, se protegieron los alcoholes secundarios con BnBr.<sup>129</sup> La etapa de protección se consiguió por ionización previa del alcohol con NaH, seguida de S<sub>N</sub>2 del alcóxido generado sobre BnBr (Esquema 4.2).



**Esquema 4.2. Protección de los grupos hidroxilos**

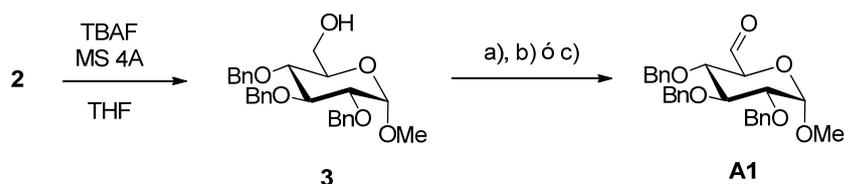
Con objeto de introducir el grupo amino en posición 6, se realizó la desprotección del hidroxilo primario,<sup>130</sup> para ello se utilizó TBAF en THF.

Una vez se desprotegió el alcohol primario, se obtuvo el compuesto **3** sobre el que se realizaron diferentes estrategias de oxidación para obtener el aldehído **A1** (Esquema 4.3).

<sup>128</sup> T. Halmos, R. Montserret, J. Filippi, K. Antonakis, *Carbohydrate Research*, **1987**, 170, 57.

<sup>129</sup> V. Belakhov, E. Dovgolevsky, E. Rabkin, S. Shulami, Y. Shoham, T. Baasov, *Carbohydr. Research* **2004**, 339, 385.

<sup>130</sup> Mohamed H. El-Badri, D. Willenbring, D. J. Tantillo, J. Gervay-Hague, *J. Org. Chem.* **2007**, 72(13), 4663

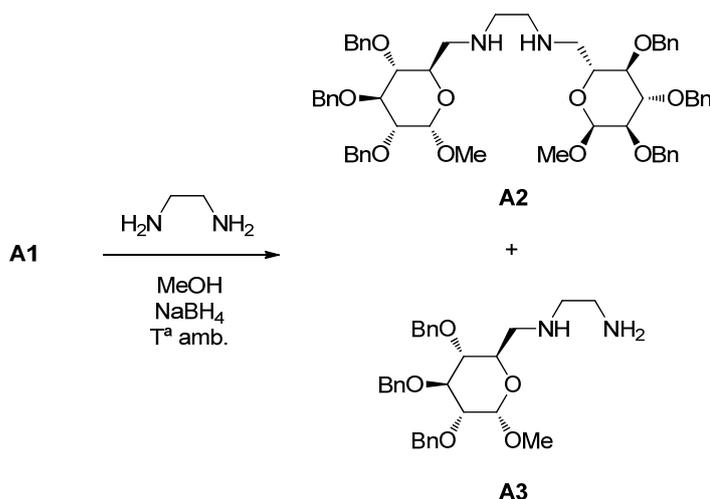


a) N-metilmorfolina-N-óxido, TPAP,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temperatura ambiente. b) Peryodinato de Dess-Martin al 15 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,  $0^\circ\text{C}$ . c) PCC,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ , temperatura ambiente.

Esquema 4.3. Desprotección y oxidación del hidroxilo primario en C-6

Se realizó una oxidación selectiva del hidroxilo primario hasta el correspondiente aldehído **A1** (Esquema 4.3). Empleando TPAP (actúa como oxidante) y N-metilmorfolina-N-óxido en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ,<sup>131</sup> se obtuvo el correspondiente aldehído **A1** con un bajo rendimiento (17 %). Con objeto de mejorar el rendimiento de la reacción de oxidación, se optó por cambiar de oxidante, utilizando peryodinato de Dess-Martin al 15 % en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a  $0^\circ\text{C}$  y bajo atmósfera de  $\text{Ar}$ ,<sup>132</sup> de esta manera el aldehído **A1** se obtuvo también con un rendimiento muy bajo (38 %). Al final se decidió llevar a cabo la oxidación utilizando PCC en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  a temperatura ambiente y en condiciones anhidras,<sup>133</sup> obteniendo el aldehído **A1** con mejores rendimientos con respecto los dos métodos anteriores (70 %).

A partir del derivado aldehídico de  $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo **A1** mediante reacción de *aminación reductora*, se intentó llevar a cabo la síntesis de los ligandos derivados de 1,2-etilendiamina, **A2** y **A3** (Esquema 4.4).



Esquema 4.4. Síntesis de los ligandos **A2** y **A3**

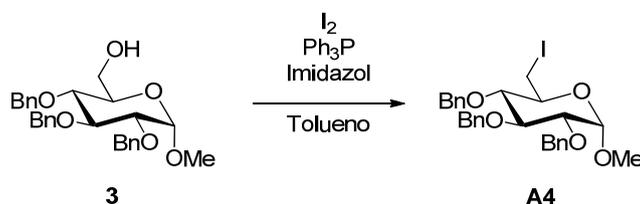
<sup>131</sup> Tesis Doctoral Francisco Franco Montalbán, "Síntesis enantioespecífica a partir de hexulosas, de alcaloides pirrolizidínicos relacionados con alexina, australina e hiacintacinas", Universidad de Granada, 2004

<sup>132</sup> Tesis Daniele Lo Re, "Síntesis de alcaloides glicomiméticos enantioméricamente puros a partir de carbohidratos", 2008.

<sup>133</sup> Khaled Q. Shawakfeh, Naim H. Al-Said, Eman K. Abboushi, *Tetrahedron*, 2010, 66, 1420

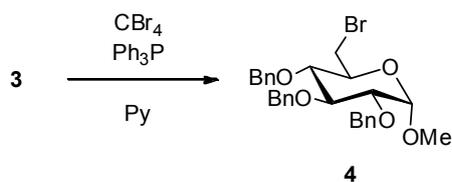
Mediante esta estrategia de síntesis se pudo comprobar por HPLC-MS que efectivamente se formaban los ligandos **A2** y **A3**, sin embargo, la separación y purificación de estos compuestos no pudo llevarse a cabo. En el espectro de HPLC-MS del crudo de reacción, aparecen los dos productos ionizados a distintos tiempos de retención y distinta intensidad de ionización, así, el ligando **A2** aparece a  $t_r = 11.41$  min. y el ligando **A3** aparece a  $t_r = 8.28$  min.

Debido a las dificultades encontradas con esta estrategia sintética, se optó por buscar otras opciones de funcionalización del C-6. Se llevó a cabo la halogenación de esta posición con iodo y con bromo. En primer lugar se buscó sustituir el grupo hidroxilo primario por un iodo, bajo las condiciones de Garegg,<sup>134</sup> haciendo reaccionar el compuesto **3** con imidazol,  $\text{Ph}_3\text{P}$  y  $\text{I}_2$  en tolueno<sup>135</sup> obteniendo un rendimiento muy bajo del compuesto **A4** (28 %).



Esquema 4.5. Síntesis derivado iodado **A4**

Utilizando la anterior ruta sintética, se llevó a cabo la bromación del mismo hidroxilo primario mediante reacción con  $\text{Ph}_3\text{P}$  y  $\text{CBr}_4$  a  $0^\circ\text{C}$  de una disolución del compuesto **3** en Py y posterior aumento de la temperatura a  $65^\circ\text{C}$  durante dos horas,<sup>136</sup> obteniendo el compuesto **4** con un buen rendimiento (74 %).



Esquema 4.6. Síntesis del derivado bromado **4**

Comparando los resultados obtenidos en sendas halogenaciones, se decantó por la bromación del C-6, ya que se consiguió la halogenación del compuesto **3** en menor tiempo y con mejores rendimientos.

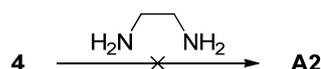
<sup>134</sup> a) P. J. Garegg, B. Samuelsson, *Chem. Commun.* **1979**, 978. b) P. J. Garegg, B. Samuelsson, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, **1980**, 2866. c) P. J. Garegg, *Pure Appl. Chem.* **1984**, 56, 845.

<sup>135</sup> C. Mukherjee, S. Ghosh, P. Nandi, P. C. Sen, A. K. Misra, *Eur. J. Med. Chem.* **2010**, 45, 6012

<sup>136</sup> S. Koto, A. Kusunoki, M. Hirooka, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, 73, 967.

Con el derivado bromado **4** se intentó llevar a cabo la alquilación de la 1,2-etilendiamina con el objeto de obtener los ligandos **A2** y **A3** anteriormente citados (Esquema 4.4).

En primer lugar se intentó el acoplamiento del derivado bromado **4** a 1,2-etilendiamina, con objeto de obtener el ligando **A2** mediante una reacción de sustitución, como se muestra en el Esquema 4.7.



Esquema 4.7. Síntesis ligando A2

Condiciones de Reacción <sup>137</sup>	Sustrato partida 4	Disolvente	Base	T <sup>a</sup> (° C)	Observaciones
A	2.3 eq	CH <sub>3</sub> CN	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.3 eq.)	Temperatura ambiente → 65 - 75	Se obtienen multitud de productos con Rf muy similar
B	2.5 eq	CH <sub>3</sub> CN	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.5 eq.)	MW a 100	Se obtienen multitud de productos con Rf muy similar
C	2.5 eq	DMF	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.5 eq.)	T. Amb. → 100	No hay reacción
D	2.5 eq	DMF	Cs <sub>2</sub> CO <sub>3</sub> (2.5 eq.)	100 en tubo cerrado	No hay reacción

Tabla 4.1. Condiciones de reacción

Sin embargo, después de estudiar diversas condiciones de reacción para llevar a cabo el acoplamiento, tal y como se muestra en el esquema 4.7, se observó en la reacción procesada multitud de productos (posiblemente etilendiamina mono-, bi-, tri- y tetra-sustituida y productos de eliminación) difícilmente aislables debido a la similitud en el factor de retención (Rf) de todos los productos.

Con objeto de obtener el ligando **A3**, se llevó a cabo la reacción de acoplamiento utilizando el derivado **4** y exceso de 1,2-etilendiamina en diferentes condiciones. Al igual que pasara con la síntesis del ligando **A2**, se generaron multitud de productos secundarios debido a la posibilidad de darse polialquilaciones y eliminaciones.

<sup>137</sup> V. A. Zapol'skii, R. Fischer, J. C. Namyslo, D. E. Kaufmann, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 4206.

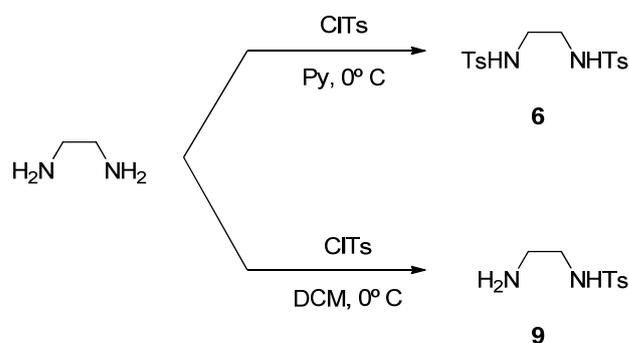


Condiciones de Reacción <sup>1</sup>	Disolvente	T <sup>a</sup> (° C)	Observaciones
A	CH <sub>3</sub> CN	65 - 75	Se obtienen multitud de productos secundarios con Rf muy similar
B	DIOXANO	80	No hay reacción
C	TOLUENO	100	No hay reacción
D	DMF	100	Se obtienen multitud de productos secundarios con Rf muy similar

1. 1 eq. de sustrato de partida (4), 2.5 eq. de base (Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) y exceso de etilendiamina.

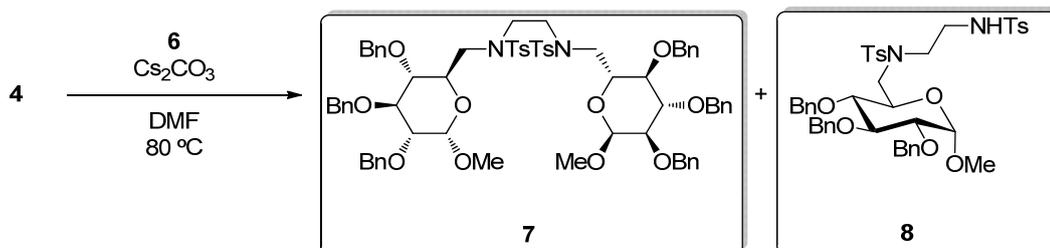
**Esquema 4.8. Síntesis del ligando A3 y condiciones de reacción.**

Se decidió funcionalizar la 1,2-etilendiamina con CITs, limitando así las posibilidades de alquilación con el derivado 4.



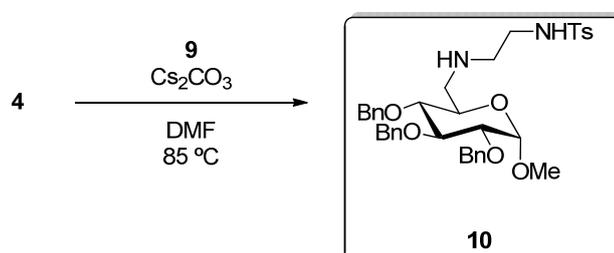
**Esquema 4.9. Síntesis de sulfonamidas 6 y 9**

La síntesis de los ligandos **7** y **8**, se llevó a cabo en una sola etapa de síntesis (Esquema **4.10**). Tras optimizar las condiciones de reacción, se realizó la alquilación de la bisulfonamida **6** con el derivado bromado **4** en DMF y a 80° C, utilizando Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base para neutralizar el ácido formado durante la alquilación. Tras procesar el crudo de reacción, y realizar una purificación sencilla por cromatografía en columna con sílica flash (CCF) se obtuvo en primer lugar el ligando **7** (71 % de rendimiento) y en segundo lugar se obtuvo el ligando **8** (17 % de rendimiento).



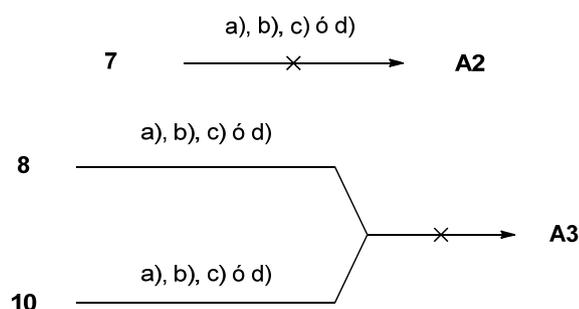
Esquema 4.10. Síntesis de los ligandos 7 y 8.

En unas condiciones de reacción similares a la anterior, la sulfonamida **9** se alquiló con el derivado bromado **4** obteniendo, en una reacción limpia sin productos secundarios, el ligando **10** en un excelente rendimiento (87 %) (Esquema 4.11).



Esquema 4.11. Síntesis del ligando 10.

Adicionalmente, se intentó desproteger los grupos amino de los ligandos sintetizados **7**, **8** y **10**, con el fin de obtener los ligandos **A2** y **A3**, sin embargo ninguna de las estrategias de desprotección utilizadas dio lugar a los compuestos **A2** y **A3** esperados (Esquema 4.12).

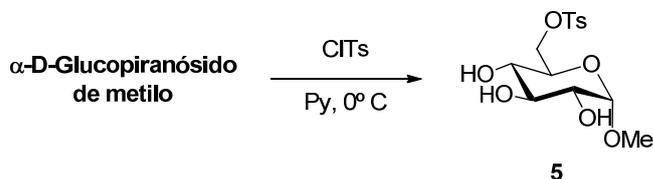


a)  $\text{NH}_3$  Liq,  $\text{Na}^\circ$ , éter seco,  $-78^\circ \text{C}$ . b)  $\text{Na}^\circ/\text{Naftaleno}$ ,  $-78^\circ \text{C}$ , THF.  
c)  $\text{Na}^\circ/\text{Naftaleno}$ ,  $-78^\circ \text{C}$ , THF seco. d)  $\text{Ti}(\text{O}^\circ\text{Pr})_4$ , Mg,  $\text{Me}_3\text{SiCl}$ , THF seco,  $50^\circ \text{C}$ .

Esquema 4.12. Estrategias para la desprotección de los grupos amino

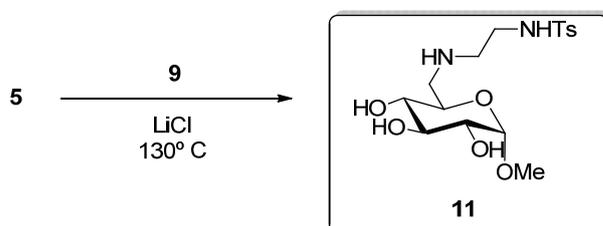
Con el objetivo de sintetizar ligandos derivados de 1,2-etilendiamina con los hidroxilos libres, se modificó la estrategia sintética para la funcionalización selectiva del sustrato de partida en posición 6. Dicha estrategia consistió en la tosilación selectiva del hidroxilo primario en C-6 adicionando CITs a una

disolución de  $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo en Py a 0° C, obteniendo **5** y convirtiendo de ese modo el grupo hidroxilo en C-6 en un buen grupo saliente (Esquema 4.13).



Esquema 4.13. Tosilación selectiva del hidroxilo primario

La síntesis del ligando **11** se llevó a cabo en ausencia de disolvente, haciendo reaccionar el derivado tosilado **5**, la sulfonamida **9** y LiCl, obteniéndose el ligando **11** con un rendimiento moderado (Esquema 4.14).

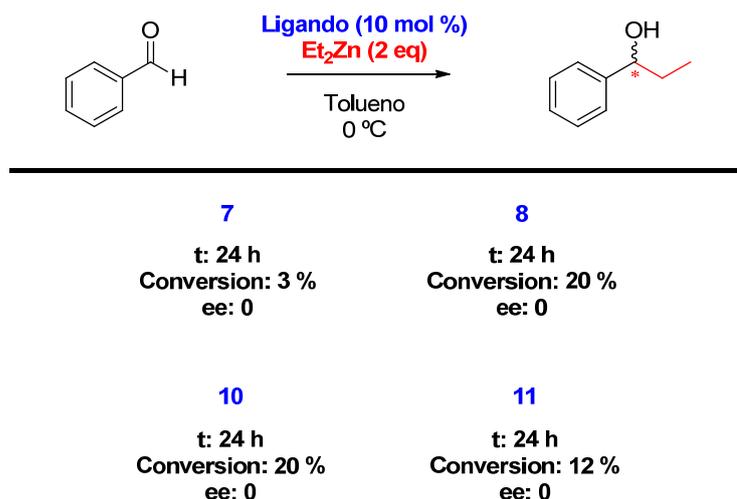


Esquema 4.14. Síntesis del ligando 11

#### 4.1.2. Evaluación de ligandos quirales tipo diamina, basados en $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo, en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.

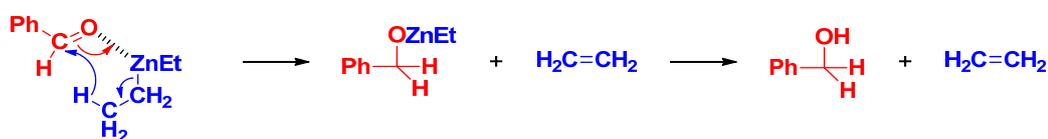
Sintetizados los ligandos quirales de tipo diamina, se procedió a su evaluación en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.

La actividad catalítica de los ligandos sintetizados se evaluó usando unas condiciones estándar en la reacción entre dietilzinc y benzaldehído, con una cantidad de ligando de 10 mol %,  $\text{Et}_2\text{Zn}$  1M en hexano (2 eq) y tolueno a 0° C en condiciones anhidras y bajo atmósfera de Ar. Tras 24 horas de reacción, se obtuvieron unos niveles de conversión excesivamente bajos y sin inducir asimetría alguna en la reacción (Esquema 4.15).



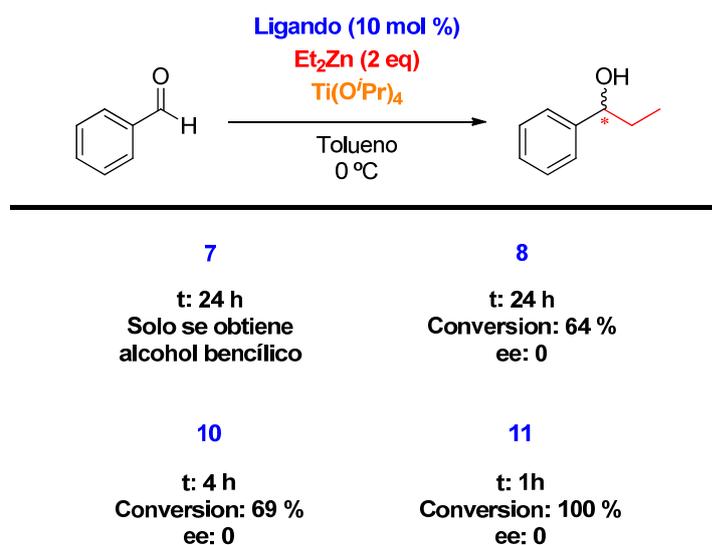
Esquema 4.15

Además se observó la presencia de una pequeña cantidad de alcohol bencílico como producto secundario resultante de la reducción del grupo carbonilo. La formación del alcohol bencílico se puede explicar mediante el mecanismo que se muestra en el Esquema 4.16, produciendo así una disminución de la selectividad en la conversión de benzaldehído a 1-fenil-1-propanol.



Esquema 4.16. Mecanismo de formación del alcohol bencílico

Posteriormente, se evaluó la actividad de los ligandos sintetizados en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído, en las mismas condiciones de reacción, en presencia de un exceso de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  (Esquema 4.17).



Esquema 4.17

Se observó, que con el ligando **7** sólo se conseguía el producto de reducción, el alcohol bencílico. Con el ligando **8**, tras 24 horas de reacción, se consiguió una moderada tasa de conversión (64 %) del correspondiente alcohol secundario racémico. Con los ligandos **10** y **11**, se consiguieron altas tasas de conversión (69 – 100 %) en tiempos cortos de reacción (1 – 4 horas), pero la enantioselectividad de la reacción fue nula, obteniéndose el compuesto racémico. El ligando **11**, insoluble en tolueno, se solubilizó al adicionar  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ .

Con estos resultados preliminares obtenidos tanto en ausencia como en presencia de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ , podríamos concluir que la falta de capacidad catalítica de los ligandos para inducir asimetría en la adición de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a benzaldehído, puede deberse a que los átomos de *N* que se coordinan a los centros metálicos están situados en centros no estereogénicos, lo que daría lugar a la formación de un complejo sin posibilidad de transferir su asimetría, dando lugar al producto racémico.

Además, la falta de capacidad catalítica del ligando **11** para inducir asimetría puede deberse también a la multitud de átomos de *O* y *N*, que dan multitud de opciones para coordinarse a los centros metálicos.

## 4.2. SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LIGANDOS QUIRALES TIPO DIOL, BASADOS EN $\alpha$ -, $\beta$ -D-GLUCOPIRANÓSIDO DE METILO y EN $\alpha$ , $\beta$ -D-GALACTOPIRANÓSIDO DE METILO, EN LA REACCIÓN DE ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIETILZINC A ALDEHÍDOS.

### 4.2.1. Síntesis de ligandos quirales tipo diol, basados en $\alpha$ -, $\beta$ -D-glucopiranosido de metilo y en $\alpha$ , $\beta$ -D-galactopiranosido de metilo

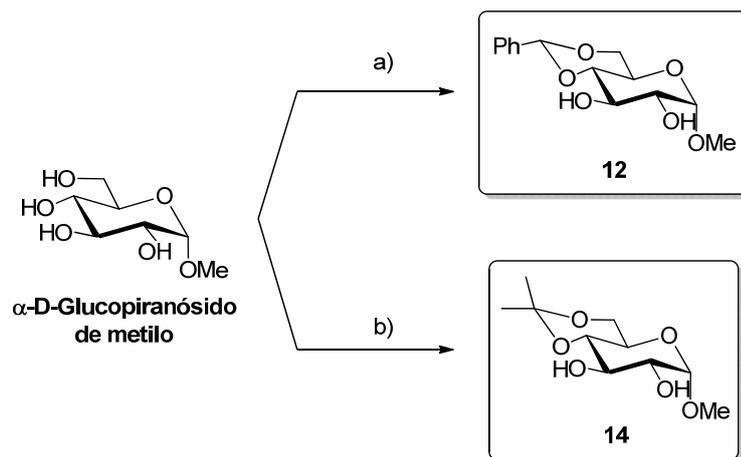
Debido a la necesidad de que los átomos de N y/o O formen parte de centros estereogénicos para inducir asimetría en la adición de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a benzaldehídos, nos propusimos preparar dioles quirales a partir de monosacáridos, tales como  $\alpha$ - y  $\beta$ -D-glucopiranosido de metilo y  $\alpha$ - y  $\beta$ -D-galactopiranosido de metilo, que son carbohidratos comercialmente disponibles y relativamente baratos.

Dado que los productos de partida seleccionados son compuestos tetrahidroxilados, decidimos proteger selectivamente dos de los grupos hidroxilo mediante la formación de isopropiliden y benciliden acetales, de manera que quedasen libres los hidroxilos en C-2 y C-3.

En nuestro caso, se prepararon estos ligandos de tipo diol, convirtiendo los productos de partida, en los correspondientes 4,6-bencilidén y 4,6-isopropilidén derivados de acuerdo con los procedimientos descritos previamente en bibliografía.<sup>138</sup>

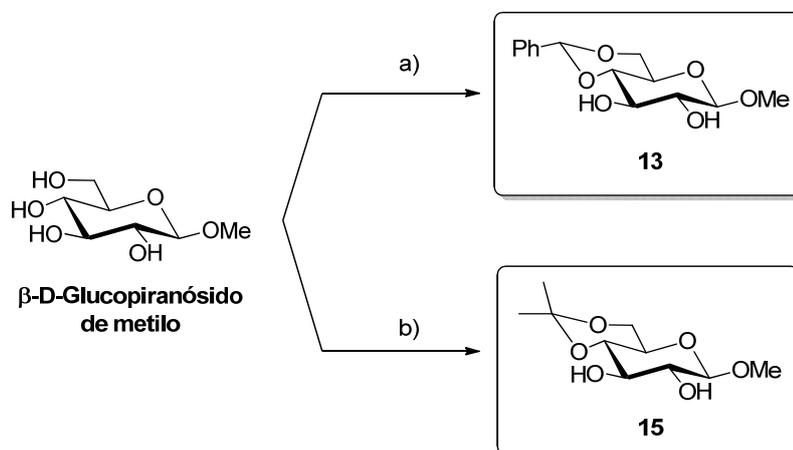
---

<sup>138</sup> a) J. Schneider, C. L. Yuan, H. M. Flowers, *Carbohydr. Res.*, **1974**, 36, 159. b) D. R. Bundle, *J. Chem. Soc.-Perkin Trans.* **1979**, 1, 2751. c) J.-L. Debost, J. Gelas, D. Horton, O. Mols, *Carbohydr. Res.* **1984**, 125, 329. d) G. Medgyes, G. Jerkovich, J. Kuszmann, P. Fügedi, *Carbohydr. Res.* **1989**, 186, 225. e) A. Roën, J. I. Padrón, J. T. Vázquez, *J. Org. Chem.*, **2003**, 68, 4615. f) A. V. Demchenko, P. Pomsuriyasak, C. De Meo, *J. Chem. Educ.*, **2006**, 83, 782. g) R. Panchadhayee, A. Kumar Misra, *J. Carbohydr. Chem.*, **2008**, 27, 148. h) R. Raju, B. F. Castillo, S. K. Richardson, M. Thakur, R. Severins, M. Kronenberg, A. R. Howell, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 4122. i) A. T. Khan, M. M. Khan, A. Adhikary, *Carbohydr. Res.*, **2011**, 346, 673.



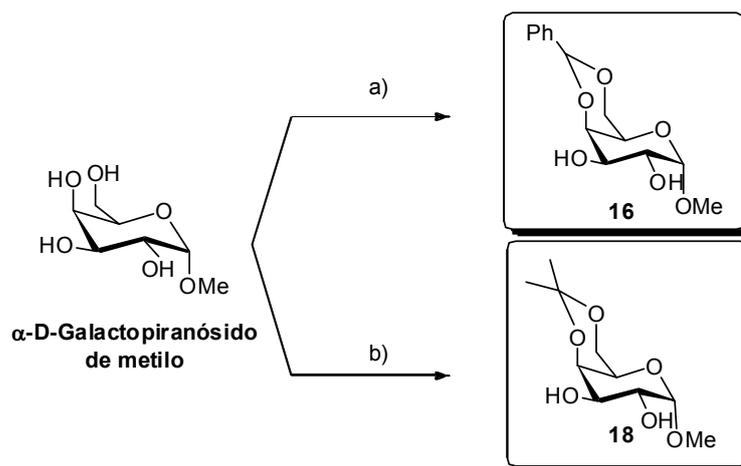
a) Benzaldehído dimetilacetal, ácido 10-canforsulfónico, MeCN anhidro, temperatura ambiente. b) Dimetoxipropano, p-TsOH, DMF, temperatura ambiente

**Esquema 4.18. Ligandos derivados de  $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo**



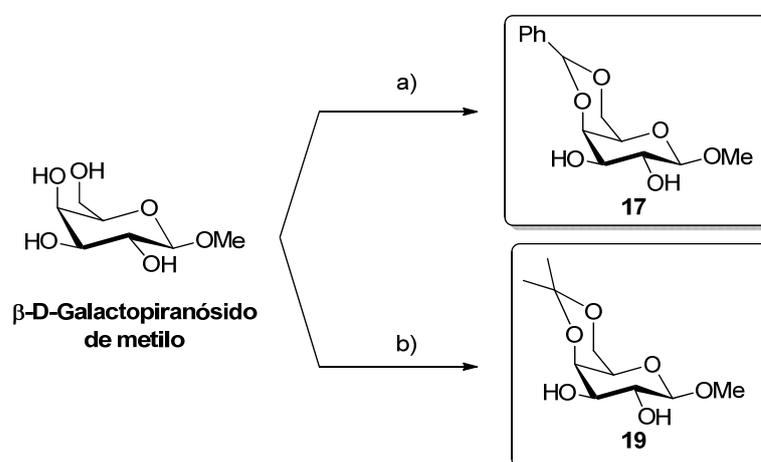
a) Benzaldehído dimetilacetal, ácido 10-canforsulfónico, MeCN anhidro, temperatura ambiente. b) Dimetoxipropano, p-TsOH, tamiz molecular activado de 4 Å, DMF anhidro, 0° C.

**Esquema 4.19. Síntesis de ligandos derivados de  $\beta$ -D-glucopiranosido de metilo**



a) Benzaldehído dimetilacetal, ácido 10-canforsulfónico, MeCN anhidro, temperatura ambiente. b) Dimetoxipropeno, p-TsOH, tamiz molecular activado de 4 Å, DMF anhidro, 0° C.

Esquema 4.20. Síntesis de ligandos derivados de  $\alpha$ -D-galactopiranosido de metilo



a) Benzaldehído dimetilacetal, ácido 10-canforsulfónico, MeCN anhidro, temperatura ambiente. b) Dimetoxipropeno, p-TsOH, tamiz molecular activado de 4 Å, DMF anhidro, 0° C.

Esquema 4.21. Síntesis de ligandos derivados de  $\beta$ -D-galactopiranosido de metilo

De ese modo, siguiendo los métodos descritos previamente en bibliografía para la síntesis de 4,6-bencilidén- y 4,6-isopropilidén derivados de  $\alpha$ -,  $\beta$ -D-glucopiranosido de metilo y  $\alpha$ -,  $\beta$ -D-galactopiranosido de metilo, se obtuvieron de manera sencilla ocho ligandos tipo diol derivados de carbohidratos cuyas características físicas y espectroscópicas son idénticas a las descritas en bibliografía. Manteniendo la configuración de los hidroxilos en posición C-2 y C-3, se estudió qué efecto catalítico tiene, en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído, la configuración del carbono anomérico, la configuración de C-4 y el tamaño y tipo de los acetónidos formados entre C-4 y C-6.

#### 4.2.2. Optimización de las condiciones en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.

Los ligandos de tipo aminoalcohol derivados de  $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo, descritos por Bauer y col. (Figura 2.42) y Davis y col. (Figura 2.44) como ya se comentó en el apartado de antecedentes, proporcionaron altos rendimientos y enantioselectividades en la adición asimétrica de dietilzinc a aldehídos.

Así, debido a que el ligando **12** tiene una estructura similar a estos ligandos, llevamos a cabo con **12** un proceso de optimización de las condiciones de reacción, modificando parámetros tales como el disolvente, la temperatura, la concentración de ligando, la cantidad de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  y la cantidad de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ .

Las reacciones se llevaron a cabo siguiendo el siguiente procedimiento general: en un matraz Schlenk equipado con un agitador magnético, (condiciones anhidras y bajo atmósfera de argón), se adicionó el ligando **12**, seguido del codisolvente, y  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ , y se mantuvo en agitación y a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo, se enfrió a 0 °C y se adicionó  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (1M en hexano). La reacción adquirió un color amarillo-naranja y se dejó agitando durante otros 30 minutos. Transcurrido ese tiempo, se apreció un cambio de color a verde oscuro, tras lo cual se adicionó el benzaldehído y se mantuvo la agitación a 0 °C realizándose el seguimiento de la reacción mediante Cromatografía de Gases.

Tal y como comentáramos en el apartado de antecedentes, en principio, los ligandos de tipo diol necesitan  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  para catalizar la adición enantioselectiva de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a benzaldehído. Se empezó el proceso de optimización de las condiciones modificando el disolvente y empleando 0.2 equivalentes de ligando **12**, 1.4 equivalentes de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  y 3 equivalentes de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (1M en hexano), variando el disolvente.

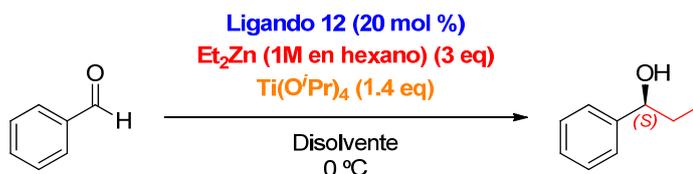
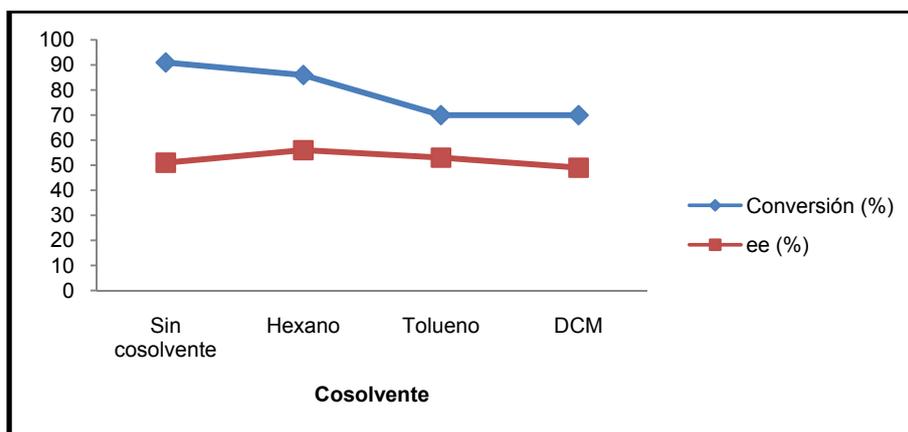


Tabla 4.2. Adición de dietilzinc a benzaldehído catalizada por el ligando 12 con diferentes disolventes<sup>a</sup>

Entrada	Cosolvente (0.25 mL)	[PhCHO] (M)	Conversión (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>	Configuración <sup>c</sup>
1	Sin cosolvente*	0.33	91	51	(S)
2	<b>Hexano</b>	<b>0.25</b>	<b>86</b>	<b>56</b>	<b>(S)</b>
3	Tolueno	0.25	70	53	(S)
4	DCM	0.25	70	49	(S)

<sup>a</sup> 0.2 equivalentes de ligando 12, 1.4 equivalentes de Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> y 3 equivalentes de Et<sub>2</sub>Zn (1M en hexano) a 0 °C. <sup>b</sup> Determinado por CG utilizando una columna Supelco α-DEX 325, Flujo de Helio: 0.8 mL/min, Temperatura: isoterma a 110 °C. <sup>c</sup> Configuración absoluta asignada por comparación del poder rotatorio del producto purificado con los datos descritos en la bibliografía.\* En este caso, la reacción se lleva a cabo en hexano ya que el Et<sub>2</sub>Zn comercial que se utiliza es una solución 1 M en hexano.



De los datos experimentales obtenidos podemos observar que apenas se apreció una diferencia significativa en la enantioselectividad obtenida usando hexano o tolueno como disolvente tras dos horas de reacción. Sin embargo, si observamos una mejor tasa de conversión y una mejor enantioselectividad utilizando hexano como disolvente (Tabla 4.2 entradas 1 y 2). Denotar que a mayor concentración de benzaldehído (Tabla 4.2 entrada 1) mayor conversión, aunque disminuye ligeramente el exceso enantiomérico si se compara con una concentración más baja de benzaldehído (Tabla 4.2 entrada 2) usando hexano. Es destacable el hecho de que se apreció una disminución de la enantioselectividad a medida que aumenta la polaridad de los disolventes utilizados. A la vista de estos resultados podemos establecer el hexano como el disolvente más adecuado para llevar a cabo la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.

A continuación, se estudió la influencia de la temperatura utilizando hexano como disolvente. Generalmente, la enantioselectividad más elevada en las adiciones de diorganozinc se alcanza a una determinada temperatura, denominada temperatura de inversión.<sup>139</sup>

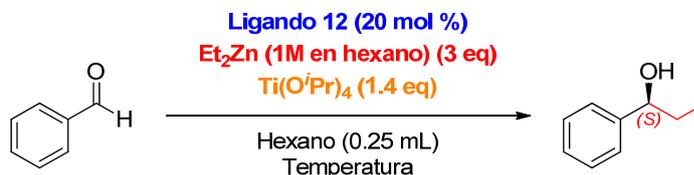
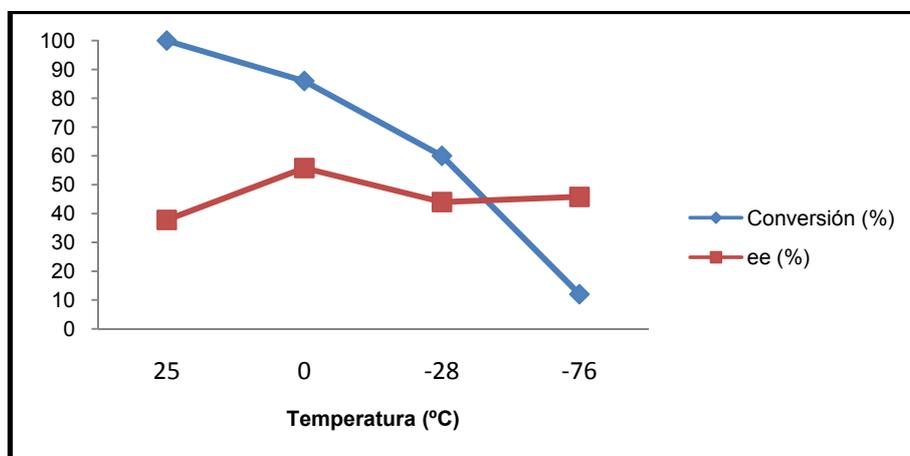


Tabla 4.3. Adición de dietilzinc a benzaldehído catalizada por el ligando 12 a diferentes temperaturas.<sup>a</sup>

T (°C)	Conversión (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>	Configuración <sup>c</sup>
25	100	38	(S)
<b>0</b>	<b>86</b>	<b>56</b>	<b>(S)</b>
-28 <sup>d</sup>	60	44	(S)
-76 <sup>d</sup>	12	46	(S)

<sup>a</sup> 0.2 equivalentes de ligando 12, 1.4 equivalentes de Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> y 3 equivalentes de Et<sub>2</sub>Zn (1M en hexano) en hexano. <sup>b</sup> Determinado por CG utilizando una columna Supelco α-DEX 325, Flujo de Helio: 0.8 mL/min, Temperatura: isoterma a 110 °C. <sup>c</sup> Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía. <sup>d</sup> Datos experimentales obtenidos tras 24 h de reacción (12 horas a -76 °C ó -28 °C y en las siguientes 12 horas se deja alcanzar la temperatura ambiente).



Observamos que se alcanzó la temperatura de inversión a 0 °C, al disminuir la temperatura de 25 °C a 0 °C, se obtuvo la máxima enantioselectividad (56 % ee). A temperaturas más bajas, además de necesitar tiempos más largos de reacción, disminuyó la tasa de conversión y la enantioselectividad se mantuvo en unos valores moderados (40-60 % ee). Al disminuir la temperatura a -28 °C, tras 24 horas de reacción (12 horas a -28 °C y en las siguientes 12 horas se deja alcanzar la temperatura ambiente) la tasa de

<sup>139</sup> H. Zhang, K. S. Chan, *J. Chem. Soc. Perkin 1*, **1999**, 381.

conversión conseguida fue de 60 %, con una baja enantioselectividad (44 % ee). Al disminuir aún más la temperatura a  $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$ , aunque parece mantenerse constante el nivel de enantioselectividad, después de 24 horas (12 horas a  $-76\text{ }^{\circ}\text{C}$  y en las siguientes 12 horas se deja alcanzar la temperatura ambiente) y se consiguió una baja tasa de conversión (12 %).

Esta influencia de la temperatura puede deberse a la existencia de varios mecanismos de reacción que compiten entre sí y que implican la existencia de distintas especies de zinc y titanio catalíticamente activas.

De acuerdo con los datos experimentales obtenidos, la temperatura efectiva para llevar a cabo la adición enantioselectiva de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a benzaldehído con el ligando **12** es de  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$  en hexano.

Establecidos la temperatura óptima y el mejor disolvente para llevar a cabo la reacción de adición enantioselectiva de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a benzaldehído, se estudió el efecto de la cantidad de ligando (mol %) sobre la conversión y la enantioselectividad de la reacción.

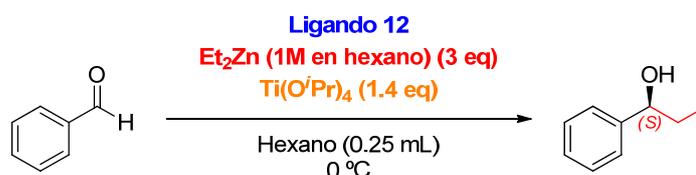
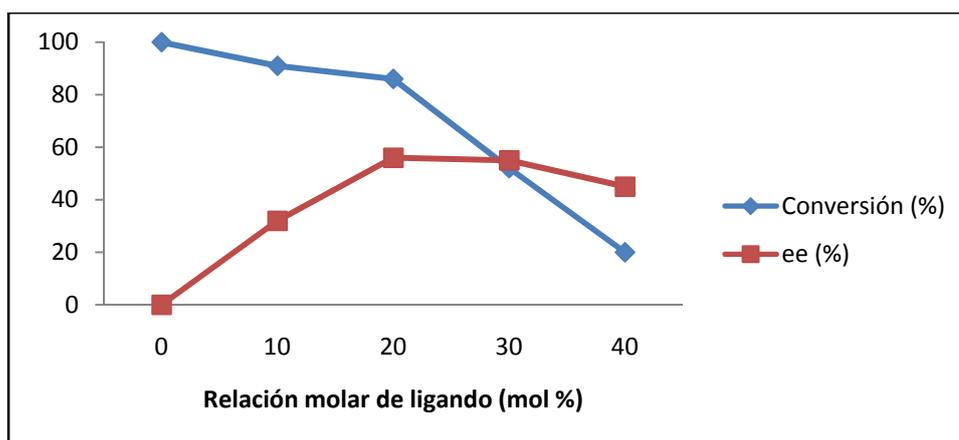


Tabla 4.4. Adición de dietilzinc a benzaldehído catalizada por diferentes relaciones molares de ligando **12**.<sup>a</sup>

Ligando (mol %)	Conversión (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>	Configuración <sup>c</sup>
0	100	0	-
10	91	32	(S)
<b>20</b>	<b>86</b>	<b>56</b>	<b>(S)</b>
30	52	55	(S)
40	20	45	(S)

<sup>a</sup> 1.4 equivalentes de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  y 3 equivalentes de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (1M en hexano) en hexano a  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ . <sup>b</sup> Determinado por CG utilizando una columna Supelco  $\alpha$ -DEX 325, Flujo de Helio: 0.8 mL/min, Temperatura: isoterma a  $110\text{ }^{\circ}\text{C}$ . <sup>c</sup> Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.



Se llevó a cabo la adición enantioselectiva utilizando distintas cantidades molares de ligando, observándose una disminución de la conversión casi lineal a medida que se aumenta la proporción de 20 a 40 mol %. Utilizando 10 mol % de ligando se consiguió un 91 % de conversión después de 3 horas de reacción aunque se obtuvieron bajos niveles de enantioselectividad. La mejor relación conversión/ee se consiguió utilizando una cantidad de ligando de 20 mol%, con un 86 % de conversión y 56 % de ee, en el mismo tiempo de reacción. Sin embargo, al utilizar mayores cargas de ligando, se obtuvieron menores tasas de conversión.

Hay que destacar que en ausencia de ligando, el  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  parece activar el  $\text{Et}_2\text{Zn}$  formando una especie catalítica capaz de llevar a cabo la reacción de adición a benzaldehído sin inducir asimetría, obteniéndose el correspondiente alcohol secundario racémico. Este dato experimental demuestra la necesidad de utilizar un ligando quiral para inducir asimetría en este tipo de reacciones de adición.

Por otra parte, la enantioselectividad aumentó considerablemente a medida que aumentó la carga de ligando de 10 a 20 mol %, manteniéndose casi constante cuando se aumentó la carga de ligando de 20 a 30 mol %. Sin embargo, se apreció una ligera disminución de la enantioselectividad al aumentar la carga de ligando a 40 mol %.

Estos datos experimentales indican que la cantidad de ligando efectiva para llevar a cabo la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído en hexano a 0 °C es de 20 mol %.

Establecidos el disolvente, la temperatura y la proporción de ligando, se estudió la influencia de  $Ti(O^iPr)_4$  en el rendimiento y enantioselectividad en la reacción de adición de  $Et_2Zn$  a benzaldehído utilizando el ligando **12**.

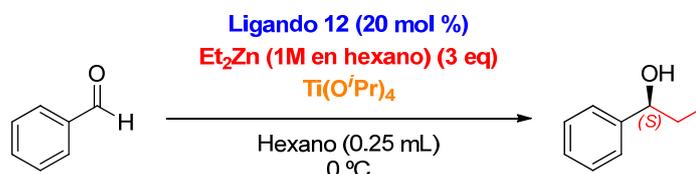
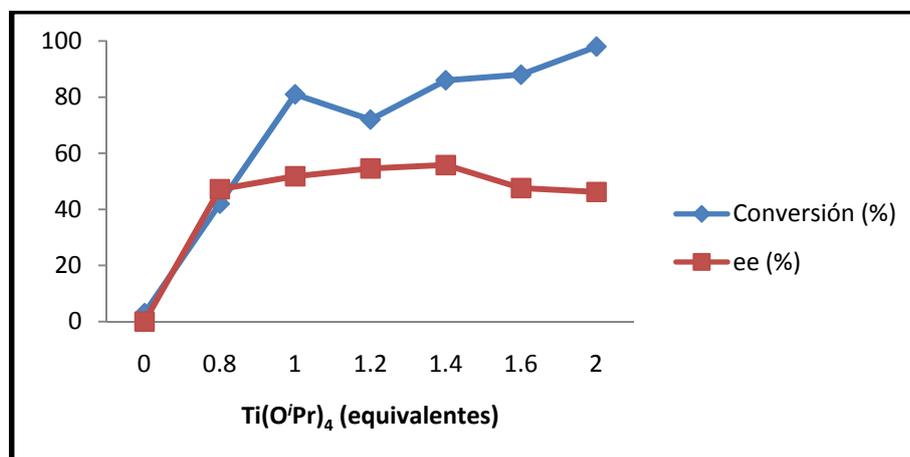


Tabla 4.5. Adición de dietilzinc a benzaldehído catalizada por el ligando **12** con diferentes cantidades de  $Ti(O^iPr)_4$ .

$Ti(O^iPr)_4$ (eq)	Conversión (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>a</sup>	Configuración <sup>b</sup>
0	3 <sup>c</sup>	0	(S)
0.8	42	47	(S)
1	81	52	(S)
1.2	72	55	(S)
<b>1.4</b>	<b>86</b>	<b>56</b>	<b>(S)</b>
1.6	88	48	(S)
2	98	46	(S)

<sup>a</sup> 0.2 equivalentes de ligando **12**, 3 equivalentes de  $Et_2Zn$  (1M en hexano) en hexano a 0 °C <sup>b</sup> Determinado por CG utilizando una columna Supelco  $\alpha$ -DEX 325, Flujo de Helio: 0.8 mL/min, Temperatura: isoterma a 110 °C. <sup>c</sup> Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.



Se observó que era necesaria la presencia de  $Ti(O^iPr)_4$  para que el ligando **12** fuese capaz de catalizar la reacción, ya que en ausencia de  $Ti(O^iPr)_4$  no tuvo lugar la reacción de adición enantioselectiva de  $Et_2Zn$  a benzaldehído, indicando que el ligando **12** no es catalizador por sí mismo. Al ir aumentando la cantidad de  $Ti(O^iPr)_4$  llegó a darse casi por completo la conversión de benzaldehído a 1-fenil-1-propanol con 2 equivalentes de  $Ti(O^iPr)_4$ . De igual modo, la enantioselectividad de la reacción aumentó a medida que se aumenta

la cantidad de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ , hasta llegar a un límite a partir del cual empezó a disminuir. La máxima enantioselectividad se consiguió al adicionar 1.4 equivalentes de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ . La mejor relación conversión/ee se consiguió utilizando 1.4 equivalentes de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ , en tan solo 3 horas de reacción, consiguiéndose 86 % de conversión y 56 % de ee.

Por último, estudiamos el efecto de la cantidad de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  en el rendimiento y enantioselectividad en la reacción de adición de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a benzaldehído utilizando los parámetros óptimos de temperatura, disolvente, cantidad de ligando y cantidad de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ .

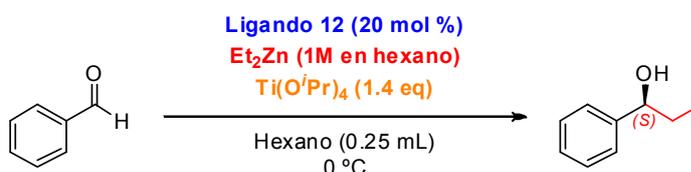
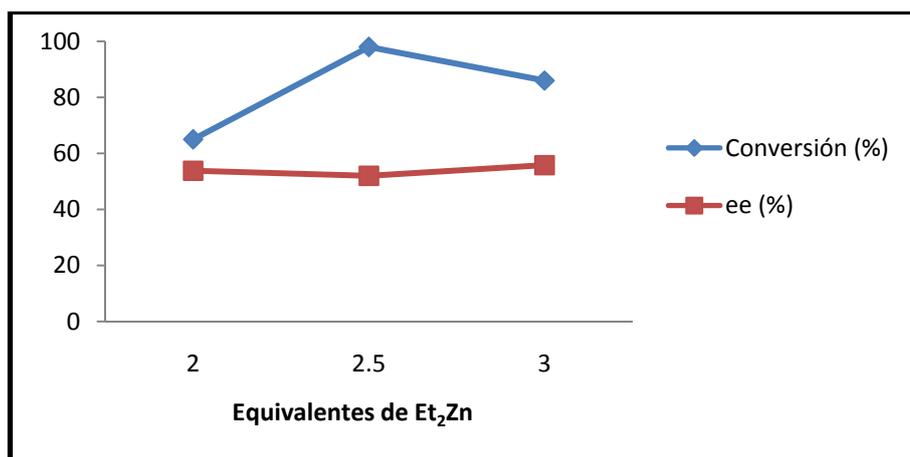


Tabla 4.6. Adición de dietilzinc a benzaldehído catalizada por el ligando 12 con diferentes cantidades de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ .

$\text{Et}_2\text{Zn}$ (eq)	Conversión (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>	Configuración <sup>c</sup>
2	65	54	(S)
2.5	98	52	(S)
<b>3</b>	<b>86</b>	<b>56</b>	<b>(S)</b>

<sup>a</sup> 0.2 equivalentes de ligando 12, 1.4 equivalentes de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  en hexano a 0 °C. <sup>b</sup> Determinado por CG utilizando una columna Supelco  $\alpha$ -DEX 325, Flujo de Helio: 0.8 mL/min, Temperatura: isoterma a 110 °C. <sup>c</sup> Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.



Observamos como la enantioselectividad prácticamente se mantuvo constante al incrementar la cantidad de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  utilizada en la reacción, obteniéndose el mayor exceso enantiomérico con 3 eq de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ . La mejor tasa de conversión se obtuvo cuando utilizamos 2.5 eq de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , sin embargo, el

exceso enantiomérico obtenido es ligeramente menor que el obtenido utilizando 3 eq de Et<sub>2</sub>Zn, por lo que sacrificando ligeramente la tasa de conversión, decidimos utilizar esta cantidad de Et<sub>2</sub>Zn en las condiciones óptimas de reacción con el ligando **12**.

Debido a que el objetivo de esta tesis es obtener ligandos que induzcan excesos enantioméricos elevados, se han escogido las siguientes condiciones para realizar la adición enantioselectiva de Et<sub>2</sub>Zn a benzaldehído con el ligando **12**, y por su similitud estructural y funcional, con los ligandos **13** – **19**, se han establecido los siguientes parámetros para llevar a cabo de forma efectiva la reacción de adición: 20 mol % de ligando, 1.4 eq de Ti(OiPr)<sub>4</sub> y 3 eq de Et<sub>2</sub>Zn, en 0.25 mL de hexano a 0 °C.

#### 4.2.3. Evaluación de ligandos quirales tipo diol, basados en α-, β-D-glucopiranosido de metilo y en α, β-D-galactopiranosido de metilo, en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.

En este apartado se analizará la capacidad de los ligandos quirales sintetizados, **12** – **19**, para inducir la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído. Los resultados se muestran en la Tabla 4.7.

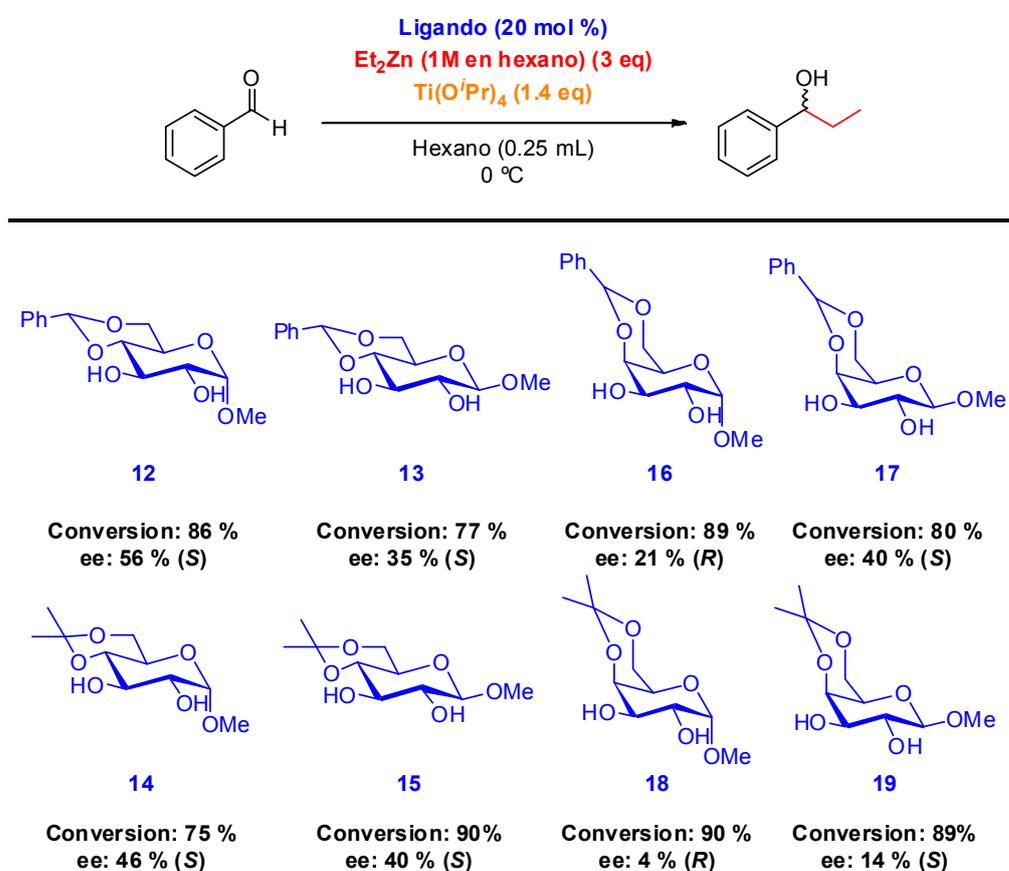
Las reacciones se llevaron a cabo en un matraz Schlenk equipado con un agitador magnético, (condiciones anhidras y bajo atmósfera de Argon), se adicionó el ligando (20 mol %), seguidamente se adicionó 0.25 mL de hexano, y Ti(OiPr)<sub>4</sub> (1.4 eq). Se mantuvo la mezcla en agitación y a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo, se enfrió a 0 °C y se adicionó Et<sub>2</sub>Zn 1M en hexano (3 eq). La reacción adquirió un color amarillo-naranja y se dejó agitando durante otros 30 minutos. Transcurrido ese tiempo, se apreció un cambio de color a verde oscuro, tras lo cual se inyectó el benzaldehído (1 eq) y se mantuvo la agitación a 0 °C durante 3 horas, realizándose el seguimiento de la reacción mediante Cromatografía de Gases.

Tabla 4.7. Evaluación de la actividad catalítica de los ligandos quirales tipo diol, basados en α-, β-D-glucopiranosido de metilo y en α, β-D-galactopiranosido de metilo, en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.<sup>a</sup>

Ligando	Conversión (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>	Configuración <sup>c</sup>
<b>12</b>	<b>86</b>	<b>56</b>	<b>(S)</b>
13	77	35	(S)

Ligando	Conversión (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>	Configuración <sup>c</sup>
14	75	46	(S)
15	90	40	(S)
16	89	21	(R)
17	80	40	(S)
18	90	4	(R)
19	89	14	(S)

<sup>a</sup> Condiciones de reacción: 20 mol % de ligando, 1.4 eq de Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> y 3 eq de Et<sub>2</sub>Zn, en 0.25 mL de hexano a 0 °C. <sup>b</sup> Determinado por CG utilizando una columna Supelco α-DEX 325, Flujo de Helio: 0.8 mL/min, Temperatura: isoterma a 110 °C. <sup>c</sup> Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.



Como se puede observar de los datos experimentales, en tan solo 3 horas de reacción se consiguieron tasas de conversión altas (75 – 90 %) y enantioselectividades de bajas a moderadas (4 – 56 % ee).

De la serie de ligandos evaluados, fue con el ligando **12**, 4,6-O-bencilidén-α-D-glucopiranosido de metilo, con el que se obtuvo mayor enantioselectividad, 56 % ee del enantiómero (S), y con una tasa de conversión del 86 %.

Comparando los resultados obtenidos del ligando **12**, que tiene los hidroxilos pertenecientes a C-4 y C-6 protegidos con bencilidén acetal, con el ligando **14**, que los tiene protegidos con isopropilidén acetal, observamos una disminución tanto de la conversión (75 %) como de la enantioselectividad (46 % ee). Esta disminución puede deberse a que la enantioselectividad esté condicionada por impedimentos estéricos, de manera que los ligandos con mayor actividad catalítica van a ser aquellos que posean grupos más voluminosos. Justo lo contrario mostró el estudio realizado por You y col.,<sup>140</sup> en el que utilizaron 1,2:5,6-di-O-bencilidén y 1,2:5,6-di-O-isopropilidén derivados de D-manitol, en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído, y el derivado con el acetónido de menor tamaño fue el que indujo un mayor nivel de enantioselectividad.

De los ligandos derivados de glucopiranosido de metilo, **12** - **15**, los ligandos que poseen el sustituyente del carbono anomérico en posición  $\beta$ , **13** y **15**, mostraron una menor actividad catalítica asimétrica, dieron lugar a altas tasas de conversión, e indujeron bajas enantioselectividades (35 – 40 % ee, respectivamente). Por otro lado, los ligandos que poseen el sustituyente del carbono anomérico en posición  $\alpha$ , **12** y **14**, dieron lugar también a altas tasas de conversión, y mostraron un ligero aumento en la enantioselectividad (56 – 46 % ee, respectivamente) con respecto a los  $\beta$ -derivados.

Estos datos experimentales parecen indicar, tal y como describieran Davis y col.,<sup>141</sup> que el anómero utilizado es otro factor a tener en cuenta en la actividad catalítica de los ligandos derivados de D-glucopiranososa.

Con respecto a los derivados de galactopiranosido de metilo, es de destacar que con todos ellos se consiguieron buenas conversiones. En cuanto a la inducción asimétrica, los benciliden derivados produjeron mejores excesos enantioméricos que los isopropiliden derivados, aunque en ambos casos se obtuvieron peores resultados que cuando se utilizó el derivado de la glucosa correspondiente.

Es de destacar que los dos derivados del  $\alpha$ -galactopiranosido de metilo, **16** y **18**, inducen al enantiómero *R* como mayoritario.

---

<sup>140</sup> Ver referencia 116, Pág. 71.

<sup>141</sup> Ver referencia 122, Pág. 75.

De los datos experimentales, podemos destacar que tanto la estereoquímica de los carbonos anomérico y C-4, como los grupos acetales empleados, tienen un papel importante en el control estereoquímico de los productos de adición obtenidos.

Teniendo en cuenta el mecanismo de la adición de dialquilzinc a aldehídos en presencia de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  representado en el Esquema 2.4,<sup>142</sup> parece plausible explicar el control estereoquímico de la reacción mediante un estado de transición bimetálico conteniendo dos átomos de titanio, como se muestra en la Figura 4.2 y Figura 4.3.

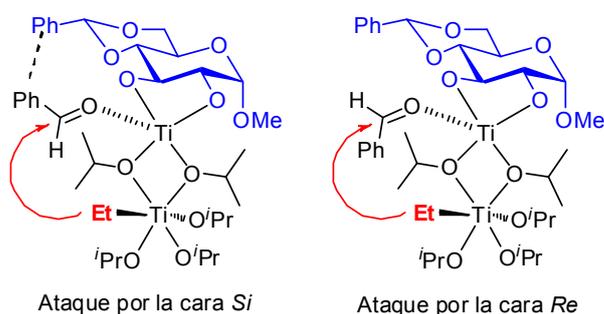


Figura 4.2. Estados de transición bimetálicos postulados para el Ligando 12

Como se puede observar en los estados de transición propuestos para el ligando 12 en la Figura 4.2, el ataque por la cara *Si*, *a priori*, podría estar favorecido por  $\pi$ -stacking entre el grupo fenilo del aldehído y del grupo bencilidén del ligando. Además, atendiendo a los resultados obtenidos, parece factible pensar que la enantioselectividad en la reacción de adición, va a depender también de los efectos estéricos entre el grupo fenilo del grupo bencilidén y el grupo fenilo o el hidrógeno del aldehído. De manera que se ve favorecido el ataque por la cara *Si*, debido posiblemente a un menor impedimento estérico entre el hidrógeno del benzaldehído y el grupo isopropóxido del titanio, obteniéndose mayoritariamente el enantiómero S.

<sup>142</sup> Los complejos bimetálicos que se postulan en la presente Tesis Doctoral, tanto para ligandos de tipo diol como para ligandos de tipo aminoalcohol, se basan en complejos diméricos previamente postulados en la literatura. a) H. U. Blaser, *Chem. Rev.* **1992**, 92, 935. b) Ver referencia 53b), Pág 31. c) Ver referencia 33b), Pág. 19. d) Ver referencia 33c), Pág. 19.

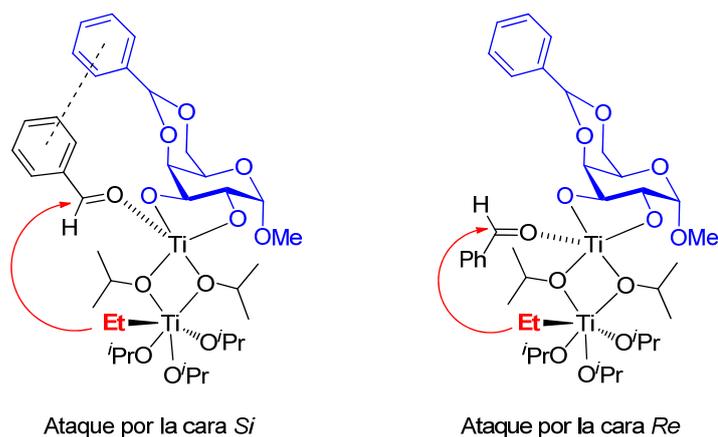


Figura 4.3. Estados de transición bimetalíticos postulados para el Ligando 16

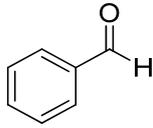
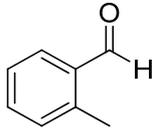
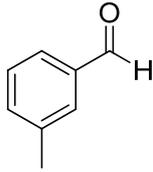
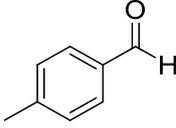
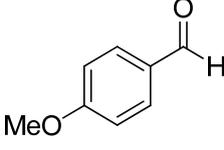
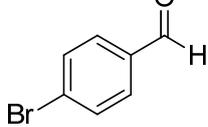
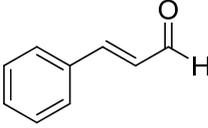
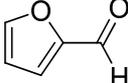
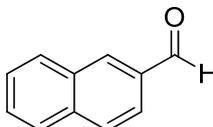
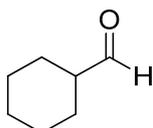
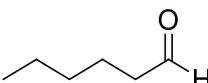
Como se puede observar en los estados de transición propuestos para el ligando **16** en la Figura 4.3, *a priori*, parece estar favorecido tanto el ataque por la cara *Si* como el ataque por la cara *Re*. No obstante, para que tenga lugar el ataque por la cara *Si*, el grupo fenilo del aldehído se situaría próximo al grupo bencilidén del ligando, de manera que se estabilizaría el complejo por  $\pi$ -stacking, alejando el carbono carbonílico del grupo Et y dificultando así la reacción de adición. De este modo, por proximidad del carbono carbonílico al centro catalítico activo, parece estar más favorecido el ataque por la cara *Re*. Esta suposición concuerda con los datos experimentales obtenidos con el ligando **16** con el que se obtiene mayoritariamente el enantiómero *R*.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se eligió el ligando **12** como el más adecuado para llevar a cabo el estudio del alcance y limitaciones del uso de este tipo de ligandos en la adición enantioselectiva de dietilzinc a distintos aldehídos en presencia de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ .

#### 4.2.4. Alcance y limitaciones de la reacción.

Una vez estudiada la capacidad catalítica de los ligandos quirales sintetizados, **12** – **19**, se escogió el ligando **12** para realizar la adición enantioselectiva de dietilzinc sobre una serie de aldehídos, aromáticos,  $\alpha,\beta$ -insaturados y alifáticos cíclicos y lineales, obteniéndose, en las condiciones de reacción previamente optimizadas, los correspondientes alcoholes secundarios tras 3 horas de reacción. Los resultados se muestran en la Tabla 4.8.

Tabla 4.8. Adición enantioselectiva de Et<sub>2</sub>Zn a aldehídos catalizada por el ligando 12.<sup>a</sup>

Entrada	Aldehído	Conversión (%) <sup>b</sup>	e.e. <sup>d</sup> (%) <sup>c</sup>	Configuración <sup>d</sup>
1		86	56	S
2		90	29	S
3		65	47	S
4		61	33	S
5		80	69	S
6		92	47	S
7		90	16	R
8		89	10	R
9		21	24	S
10		23	18	S
11		47	23	S

<sup>a</sup> 20 mol % de ligando, 1.4 eq de Ti(OiPr)<sub>4</sub> y 3 eq de Et<sub>2</sub>Zn, en 0.25 mL de hexano a 0 °C durante 3 horas. <sup>b</sup> Determinado por CG utilizando las condiciones indicadas en la parte experimental. <sup>c</sup> CG y HPLC utilizando las condiciones indicadas en la parte experimental. <sup>d</sup> Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.

Con la mayoría de los aldehídos aromáticos se consiguieron altas tasas de conversión (Entradas 1-8), excepto el 2-naftaldehído (entrada 9) con el que se obtuvo la tasa de conversión más baja de todos los aldehídos ensayados (21 %).

En el caso de los *orto*, *meta* y *para* metilbenzaldehído, se obtuvieron bajas enantioselectividades (29 %, 47 % y 33 % ee, respectivamente).

En el caso de benzaldehídos sustituidos en *para* con grupos electrón-donantes, para el anisol (entrada 5) se observó un aumento de la enantioselectividad (69 % ee) con respecto al benzaldehído (56 % ee, entrada 1). Sin embargo, en el caso de *p*-bromobenzaldehído (entrada 6) se observó una disminución en la enantioselectividad (47 % ee), este hecho puede deberse a que el Br es un grupo electrón-atrayente. Estudios con otros ligandos con estructura similar en la misma reacción no han podido definir, como en este caso, una regla clara de que sustituyentes en los anillos aromáticos favorezcan o dificultan la variabilidad en los ee y conversiones.<sup>143</sup>

En el caso del cinamaldehído (entrada 7), aldehído aromático  $\alpha,\beta$ -insaturado, se observó un bajo nivel de enantioselectividad (16 % ee), obteniéndose mayoritariamente el enantiómero R.

Con el furaldehído y el naftaldehído (entradas 8 y 9) se consiguieron enantioselectividades muy bajas.

Para los aldehídos alifáticos ensayados, se obtuvieron bajas tasas de conversión y bajos niveles de enantioselectividad (entradas 10 y 11).

A la vista de los resultados experimentales, podemos concluir que el ligando **12** tiene capacidad catalítica para llevar a cabo la adición enantioselectiva de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a aldehídos aromáticos con altas tasas de conversión y moderadas enantioselectividades.

De forma general, dioles sencillos derivados de monosacáridos como D-glucopiranosido de metilo y D-galactopiranosido de metilo, que se sintetizan en una sola etapa de síntesis, pueden utilizarse como ligandos en la adición enantioselectiva de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a aldehídos en presencia de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  proporcionando altas tasas de conversión y moderadas enantioselectividades.

---

<sup>143</sup> Ver referencias 118, Pág. 72 y 124, Pág. 75.

### 4.3. SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LIGANDOS QUIRALES TIPO DIOL, BASADOS EN D-FRUCTOSA, EN LA REACCIÓN DE ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIETILZINC A ALDEHÍDOS.

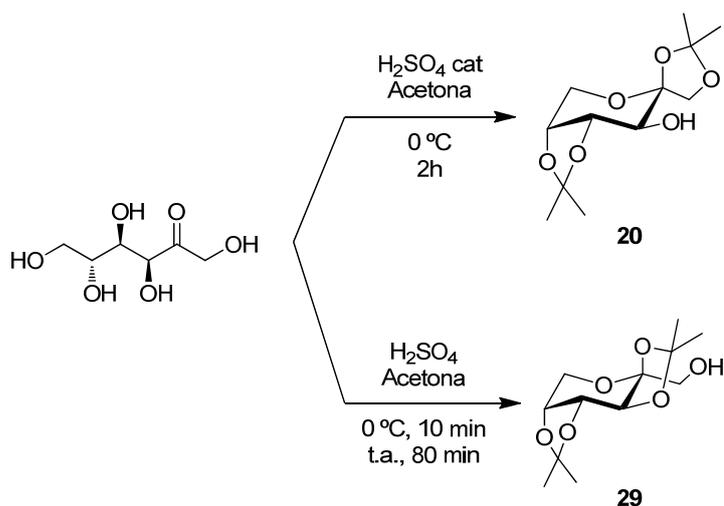
#### 4.3.1. Síntesis de ligandos quirales tipo diol basados en D-fructosa.

De acuerdo con otro de los objetivos planteados en la presente tesis doctoral, nos propusimos preparar ligandos quirales de tipo diol a partir de un azúcar comercial de bajo costo como es la D-fructosa.

La estrategia sintética se basa en la transformación selectiva de la D-fructosa en un diacetal derivado, y tras la funcionalización del hidroxilo libre (C-1 ó C-3, dependiendo de las condiciones de reacción), desprotección selectiva del acetónido en C-4 y C-5 obteniendo los correspondientes ligandos de tipo diol, de acuerdo con los procedimientos descritos previamente en bibliografía.

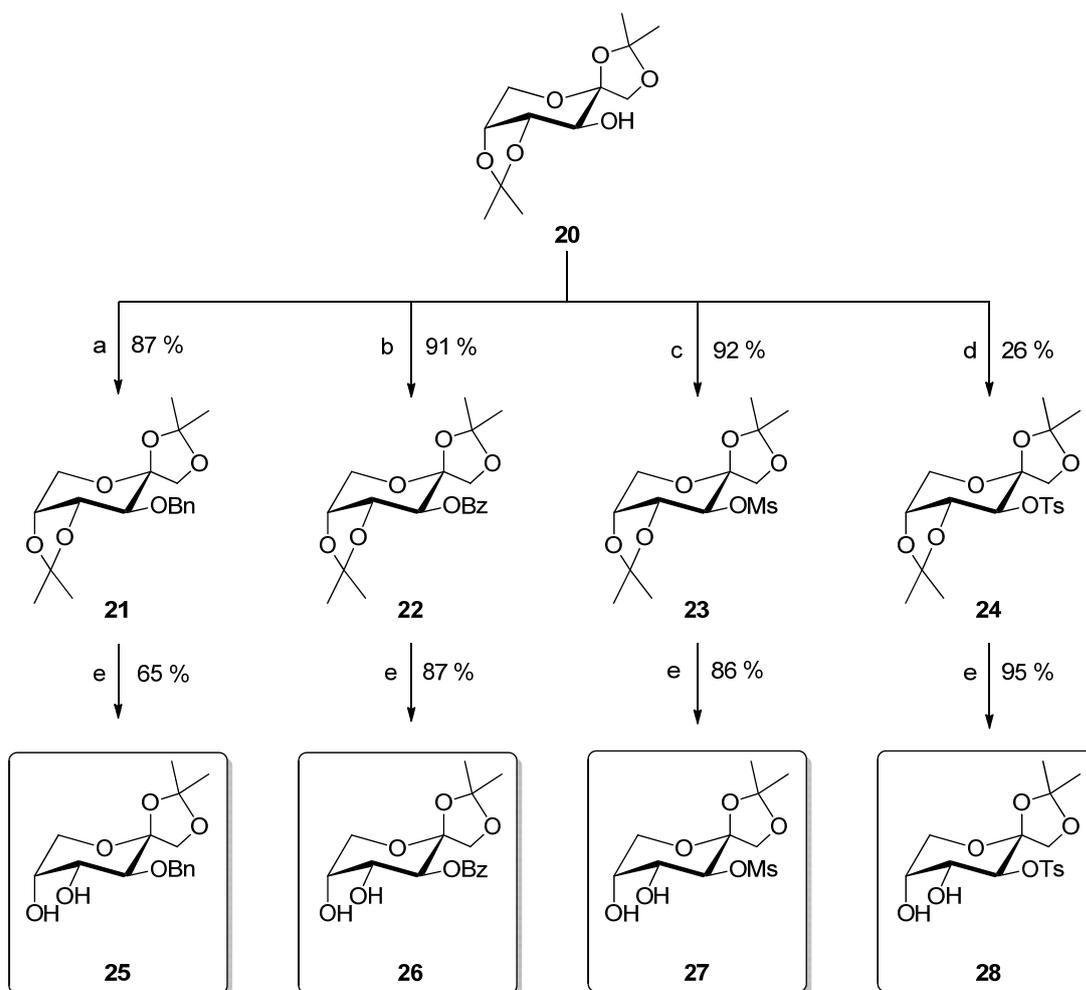
Seguimos la estrategia sintética de Brady<sup>144</sup> para la formación de los correspondientes diacetal derivados de D-fructosa. La condensación de D-fructosa con acetona en presencia de ácido sulfúrico da lugar al correspondiente diisopropilidén, 1,2:4,5-di-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (**20**). Que se isomeriza a 2,3:4,5-di-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (**29**) a una velocidad que depende de la concentración del ácido. Así, la selección cuidadosa de las condiciones de reacción nos va a permitir llevar a cabo la síntesis de cualquiera de estos isómeros con un rendimiento satisfactorio (Esquema 4.22). Utilizando bajas concentraciones de ácido, **20** se isomeriza lentamente a **29**; pero, si se detiene la reacción antes de alcanzar el equilibrio entre estos dos compuestos, **20** se puede aislar con un buen rendimiento. Sin embargo, si se utilizan altas concentraciones de ácido sulfúrico (25%), **20** isomeriza rápidamente a **29**. Así, si se deja alcanzar el equilibrio, la concentración de **29** es máxima y es posible aislarlo con un buen rendimiento.

<sup>144</sup> R. F. Brady Jr., *Carbohydr. Res.* **1970**, *15*, 35.



Esquema 4.22

Según se muestra en el esquema sintético **4.23**, a partir de **20**, se llevó a cabo la funcionalización del hidroxilo en C-3, mediante la introducción de un grupo bencilo (**21**), grupo benzoilo (**22**), grupo mesilo (**23**) y un grupo tosilo (**24**) con altos rendimientos excepto para la introducción del grupo tosilo en el compuesto **24**, que se obtuvo con un rendimiento muy bajo (26.1 %).



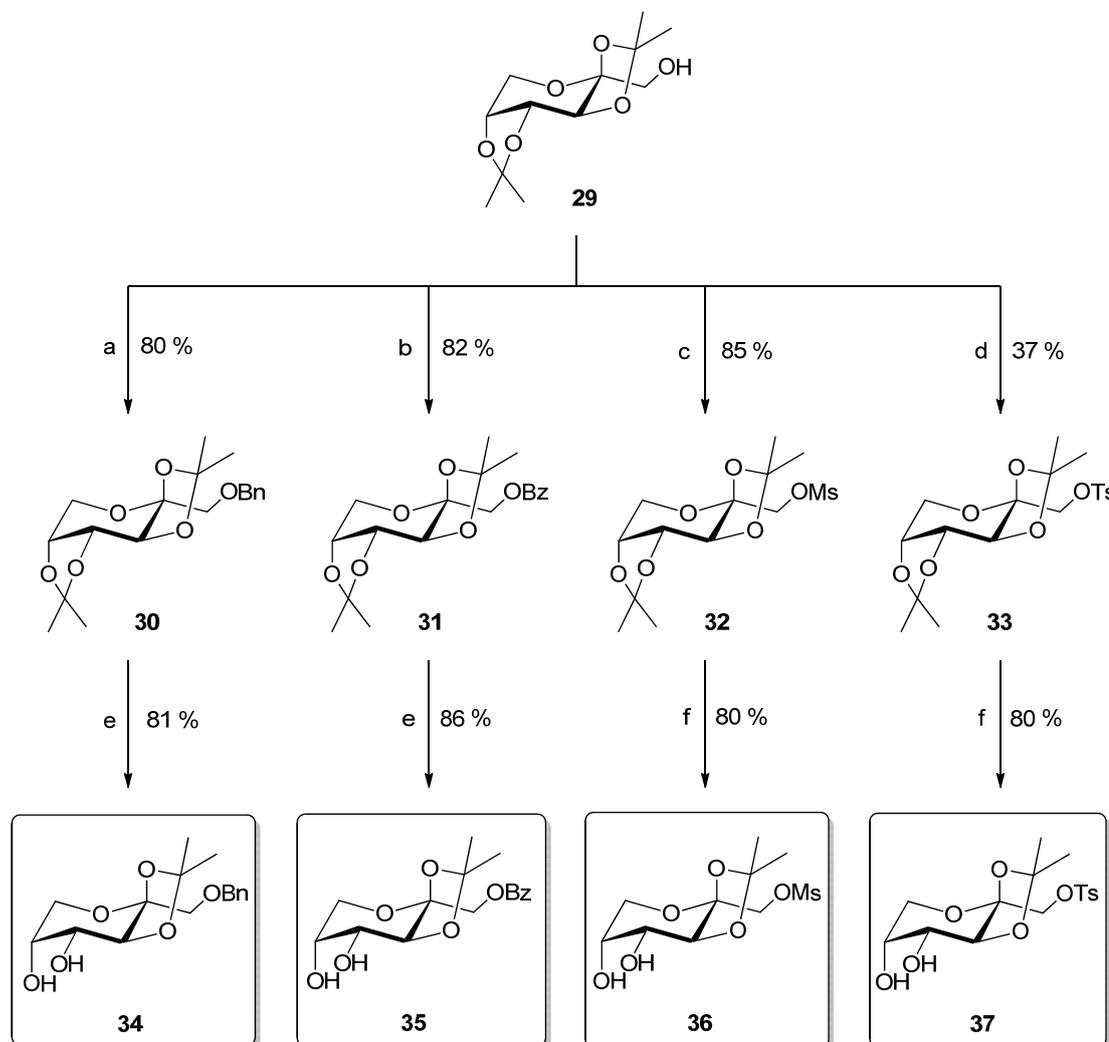
a) NaH, BrBn, DMF, 0 °C. b) ClBz, Py, t.a. c) ClMs, Py, t.a. d) ClTs, Py, t.a.  
e) AcOH acuoso al 60 %, MeOH, reflujo 2h

Esquema 4.23. Síntesis de ligandos tipo diol derivados 1,2-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa

Tras la correspondiente desprotección selectiva del acetónido en C-4 y C-5 se obtuvieron los correspondientes ligandos de tipo diol derivados de 1,2-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa, **25**, **26**, **27** y **28**, con muy buenos rendimientos, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas previamente en bibliografía.<sup>145</sup>

<sup>145</sup> a) K. James, A. R. Tatchell, P. K. Ray, *J. Chem. Soc. C Org.* **1967**, 2681. b) R. K. Ness, H. G. Fletcher, *J. Org. Chem.* **1968**, 33, 181. c) Ver referencia 144, Pág 112. d) M. Sarel-Imber, E. D. Bergmann, *Carbohydr. Res.* **1973**, 27, 73. e) F. W. Lichtenthaler, W. Doleschal, S. Hahn, *Liebigs Ann. Chem.*, **1985**, 1985, 2454. f) I. I. Cubero, M. T. Plaza López-Espinosa, *J. Carbohydr. Chem.*, **1986**, 5, 299. <sup>g)</sup> I. Izquierdo, M.-T. Plaza, P. L. Tornel, *An. Quím.*, **1988**, 84C, 340. h) I. Izquierdo, M.-T. Plaza, *An. Quím.*, **1990**, 86, 554. i) F. W. Lichtenthaler, S. Hahn, F.-J. Flath, *Liebigs Ann.*, **1995**, 1995, 2081. j) B. Zhong, R. W. Binkley, E. R. Binkley, M. J. S. Tevesz, W. Winnik, *J. Carbohydr. Chem.* **1998**, 17, 823. k) B. E. Maryanoff, M. J. Costanzo, S. O. Nortey, M. N. Greco, R. P. Shank, J. J. Schupsky, M. P. Ortegon, J. L. Vaught, *J. Med. Chem.*, **1998**, 41, 1315. l) Girniene, J.; Tatibouët, A.; Sackus, A.; Yang, J.; Holman, G. D.; Rollin, P., *Carbohydrate Research*, **2003**, 338, 711. m) V. Langer, J. Mičová, B. Steiner, M. Kooš, *Acta Crystallogr. Sect. E Struct. Rep. Online* **2005**, 61, o2172. n) X.-B. Meng, Y.-F. Li, Z.-J. Li, *Carbohydr. Res.*, **2007**, 342, 1101. o) G. Dekany, I. Lundt, F. Niedermair, S. Bichler, J. Spreitz, F. K. (Fitz) Sprenger, A. E. Stütz, *Carbohydr. Res.* **2007**, 342, 1249.

De igual modo, según se muestra en el Esquema 4.24, tras la síntesis de **29**, se llevó a cabo la funcionalización del hidroxilo en C-1, mediante la introducción de un grupo bencilo (**30**), grupo benzoilo (**31**), grupo mesilo (**32**) y un grupo tosilo (**33**).



a) NaH, BrBn, DMF, 0 °C. b) ClBz, Py, t.a. c) ClMs, Py, t.a. d) ClTs, Py, 0 °C.  
e) AcOH acuoso al 80 %, 70 °C, 16h. f) AcOH acuoso al 60 %, MeOH, reflujo 2h.

Esquema 4.24. Síntesis de ligandos tipo diol derivados 2,3-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa

Tras la correspondiente desprotección selectiva del acetónido en C-4 y C-5 se obtuvieron los correspondientes ligandos de tipo diol derivados de 2,3-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa, **34**, **35**, **36** y **37**, con muy buenos rendimientos, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas previamente en bibliografía.<sup>145</sup>

Siguiendo una estrategia sencilla, en tan solo tres etapas de síntesis se obtuvieron ocho ligandos de tipo diol derivados de D-fructosa, con diferente

funcionalización en C-1 y C-3, y diferente rigidez estructural con el acetónido en posición 1,2 (Ligandos **25-28**) y en posición 2,3 (Ligandos **34-37**).

#### **4.3.2. Evaluación de ligandos quirales tipo diol, basados en D-fructosa, en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.**

Modificando la funcionalización del hidroxilo en C-1 ó C-3, vamos evaluar la influencia que tienen los diferentes grupos funcionales y el efecto de la rigidez de la estructura de los derivados de  $\beta$ -D-fructopiranososa en la actividad catalítica de los ligandos. Además, vamos a poder estudiar qué efecto tiene la rigidez de la estructura de los derivados de  $\beta$ -D-fructopiranososa. *A priori*, en los 1,2-O-isopropilidén derivados, con el hidroxilo en C-1 formando parte de un heterociclo, se limita su movilidad, y al formar el complejo metálico quiral con los hidroxilos en C-4 y C-5 puede dar lugar a la formación de un entorno rígido y efectivo alrededor del ión metálico. Sin embargo, en los 2,3-O-isopropilidén derivados, cuando el hidroxilo en C-3 forma parte del acetónido, al formarse el complejo metálico quiral con los hidroxilos en C-4 y C-5, puede dar lugar a la formación de un entorno no tan rígido y efectivo como el anterior.

Para evaluar la actividad catalítica de los ligandos preparados, a partir de D-fructosa, se empezó utilizando las condiciones optimizadas en el apartado **4.2.2** para la reacción de adición de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a benzaldehído: 20 % mol de ligando, 1.4 eq de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  y 3 eq de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , en 0.25 mL de hexano a 0 °C.

En primer lugar, se realizó un estudio previo con el ligando **25**, con el objetivo de determinar la influencia de la cantidad de ligando (mol %) y de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  sobre la reacción de adición de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a benzaldehído. Los resultados de este estudio se muestran en la tabla **4.9**.

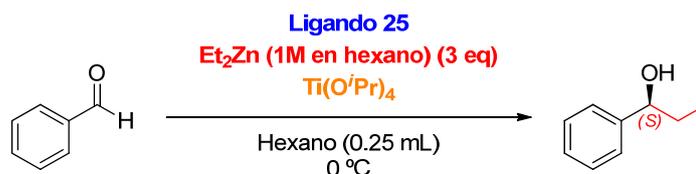
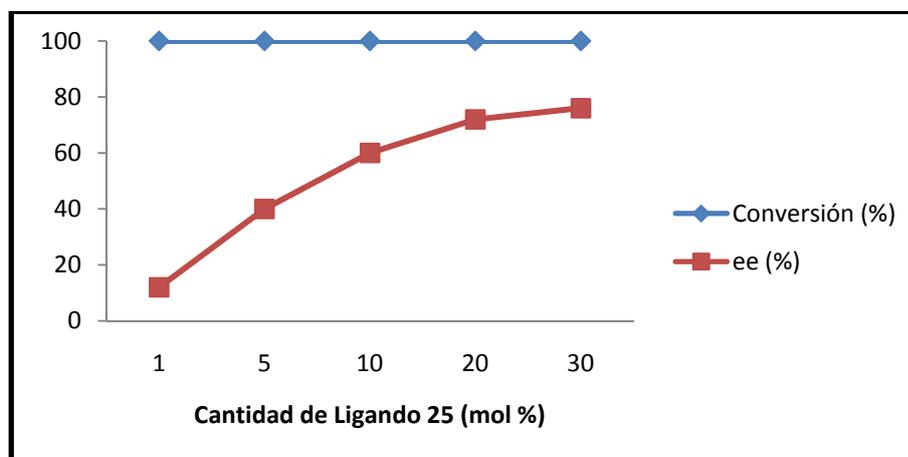


Tabla 4.9. Efecto de la cantidad de ligando 25 (mol %) y de Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> sobre el rendimiento y la enantioselectividad de la reacción de adición de Et<sub>2</sub>Zn a benzaldehído

Entrada	Ligando 25 (mol %)	Ti(O <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub> (eq)	Conversión (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>	Configuración <sup>c</sup>
1	1	1.4	100	12	S
2	5	1.4	100	40	S
3	10	1.4	100	60	S
4	<b>20</b>	<b>1.4</b>	<b>100</b>	<b>72</b>	<b>S</b>
5	30	1.4	100	76	S
6	20	1.2	100	70	S
7	20	1.0	100	65	S

<sup>a</sup> 20 mol % de ligando, 1.4 eq de Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> y 3 eq de Et<sub>2</sub>Zn, en 0.25 mL de hexano a 0 °C durante 3 horas. <sup>b</sup> Determinado por CG utilizando una columna Supelco α-DEX 325, Flujo de Helio: 0.8 mL/min, Temperatura: isoterma a 110 °C. <sup>c</sup> Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.



Como se puede observar con los datos experimentales obtenidos, independientemente de la cantidad de ligando, al llevar a cabo la reacción de adición con 1.4 eq de Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> y 3 eq de Et<sub>2</sub>Zn en 0.25 mL de hexano a 0 °C, la conversión al alcohol secundario, 1-fenil-1-propanol, fue del 100 %. Podemos observar como al aumentar la proporción de ligando de 1 mol % a 20 mol %, aumentó la enantioselectividad de la reacción casi linealmente (entradas 1-4). Sin embargo, al aumentar de 20 mol % a 30 mol %, no se apreció un cambio significativo (entradas 4-5, 72 y 76 % ee, respectivamente). Por ello se decidió utilizar una proporción de ligando de 20 mol % para llevar a cabo la reacción de

adición de Et<sub>2</sub>Zn a benzaldehído (condiciones semejantes a las empleadas en el apartado 4.2).

A continuación se estudió la influencia de la cantidad de Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> en la reacción de adición de Et<sub>2</sub>Zn (Tabla 4.9, entrada 6 y 7). Se puede observar como al reducir la cantidad estequiométrica de Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> con respecto al benzaldehído de 1.4 a 1.2 y a 1 eq, disminuyó la enantioselectividad de la reacción.

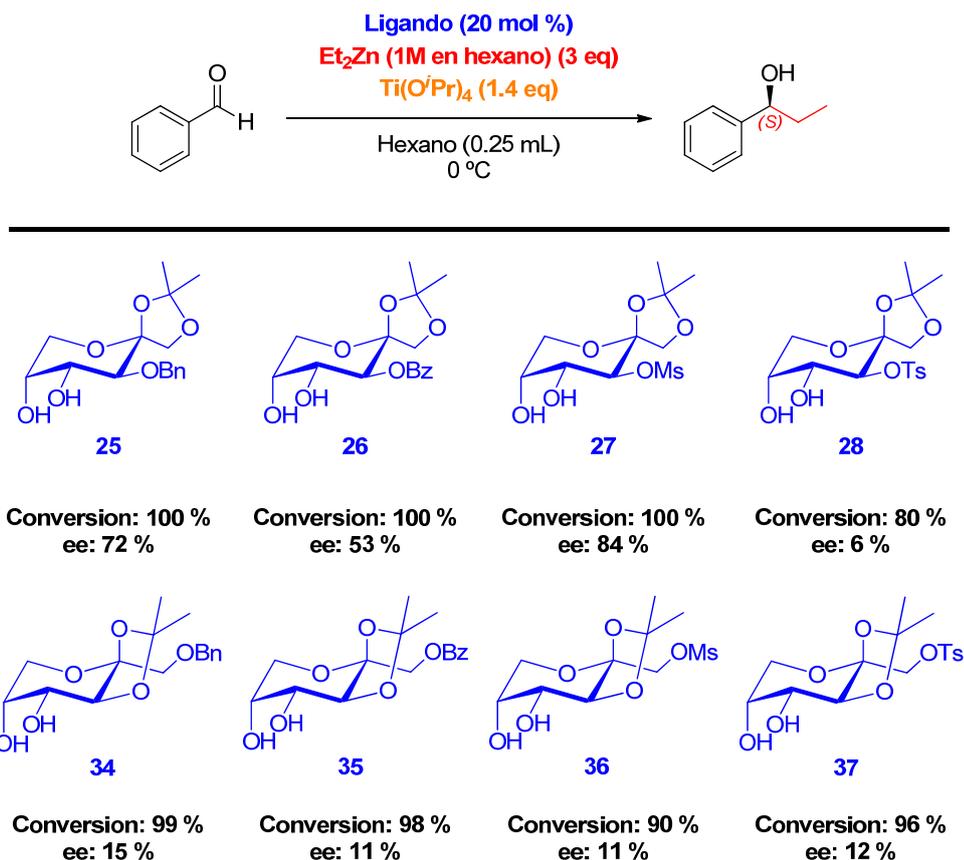
Establecidas las condiciones óptimas para llevar a cabo la adición de dietilzinc, se evaluó la capacidad catalítica de los ligandos quirales **25 – 28 y 34 – 37**. Los resultados se muestran en la Tabla 4.10.

Las reacciones se realizaron en un matraz Schlenk equipado con un agitador magnético, (condiciones anhidras y bajo atmósfera de Argón). Se adicionó el ligando (20 mol %), seguidamente se adicionó 0.25 mL de hexano, y Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> (1.4 eq). Se mantuvo la mezcla en agitación y a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo, se enfrió a 0 °C y se adicionó Et<sub>2</sub>Zn 1M en hexano (3 eq). La reacción adquirió un color amarillo-naranja y se dejó agitando durante otros 30 minutos. Transcurrido ese tiempo, se apreció un cambio de color a verde oscuro, tras lo cual se inyectó el benzaldehído (1 eq) y se mantuvo la agitación a 0 °C durante 3 horas, realizándose el seguimiento de la reacción mediante Cromatografía de Gases.

Tabla 4.10. Evaluación de la actividad catalítica de los ligandos quirales tipo diol, basados β-D-fructopiranos, en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.<sup>a</sup>

Ligando	Conversión (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>	Configuración <sup>c</sup>
25	100	72	(S)
26	100	53	(S)
<b>27</b>	<b>100</b>	<b>84</b>	<b>(S)</b>
28	80	6	(S)
34	99	15	(S)
35	98	11	(S)
36	90	11	(S)
37	96	12	(S)

<sup>a</sup> 20 mol % de Ligando, 1.4 eq de Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> y 3 eq de Et<sub>2</sub>Zn, en 0.25 mL de hexano a 0 °C durante 3 horas. <sup>b</sup> Determinado por CG utilizando una columna Supelco α-DEX 325, Flujo de Helio: 0.8 mL/min, Temperatura: isoterma a 110 °C. <sup>c</sup> Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.



Los ligandos de tipo diol derivados de 1,2-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa, **25**, **26** y **27**, dieron lugar a una conversión total del benzaldehído al correspondiente alcohol secundario, 1-fenil-1-propanol, con moderados-altos niveles de enantioselectividad. En estos ligandos, el hidroxilo en C-1 forma parte de la estructura del acetónido, lo que limita su movilidad, y al formar el complejo metálico quiral con los hidroxilos en C-4 y C-5 puede dar lugar a la formación de un entorno quiral rígido y efectivo alrededor del ión metálico.

Así, el ligando **26**, funcionalizado con un grupo benzoato en el hidroxilo en C-3, produjo el alcohol secundario con una enantioselectividad moderada (53 % ee). Por otra parte, con el ligando **25**, funcionalizado con un grupo bencilo en el hidroxilo en C-3, se observó un aumento de la enantioselectividad (72 % ee, es el mismo ee que se obtenía al optimizar las condiciones de reacción). El mayor nivel de enantioselectividad se alcanzó con el ligando **27** (84 % ee), que tiene funcionalizado el carbono C-3 con un grupo mesilato. Postulamos que este aumento de la enantioselectividad puede deberse a que por un lado, un oxígeno del grupo metanosulfonilo se coordina con el átomo de titanio que está coordinado a los hidroxilos en C-4 y C-5, favoreciendo la formación de un entorno quiral rígido y efectivo alrededor del ión metálico. Por otro lado, el otro

oxígeno del grupo sulfonilo forma un puente de hidrógeno con el hidrógeno del benzaldehído, favoreciendo así el ataque por la cara *Si* (Figura 4.4).<sup>15</sup>

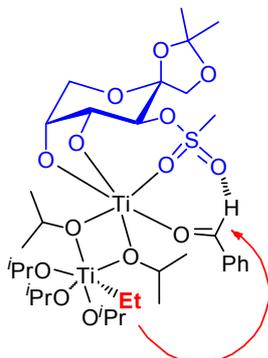


Figura 4.4. Estado de transición postulado para el Ligando 27

Con el ligando **28** esperábamos aumentar la enantioselectividad de la reacción de adición al funcionalizar el hidróxilo en C-3 con un sulfonato más voluminoso, como es el grupo tosilato, tal y como describieran Bauer y col. con ligandos de tipo  $\beta$ -hidroxisulfonamida,<sup>146</sup> sin embargo, bajó ligeramente la tasa de conversión (80 %), y disminuyó drásticamente la enantioselectividad (6 % ee). La actividad catalítica del ligando se vió afectada, quizás, debido a que el grupo voluminoso tosilato alteró el complejo por impedimento estérico.

Los ligandos de tipo diol derivados de 2,3-O-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranos, **34**, **35**, **36** y **37**, no tuvieron mucha actividad catalítica, aunque proporcionaron tasas de conversión elevadas (90 – 99 %), los niveles de enantioselectividad obtenidos fueron muy bajos (11 – 15 % ee). Estos hechos experimentales pueden deberse a que los distintos grupos funcionales en C-1 tienen mayor libertad de movimiento y al formarse el complejo metálico quiral con los hidroxilos en C-4 y C-5, puede dar lugar a la formación de un entorno quiral no efectivo, en el que está favorecido tanto el ataque por la cara *Re* como por la cara *Si*.

Hay que destacar el hecho, de que todos los ligandos ensayados dieron lugar mayoritariamente el enantiómero *S*.

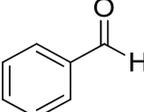
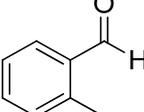
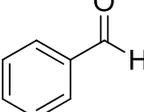
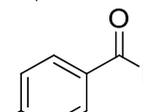
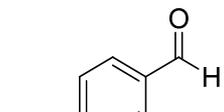
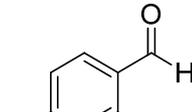
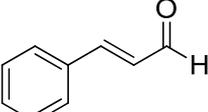
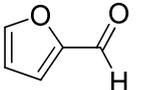
De acuerdo con los resultados obtenidos, se eligió el ligando **27** como el más adecuado para llevar a cabo el estudio del alcance y limitaciones del uso de este tipo de ligandos en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc en presencia de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  a distintos aldehídos.

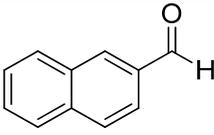
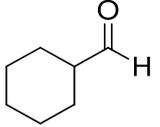
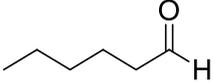
<sup>146</sup> Ver referencia 118, Pág 72.

### 4.3.3. Alcance y limitaciones de la reacción.

Estudiada la capacidad catalítica de los ligandos **25** – **28** y **34** – **37**, para llevar a cabo la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído, se escogió el ligando **27** para evaluar la reacción en otros aldehídos. Así, al igual que en el Apartado **4.2.3**, bajo las condiciones óptimas de reacción se llevó a cabo la adición enantioselectiva de dietilzinc sobre una serie de aldehídos aromáticos,  $\alpha,\beta$ -insaturados y alifáticos cíclicos y lineales, obteniéndose los correspondientes alcoholes secundarios tras 3 horas de reacción, tal y como se muestra en la Tabla **4.11**.

Tabla 4.11. Adición enantioselectiva de  $\text{Et}_2\text{Zn}^a$  a aldehídos catalizada por el ligando **27**<sup>b</sup> en presencia de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4^c$  en 0.25 mL de hexano a 0 °C.

Entrada	Aldehído	Conversión (%) <sup>d</sup>	e.e. (%) <sup>d</sup>	Configuración <sup>e</sup>
1		100	84	S
2		100	85	S
3		100	86	S
4		98	35	S
5		100	55	S
6		100	77	S
7		95	40	R
8		100	21	R

Entrada	Aldehído	Conversión (%) <sup>d</sup>	e.e. (%) <sup>d</sup>	Configuración <sup>e</sup>
9		100	76 <sup>f</sup>	S
10		70	58	S
11		96	76	S

<sup>a</sup> 3 eq de Et<sub>2</sub>Zn 1M en hexano. <sup>b</sup> 20 mol % de ligando **12**. <sup>c</sup> 1.4 eq de Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> a 0 °C. <sup>d</sup> Determinado por CG y HPLC utilizando las condiciones indicadas en la parte experimental. <sup>e</sup> Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía. <sup>f</sup> Determinado por HPLC utilizando las condiciones indicadas en la parte experimental.

De forma general, para la mayoría de los aldehídos aromáticos,  $\alpha,\beta$ -insaturados y alifáticos lineales ensayados, se consiguieron elevadas tasas de conversión (95 – 100 %), excepto con el *p*-metilbenzaldehído (entrada 4) que la tasa de conversión fue la más baja de todos los aldehídos ensayados y para ciclohexanaldehído que mostró una tasa de conversión moderada (entrada 10).

En el caso de *orto*- y *meta*- metilbenzaldehído (entradas 2 y 3, respectivamente), se obtuvo prácticamente la misma enantioselectividad que la conseguida para el benzaldehído (entrada 1). En cuanto al *p*-metilbenzaldehído disminuyó drásticamente la enantioselectividad (entrada 4, 35 % ee), lo que indica que la enantioselectividad se ve influenciada por el impedimento estérico en las proximidades del centro activo.

En el caso de benzaldehídos sustituidos en *para* se observó una disminución en la enantioselectividad, siendo esta disminución más acentuada en el *p*-metilbenzaldehído (entrada 4, 35 % ee), que en el *p*-anisaldehído (entrada 5, 55 % ee) y en el *p*-bromobenzaldehído (entrada 6, 77 % ee). Esto puede deberse a que, los sustituyentes en posición *para* impiden la aproximación del etilo. Estudios con otros ligandos con estructura similar en la misma reacción no han podido definir, como en este caso, una regla clara de que sustituyentes en los anillos aromáticos favorezcan o dificultan la variabilidad en los ee y conversiones.<sup>147</sup>

<sup>147</sup> Ver referencia 121, Pág. 74.

Con aldehídos aromáticos voluminosos, como el 2-naftaldehído, el correspondiente alcohol secundario se consiguió con una enantioselectividad alta (entrada 9, 76 % ee), aunque ligeramente inferior a la conseguida con el benzaldehído.

El nivel más bajo de enantioselectividad se consiguió con el furaldehído (entrada 8, 21 % ee), aunque en este caso se obtuvo mayoritariamente el enantiómero *R*. En el caso de cinamaldehído, la reacción tuvo lugar con un nivel moderado de enantioselectividad, obteniendo también mayoritariamente el enantiómero *R* del correspondiente alcohol secundario.

En cuanto a los aldehídos alifáticos ensayados, la adición de Et<sub>2</sub>Zn generó los correspondientes alcoholes secundarios con enantioselectividades moderadas en el caso de ciclohexanaldehído (entrada 10, 58 % ee), y enantioselectividades altas en el caso de hexanal (entrada 11, 76 % ee).

En todos los aldehídos ensayados la reacción de adición dio el alcohol secundario con configuración *S*, debido al ataque del grupo alquilo a la cara Pro (*S*) del carbonilo del aldehído, excepto para el furaldehído y el cinamaldehído que como hemos comentado anteriormente dieron lugar al enantiómero *R*.

A la vista de los resultados experimentales, podemos concluir que el ligando **27** tiene capacidad catalítica para llevar a cabo la adición enantioselectiva de Et<sub>2</sub>Zn a aldehídos aromáticos y alifáticos lineales con altas tasas de conversión y altas enantioselectividades (76 – 86 % ee).

#### 4.4. SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE LIGANDOS QUIRALES DE TIPO AMINOALCOHOL, BASADOS EN D-FRUCTOSA, EN LA REACCIÓN DE ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIETILZINC A ALDEHÍDOS.

##### 4.4.1. Síntesis de ligandos quirales de tipo aminoalcohol, basados en D-fructosa.

Teniendo en cuenta los trabajos realizados por Davis y col.<sup>148</sup> y Bauer y col.,<sup>149</sup> en los que reportaban la síntesis de una amplia gama de ligandos basados en carbohidratos a partir de *N*-acetil-D-glucosamina y su posterior aplicación de forma efectiva en la adición enantioselectiva de reactivos de diorganozinc a aldehídos, se planteó el siguiente objetivo en la presente tesis doctoral y nos propusimos sintetizar una serie de ligandos quirales de tipo aminoalcohol a partir de la D-fructosa, con diversidad funcional y estereoquímica.

La D-fructosa es un azúcar comercial de bajo costo que contiene una información quiral bien definida en su estructura, y sus derivados se han utilizado como auxiliares quirales<sup>150</sup>, ligandos quirales<sup>151</sup> y organocatalizadores<sup>152</sup> en catálisis asimétrica.

La estrategia sintética se basa en la transformación de un diacetón derivado de la D-fructosa en los correspondientes ligandos de tipo aminoalcohol con estructura de  $\alpha$ -D-fructopiranososa y  $\beta$ -L-sorbopiranososa, tal y como se muestra en el esquema retrosintético **4.25**.

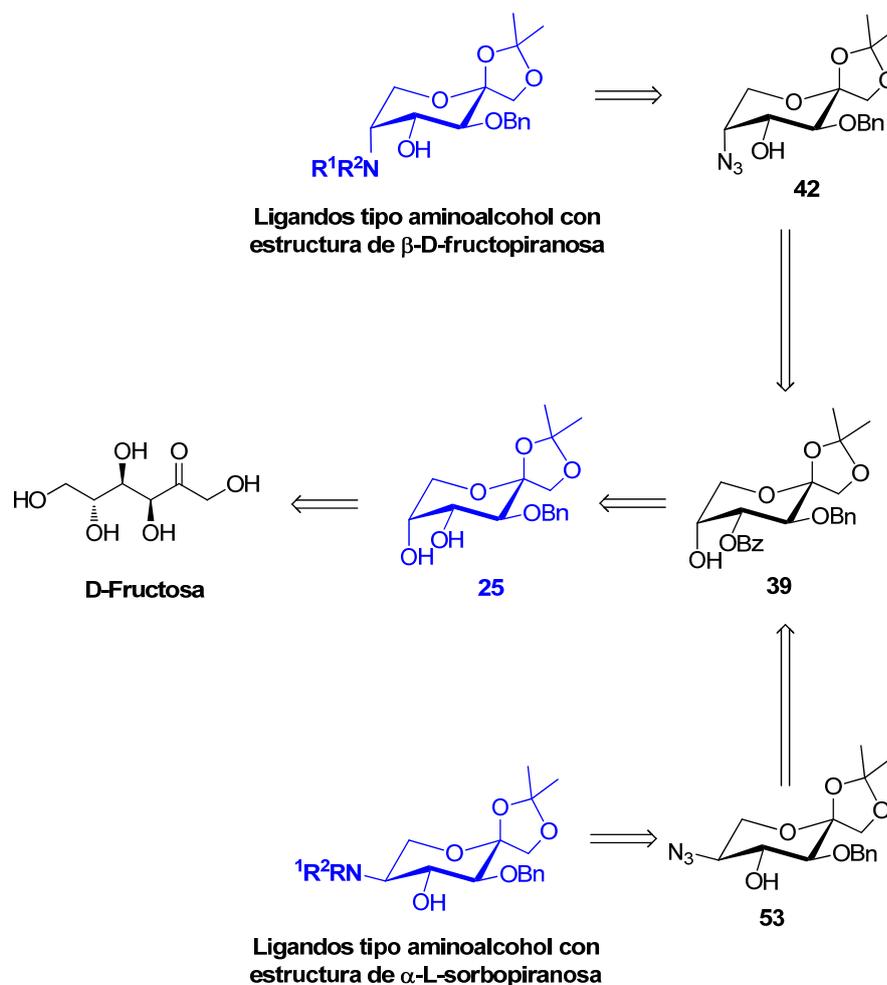
<sup>148</sup> Ver referencia 122, Pág. 75.

<sup>149</sup> Ver referencias 124, Pág. 75 y 125, Pág. 76.

<sup>150</sup> a) J. Kang, G. J. Lim, S. K. Yoon, M. Y. Kim, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 564. b) M. R. Banks, J. I. G. Cadogan, I. Gosney, R. O. Gould, P. K. G. Hodgson, D. McDougall, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 9765. c) H. Yu, C. E. Ballard, B. Wang, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1835.

<sup>151</sup> Ver referencia 119, Pág. 73.

<sup>152</sup> a) X.-Y. Wu, X. She, Y. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 8792. b) L. Li, Z. Fang, J. Fang, J. Zhou, Y. Xiang, *RSC Adv.* **2013**, *3*, 21084.

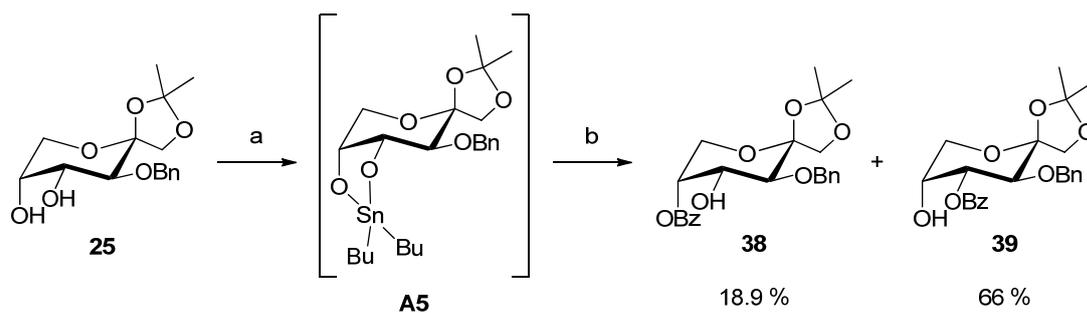


Esquema 4.25. Esquema retrosintético para la síntesis de ligandos de tipo aminoalcohol con estructura de  $\beta$ -D-fructopiranososa y  $\alpha$ -L-sorbopiranososa.

Como se puede observar en el esquema retrosintético, el compuesto **25**, además de ser utilizado como un ligando de tipo diol en la adición enantioselectiva de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (Apartado 4.3.2), va a ser un intermedio clave para la síntesis de las dos nuevas series de ligandos de tipo aminoalcohol que hemos diseñado.

Seguimos la metodología descrita previamente por Izquierdo y col. para la síntesis del compuesto intermedio **39**.<sup>153</sup> El compuesto **25** (Apartado 4.3.1) se convirtió en su 4-O-benzoil derivado **39** de manera regioselectiva, a través del correspondiente 4,5-di-*n*-butilestaniléndersivado **A5** (Esquema 4.26). Este compuesto **39**, va a ser el intermedio común a partir del cual se van a obtener los ligandos de tipo aminoalcohol con estructura de  $\beta$ -D-fructopiranososa y  $\alpha$ -L-sorbopiranososa.

<sup>153</sup> I. Izquierdo, M. T. Plaza, V. Yáñez, *Tetrahedron* **2007**, 63, 1440



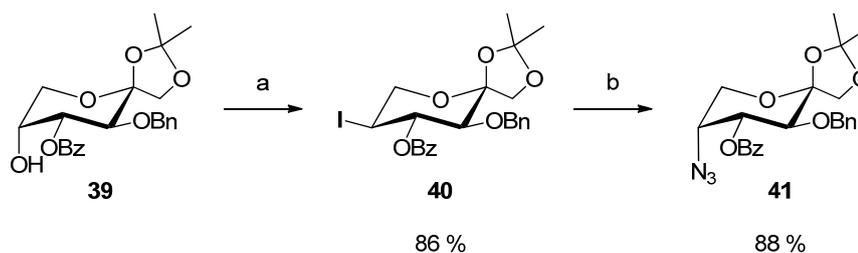
a)  $n\text{Bu}_2\text{SnO}$ , MeOH, reflujo 3h. b) ClBz, TEA, Dioxano anhidro.

Esquema 4.26. Síntesis del intermedio 39.

Tras hacer reaccionar el estanilénderivado **A5** con ClBz y TEA en dioxano anhidro, se benzoila tanto el hidroxilo en C-4 como en C-5, obteniéndose de forma mayoritaria el 4-O-benzoil derivado **39** con un 66 % de rendimiento.

#### 4.4.1.1. Síntesis de ligandos quirales de tipo aminoalcohol, basados en D-fructosa, con estructura de $\beta$ -D-fructopiranososa.

Izquierdo y col.<sup>25</sup> también describieron previamente la transformación de **39** en el azido derivado **41**, con retención de la configuración inicial en C-5, en dos etapas (Esquema 4.27).



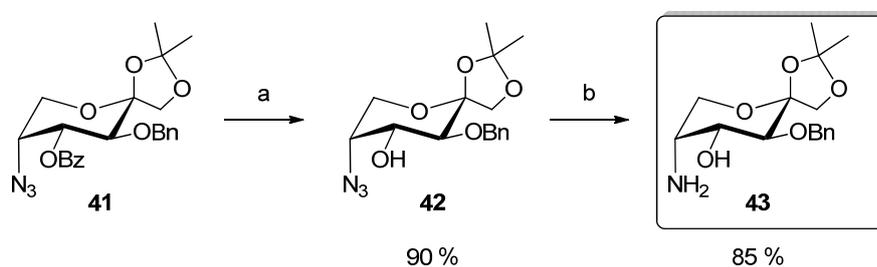
a)  $\text{I}_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$ , imidazol, tolueno. b)  $\text{NaN}_3$ , DMF anhidra, 110 °C.

Esquema 4.27. Síntesis del azido derivado 41.

En la primera, el tratamiento de **39** en las condiciones de Garegg con  $\text{I}_2$ ,  $\text{Ph}_3\text{P}$  e imidazol en tolueno anhidro, produjo la sustitución del grupo hidroxilo por yodo en un proceso altamente estereoselectivo, con inversión de la configuración y con un alto rendimiento (86 %), obteniéndose el correspondiente derivado de 5-desoxi-5-Iodo- $\alpha$ -L-sorbopiranososa **40**. En la siguiente etapa se llevó a cabo una nueva inversión de la configuración, vía  $\text{S}_{\text{N}}2$ , teniendo en cuenta las

cualidades del yodo como grupo saliente en el compuesto **40**. El tratamiento del compuesto **40** con  $\text{NaN}_3$  en DMF anhidra a  $110\text{ }^\circ\text{C}$ , dio como resultado la obtención del azido derivado **41** con un elevado rendimiento (88 %).<sup>154</sup>

La síntesis del ligando de tipo aminoalcohol **43**, se llevó a cabo en dos etapas (Esquema 4.28). Una primera etapa de desbenzoilación de **41**, por el procedimiento de Zemplen,<sup>155</sup> usando  $\text{MeONa}$  1M en  $\text{MeOH}$ , para dar **42** con un rendimiento elevado (90 %). En la siguiente etapa, se sometió el compuesto **42** a una hidrogenación con  $\text{Pd/C}$  al 10 % en condiciones suaves durante 30 minutos, obteniéndose con un alto rendimiento (85 %) el ligando de tipo aminoalcohol **43** con estructura de  $\beta$ -D-fructopiranososa.



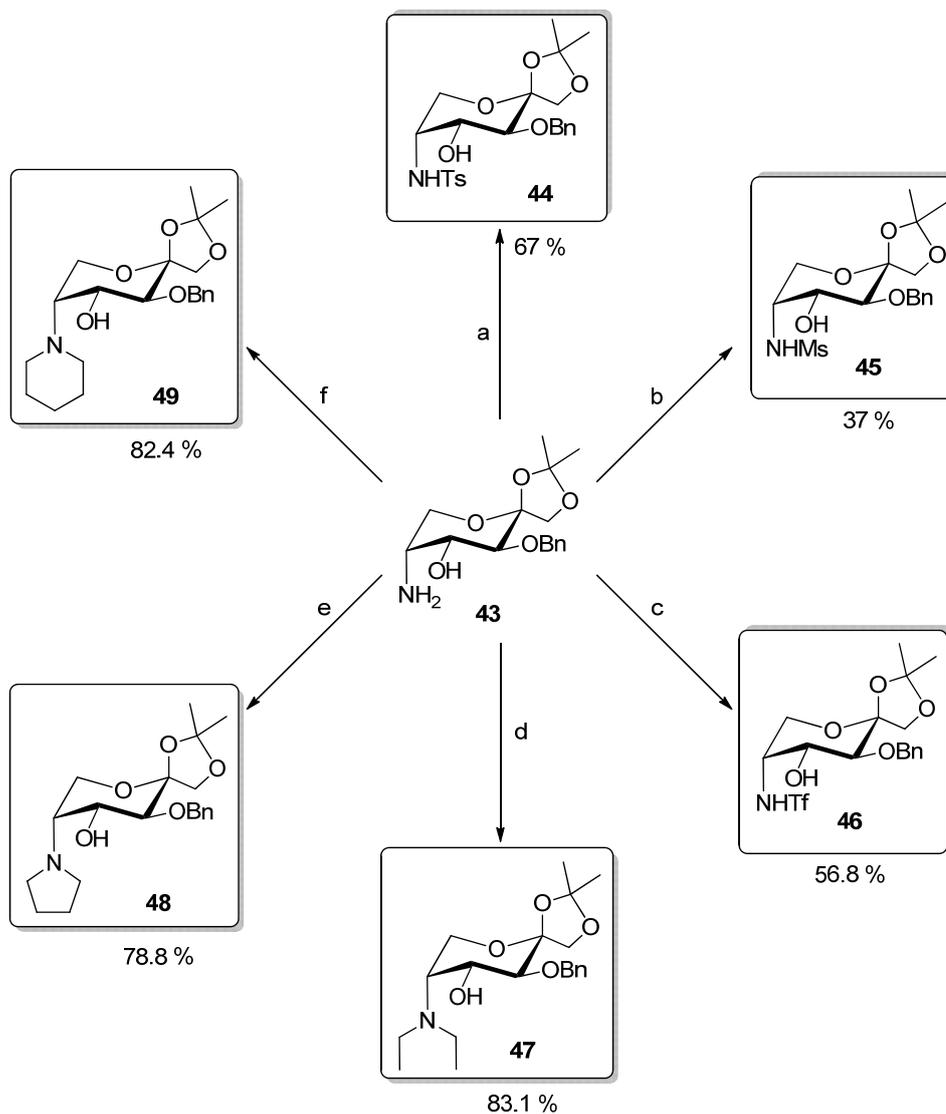
Esquema 4.28. Síntesis del ligando de tipo aminoalcohol **43**

Cabe destacar que tiempos de hidrogenación más largos en condiciones suaves o realizar la hidrogenación en un hidrogenador a alta presión, conduce también a la desbenzilación en C-3, originando mezclas de productos difícilmente aislables.

El ligando **43**, además, va a ser el compuesto intermedio a partir del cual vamos a sintetizar los ligandos quirales de tipo aminoalcohol, basados en D-fructosa, con estructura de  $\beta$ -D-fructopiranososa, mediante la correspondiente funcionalización del grupo amino en C-5 (Esquema 4.29).

<sup>154</sup> Ver referencia 153, Pág. 125.

<sup>155</sup> G. Zemplen, *Ber.*, **1926**, 59, 1254.



a) *p*-TsCl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Acetona:H<sub>2</sub>O. b) CIMs, Py anhidra, 0 °C. c) Tf<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, DMAP, DCM anhidra. d) EtI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 60 °C. e) 1,4-Diiodobutano, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 60 °C a 78 °C. f) 1,5-Diiodopentano, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 60 °C a 78 °C.

Esquema 4.29. Síntesis de los ligandos de tipo aminoalcohol 44 – 49.

Por un lado, la primera opción de funcionalización que se llevó a cabo fue la sulfonamidación del grupo amino libre en C-5 con distintos restos sulfonilo.

La tosilación selectiva del grupo amino en C-5 siguiendo el procedimiento de Schotten-Baumann,<sup>156</sup> empleando *p*-CITs en una mezcla de Acetona:H<sub>2</sub>O al 50 %, utilizando Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> como base para neutralizar el ácido que se forma, obteniéndose el ligando **44**, con un rendimiento bastante aceptable del 67 %.

<sup>156</sup> a) C. Schotten, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1884**, *17*, 2544. b) E. Baumann, *Berichte Dtsch. Chem. Ges.* **1886**, *19*, 3218. c) Z. Wang, in *Compr. Org. Name React. Reag.*, John Wiley & Sons, Inc., **2010**.

El ligando **45**, se obtuvo llevando a cabo la mesilación selectiva del grupo amino en C-5 en Py a 0 °C, obteniéndose el correspondiente ligando con un bajo rendimiento.

La introducción del grupo triflato en el grupo amino libre en C-5, se llevó a cabo utilizando anhídrido triflico (Tf<sub>2</sub>O), como base Et<sub>3</sub>N y DMAP como catalizador en DCM anhidro, obteniéndose con un rendimiento aceptable el ligando **46**.

Con la síntesis de las hidroxisulfonamidas **44**, **45** y **46**, se intentó restringir la rotación del enlace N-S al formar el complejo metálico quiral, lo que puede dar lugar a la formación de un entorno rígido y efectivo alrededor del ión metálico.<sup>157</sup>

La siguiente opción de funcionalización que llevamos a cabo fue la dialquilación del grupo amino en C-5.

La introducción de dos grupos etilo se llevó a cabo haciendo reaccionar el compuesto **43**, con un exceso de EtI en acetonitrilo a 60 °C durante 80 horas, utilizando como base K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> para neutralizar el HI formado. Se obtiene el ligando **47** con un alto rendimiento (83.1 %).

La formación de un anillo de pirrolidina en el grupo amino se llevó a cabo haciendo reaccionar el compuesto **43** con una cantidad estequiométrica de 1,4-diiodobutano en acetonitrilo, calentando las primeras 12 horas a 60 °C, aumentando posteriormente la temperatura a 78 °C durante 8 h y posteriormente a reflujo durante 35 horas más. Se obtuvo finalmente el ligando **48** con un rendimiento del 78.8 %.

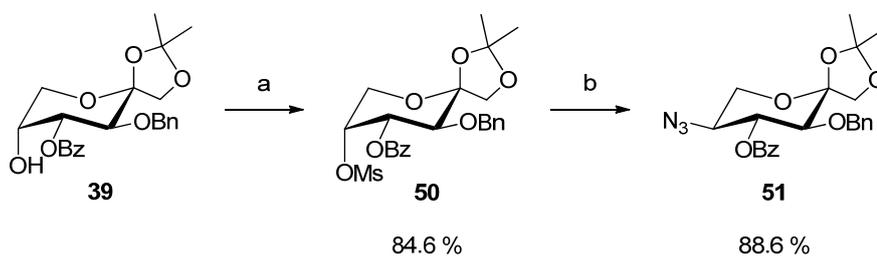
La misma estrategia se siguió para la síntesis de un ciclo de piperidina en el grupo amino en C-5, haciendo reaccionar el compuesto **43** con una cantidad estequiométrica de 1,5-diiodopentano en acetonitrilo. Se obtuvo el ligando **49** con un elevado rendimiento (82.4 %).

---

<sup>157</sup> a) Ver referencias 118, Pág. 72 y 124, Pág 75. b) H. Takahashi, T. Kawakita, M. Ohno, M. Yoshioka, S. Kobayashi, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5691.

#### 4.4.1.2. Síntesis de ligandos quirales de tipo aminoalcohol, basados en D-fructosa, con estructura de $\alpha$ -L-sorbopiranososa.

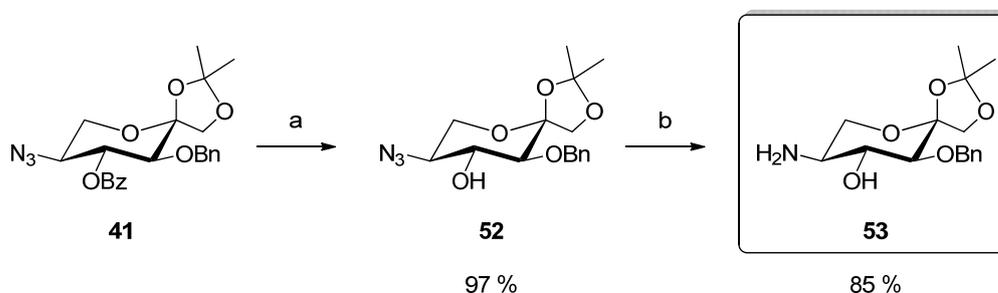
La transformación de **39** en el azido derivado **51**, con inversión de la configuración en C-5, se llevó a cabo en dos etapas (Esquema 4.30), siguiendo una estrategia convencional, consistente en la transformación de **39** en el derivado 5-O-metanosulfonil- $\beta$ -D-fructopiranososa **50**, seguido de tratamiento con azida sódica, lo que promovió la  $S_N2$  dando lugar al compuesto **51** con estructura de  $\alpha$ -L-sorbopiranososa con un rendimiento del 88.6 %.



a) CIMs, Py, 0 °C. b)  $\text{NaN}_3$ , DMF anhidra, 110 °C.

Esquema 4.30. Síntesis del azido derivado **51**

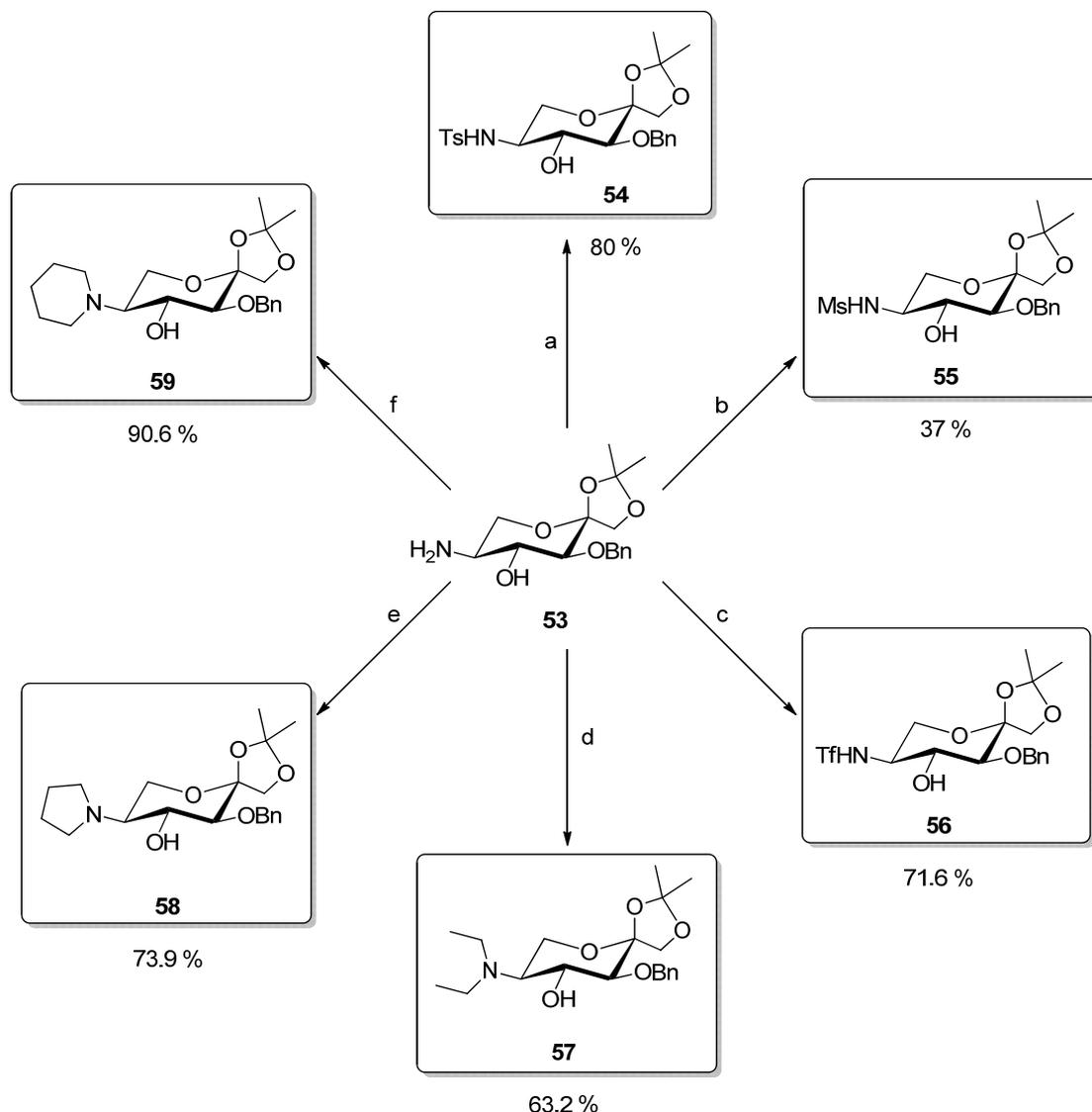
La síntesis del ligando de tipo aminoalcohol **53**, se llevó a cabo en dos etapas (Esquema 4.31) siguiendo la misma estrategia sintética descrita anteriormente para la síntesis del ligando de tipo aminoalcohol **43**. Una primera etapa de desbenzoilación de **51**, por el procedimiento de Zemplén, usando MeONa 1M en MeOH, para dar **52** con un rendimiento casi cuantitativo (97 %). En la siguiente etapa, se sometió el compuesto **52** a una hidrogenación con Pd/C al 10 % en condiciones suaves durante 30 minutos, obteniéndose con un alto rendimiento (85 %) el ligando de tipo aminoalcohol **53** con estructura de  $\alpha$ -L-sorbopiranososa.



a) MeONa 1M en MeOH. b)  $\text{H}_2$ , Pd/C, MeOH

Esquema 4.31. Síntesis del ligando de tipo aminoalcohol **53**.

El ligando **53** va a ser el compuesto intermedio a partir del cual vamos a sintetizar los ligandos quirales de tipo aminoalcohol, basados en D-fructosa, con estructura de  $\alpha$ -L-sorbopiranos, mediante la correspondiente funcionalización del grupo amino (Esquema 4.32).



a) *p*-TsCl, Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, Acetona:H<sub>2</sub>O. b) CIMs, Py anhidra, 0 °C. c) Tf<sub>2</sub>O, Et<sub>3</sub>N, DMAP, DCM anhidra.  
d) EtI, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 60 °C. e) 1,4-Diiodobutano, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, CH<sub>3</sub>CN, 60 °C a 78 °C.  
f) 1,5-Diiodopentano, K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 60 °C a 78 °C.

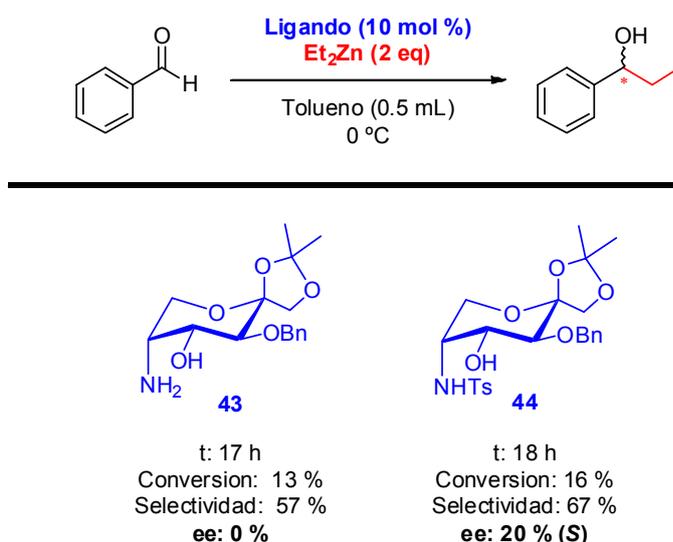
Esquema 4.32. . Síntesis de los ligandos de tipo aminoalcohol **54** – **59** con estructura de  $\alpha$ -L-sorbopiranos

Siguiendo la misma estrategia de funcionalización descrita anteriormente para la síntesis de ligandos con estructura de  $\beta$ -D-fructopiranos, se llevó a cabo la funcionalización del ligando **53** obteniéndose así los ligandos **54-59** con estructura de  $\alpha$ -L-sorbopiranos.

#### 4.4.2. Optimización de las condiciones en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.

Como comentamos previamente en los antecedentes, el ligando desarrollado por Noyori y col., (-)-DAIB, fue uno de los ligandos de tipo 1,2-aminoalcohol que mejores resultados ha dado en la adición enantioselectiva de reactivos de organozinc, así, por analogía funcional con este ligando, decidimos empezar el estudio de las condiciones óptimas de reacción con el ligando **43**.

Se realizó un estudio previo de la actividad catalítica del ligando **43** usando unas condiciones estándar (descritas en el apartado **4.1.2**) en la reacción entre dietilzinc y benzaldehído, con una proporción de ligando de 10 mol %,  $\text{Et}_2\text{Zn}$  1M en hexano (2 eq) y tolueno a  $0^\circ\text{C}$  en condiciones anhidras y bajo atmósfera de Ar. Sin embargo, tras 17 horas de reacción, la tasa de conversión fue excesivamente baja (23 %) y sin inducir asimetría alguna en la reacción. En las mismas condiciones de reacción se estudió la capacidad catalítica del ligando **44**, y aunque tras 18 horas de reacción la tasa de conversión también fue muy baja (24 %), se observó cierta inducción asimétrica en la reacción obteniéndose mayoritariamente el enantiómero S (20 % ee) (Esquema **4.33**). En ambos casos se apreciaba en CG la aparición de alcohol bencílico como producto secundario, disminuyendo así la quimioselectividad de la reacción.<sup>158</sup>

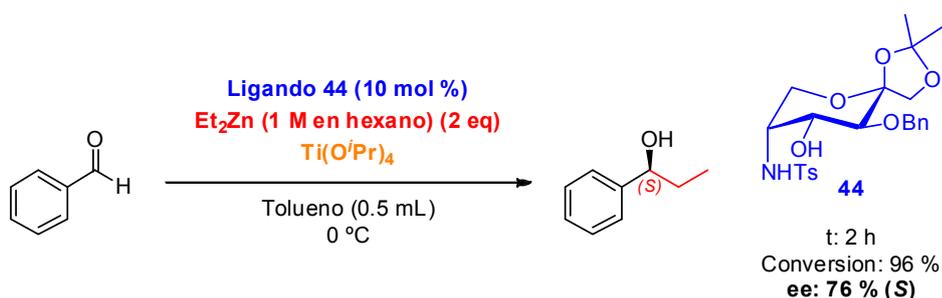


Esquema 4.33

<sup>158</sup> La selectividad en esta transformación se expresa como:

$$\text{Selectividad (\%)} = \frac{([R] + [S])}{([R] + [S] + \text{PhCH}_2\text{OH})} \times 100$$

Debido a que el ligando **44** mostró un cierto nivel de enantioselectividad, se estudió la necesidad de llevar a cabo la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído en presencia de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ . Se llevó a cabo la reacción en las mismas condiciones anteriores, utilizando el ligando **44** y un exceso de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  para eliminar del ciclo catalítico el correspondiente alcóxido secundario quiral de la especie catalítica (Esquema 4.34),<sup>159</sup> observándose en tan solo dos horas de reacción una tasa de conversión al correspondiente alcohol secundario casi completa (96 %) y un aumento significativo del nivel de enantioselectividad (76 % ee).



Esquema 4.34

A la vista de estos experimentos previos, se eligió el ligando **44** para llevar a cabo un proceso de optimización de las condiciones de reacción, modificando diferentes parámetros tales como el disolvente, la concentración de ligando, la cantidad de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  y la cantidad de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ .

Las reacciones se llevaron a cabo siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado 4.2.3.

Empezamos el proceso de optimización de las condiciones de reacción llevando a cabo la reacción de adición enantioselectiva a 0 °C en presencia de 0.1 equivalentes de ligando **44** en 0.5 mL de tolueno, variando la cantidad de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  y de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ . Los resultados se encuentran recogidos en la tabla 4.12.

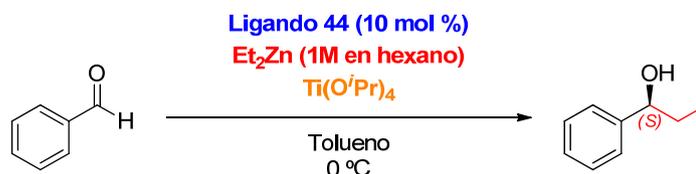


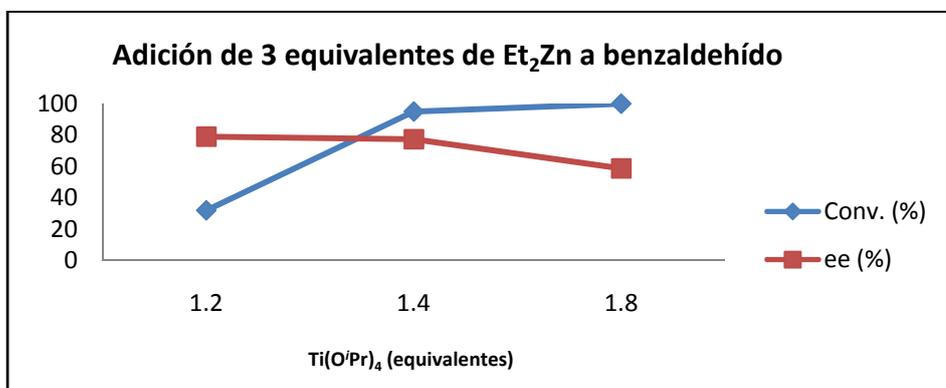
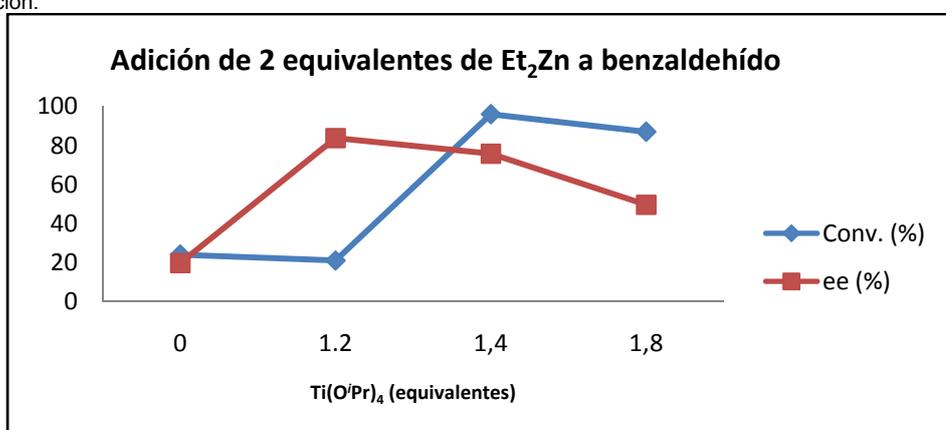
Tabla 4.12. Adición de dietilzinc a benzaldehído catalizada por el ligando **44** con diferentes cantidades de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  y de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (1M en hexano) en 0.5 mL de tolueno.<sup>a</sup>

Entrada	$\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ (eq)	$\text{Et}_2\text{Zn}$ (eq)	Conversión (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>	Configuración <sup>c</sup>
---------	---	-----------------------------	-----------------------------	---------------------	----------------------------

<sup>159</sup> Ver referencia 53, Pág. 31.

Entrada	Ti(O <sup>i</sup> Pr) <sub>4</sub> (eq)	Et <sub>2</sub> Zn (eq)	Conversión (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>	Configuración <sup>c</sup>
1	0 <sup>c</sup>	2	16	20	(S)
2	1.2	2	21	84	(S)
3	1.4	2	96	76	(S)
4	1.8	2	87	50	(S)
5	1.2	3	32	79	(S)
6	1.4	3	95	77	(S)
7	1.8	3	100	59	(S)

<sup>a</sup> 20 mol % de ligando **44**, Et<sub>2</sub>Zn 1M en hexano y Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> a 0 °C. <sup>b</sup> Determinado por CG utilizando una columna Supelco α-DEX 325, Flujo de Helio: 0.8 mL/min, Temperatura: isoterma a 110 °C. <sup>c</sup> Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía. <sup>c</sup> Datos obtenidos después de 18 horas de reacción.



Como se puede observar de los datos experimentales, la adición de 1.2 equivalentes de Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>, dio lugar al máximo nivel de enantioselectividad (84 y 79 % ee utilizando 2 y 3 equivalentes de Et<sub>2</sub>Zn, respectivamente), sin embargo la tasa de conversión fue muy baja. Al aumentar la cantidad de Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>, a 1.4 eq se observó un aumento significativo de la tasa de conversión (95 – 100 %) y una ligera disminución en la enantioselectividad, (77 y 76 % ee utilizando 2 y 3 equivalentes de Et<sub>2</sub>Zn, respectivamente) que se ve mucho más acentuada al utilizar 1.8 equivalentes de Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> (50 y 59 % ee utilizando 2 y 3 equivalentes

de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , respectivamente). La mejor relación conversión/ee se consiguió utilizando 1.4 equivalentes de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ , en tan solo 3 horas de reacción, consiguiéndose 96 - 95 % de conversión y 76 - 77 % de ee.

Establecida la cantidad óptima de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  (1.4 eq), se estudió el efecto de la cantidad de ligando (mol %) sobre el rendimiento y la enantioselectividad de la reacción al utilizar 2 equivalentes de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  en 0.5 mL de tolueno.

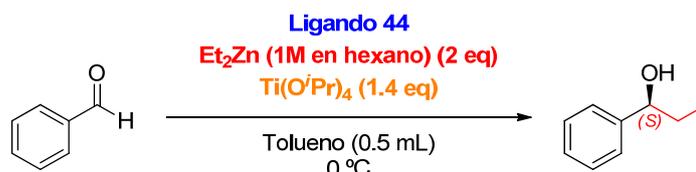
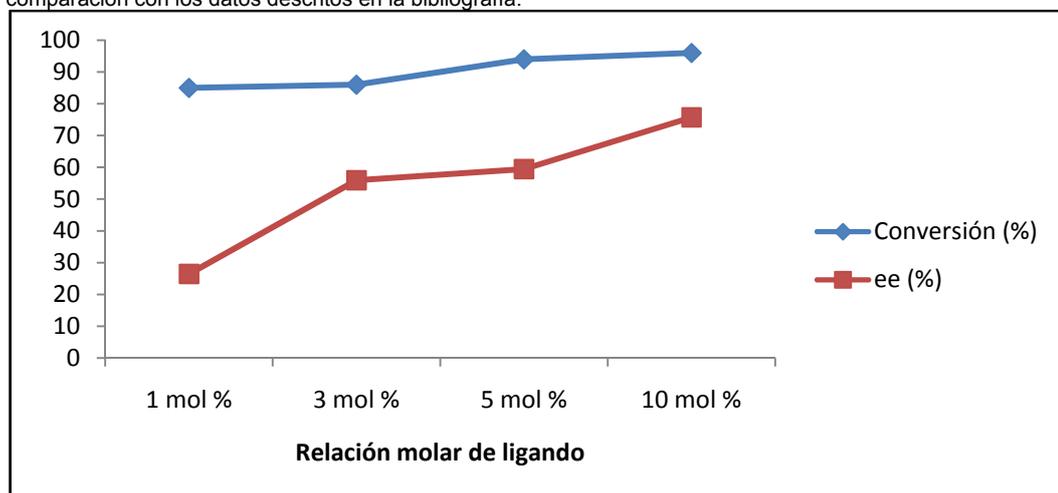


Tabla 4.13. Efecto de la cantidad de ligando 44 (mol %) sobre el rendimiento y la enantioselectividad de la reacción de adición de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a benzaldehído.<sup>a</sup>

Entrada	Ligando 44 (mol %)	Conversión (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>	Configuración <sup>c</sup>
1	1	85	27	S
2	3	86	56	S
3	5	94	59	S
4	10	96	76	S

<sup>a</sup> 2 eq  $\text{Et}_2\text{Zn}$  1M en hexano y  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  a 0 °C. <sup>b</sup> Determinado por CG utilizando una columna Supelco  $\alpha$ -DEX 325, Flujo de Helio: 0.8 mL/min, Temperatura: isoterma a 110 °C. <sup>c</sup> Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.



Llevamos a cabo la reacción de adición enantioselectiva de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a benzaldehído variando la cantidad de ligando, siguiendo el procedimiento general descrito anteriormente. De los datos experimentales obtenidos, se observó como al aumentar la cantidad de ligando, aumentó la capacidad catalítica del mismo, aumentando tanto la tasa de conversión (del 85 %

utilizando 1 mol % de ligando hasta el 96 % utilizando 10 mol % de ligando) y la enantioselectividad de la reacción (del 27 % al 76 % ee).

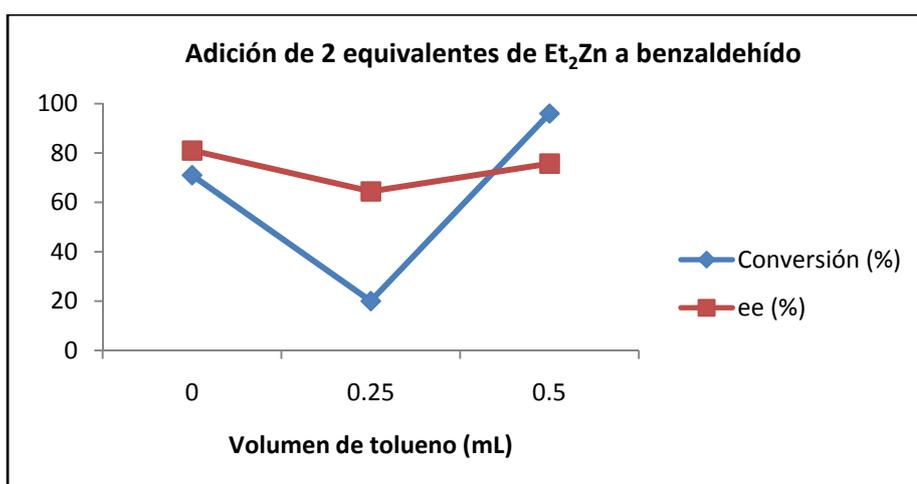
A continuación realizamos un estudio del efecto de la cantidad de codisolvente en la reacción al utilizar 2 y 3 equivalentes de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , variando de este modo la concentración de benzaldehído en la reacción.

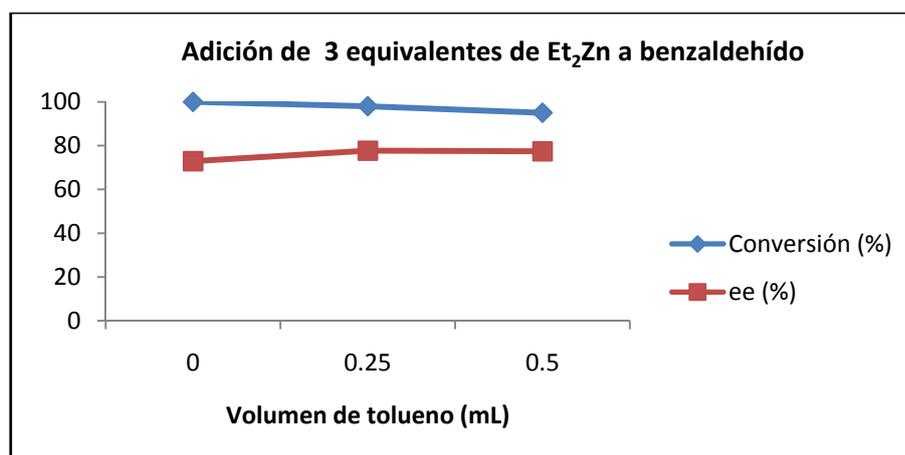


Tabla 4.14. Adición de dietilzinc a benzaldehído catalizada por el ligando 44 con diferentes cantidades de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (1M en hexano) en diferentes volúmenes de tolueno.<sup>a</sup>

Entrada	Tolueno (mL)	$\text{Et}_2\text{Zn}$ (eq)	[PhCHO] (mol/L)	Conversión (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>	Configuración <sup>c</sup>
1	0	2	0.5	71	81	S
2	0.25	2	0.33	20	64	S
3	0.5	2	0.25	96	76	S
4	0	3	0.33	100	73	S
5	0.25	3	0.25	98	78	S
6	0.5	3	0.2	95	77	S

<sup>a</sup> 20 mol % de ligando 44 y 1.4 eq  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  a 0 °C. <sup>b</sup> Determinado por CG utilizando una columna Supelco  $\alpha$ -DEX 325, Flujo de Helio: 0.8 mL/min, Temperatura: isoterma a 110 °C. <sup>c</sup> Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.





No obstante, como se puede observar, no hay una relación clara al modificar el volumen de tolueno cuando adicionamos 2 equivalentes de Et<sub>2</sub>Zn. Al aumentar la cantidad de codisolvente, se mostró un aumento en la tasa de conversión, y la enantioselectividad disminuyó ligeramente de 81 % ee (entrada 1) a 76 % ee (entrada 3). Sin embargo, al llevar a cabo la reacción adicionando 0.25 mL de tolueno como codisolvente (entrada 2), disminuyó drásticamente la tasa de conversión hasta el 20 %, y se apreció también una disminución en la enantioselectividad (61 % ee).

Al llevar a cabo la reacción utilizando 3 equivalentes de Et<sub>2</sub>Zn, se apreció una cierta relación lineal entre el volumen de codisolvente utilizado y la conversión, de manera que a medida que aumentamos el volumen de tolueno, disminuyó la tasa de conversión (100 – 95 %) y aumentó ligeramente la enantioselectividad (de 73 a 78 y 77 % ee).

De los datos experimentales obtenidos, podemos concluir que la concentración de benzaldehído es un factor clave para llevar a cabo la reacción de adición enantioselectiva de Et<sub>2</sub>Zn, de modo que tanto utilizando 2 ó 3 equivalentes de Et<sub>2</sub>Zn, las mejores relaciones conversión/ee se consiguieron llevando a cabo la reacción a una concentración de benzaldehído de 0.25 M. Concretamente la mejor relación conversión/ee consideramos que se obtuvo al llevar a cabo la reacción con 3 equivalentes de Et<sub>2</sub>Zn en 0.25 mL de tolueno.

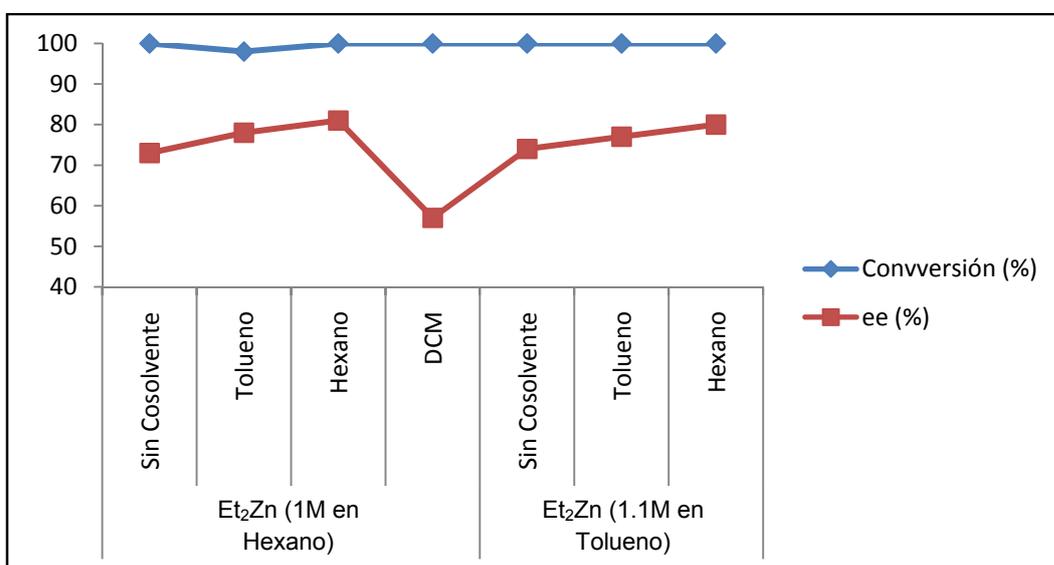
A continuación se modificó el tipo de disolvente en el que se realizó la reacción utilizando disoluciones comerciales de Et<sub>2</sub>Zn en hexano y en tolueno y distintos codisolventes. Los resultados se encuentran recogidos en la tabla 4.15.



Tabla 4.15. Adición de dietilzinc a benzaldehído catalizada por el ligando 44 (10 mol %) con diferentes disoluciones de Et<sub>2</sub>Zn y diferentes cosolventes.<sup>a</sup>

Entrada	Codisolvente (0.25mL)	[PhCHO] (mol/L)	Conversión (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	Sin Cosolvente*	0.33	100	73
2	Et <sub>2</sub> Zn (1M en Hexano)	Tolueno	98	78
3		<b>Hexano</b>	<b>100</b>	<b>81</b>
4		DCM	0.25	100
5	Sin Cosolvente*	0.33	100	74
6	Et <sub>2</sub> Zn (1.1M en Tolueno)	Tolueno	100	77
7		<b>Hexano</b>	<b>0.25</b>	<b>100</b>

<sup>a</sup> 10 mol % de ligando 44, y 1.4 eq Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> a 0 °C. <sup>b</sup> Determinado por CG utilizando una columna Supelco α-DEX 325, Flujo de Helio: 0.8 mL/min, Temperatura: isoterma a 110 °C. <sup>c</sup> Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.\* En este caso, la reacción se lleva a cabo en hexano ya que el Et<sub>2</sub>Zn comercial que se utiliza es una solución 1 M en hexano.



Podemos destacar que se consiguieron excelentes tasas de conversión independientemente del disolvente utilizado. Sin embargo, sí que se apreció una disminución de la enantioselectividad a medida que aumentó la polaridad de los disolventes utilizados. Este hecho se hace muy evidente cuando utilizamos DCM como codisolvente, donde la enantioselectividad cae hasta el 57 % ee.

Los mejores niveles de enantioselectividad se alcanzaron utilizando  $\text{Et}_2\text{Zn}$  en hexano y hexano como codisolvente.

Se aprecia un aumento en la enantioselectividad al disminuir la concentración de benzaldehído en la reacción. Cuando no se utiliza codisolvente, el benzaldehído se encuentra en una concentración de 0.33 M obteniéndose un 73 % y 74 % ee (entradas 1 y 5, respectivamente). Al adicionar 0.25 mL de codisolvente (entradas 2, 3, 6 y 7), la concentración de benzaldehído es menor (0.25 M), apreciándose un aumento en la enantioselectividad.

A la vista de estos resultados podemos establecer el hexano como cosolvente, y la disolución de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  1 M en hexano, como los parámetros más adecuados para llevar a cabo la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.

Establecidos los parámetros óptimos, codisolvente (hexano), la cantidad de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  (1.4 eq) y  $\text{Et}_2\text{Zn}$  1 M en hexano (3 eq), para llevar a cabo la reacción de adición enantioselectiva de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a benzaldehído, se llevaron a cabo otro set de experimentos para optimizar de nuevo la cantidad de ligando en estas condiciones, Tabla 4.16 (completando así el estudio que se recoge en la Tabla 4.13).



Tabla 4.16. Efecto de la cantidad de ligando 44 (mol %) sobre el rendimiento y la enantioselectividad de la reacción de adición de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a benzaldehído (continuación de la Tabla 4.13).

Entrada	Ligando 44 (mol %)	Conversión (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>	Configuración <sup>c</sup>
1	10	100	81	S
2	20	100	92	S
3	30	100	96	S

<sup>a</sup> 3 eq  $\text{Et}_2\text{Zn}$  (1M en hexano) y 1.4 eq  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  a 0 °C. <sup>b</sup> Determinado por CG utilizando una columna Supelco  $\alpha$ -DEX 325, Flujo de Helio: 0.8 mL/min, Temperatura: isoterma a 110 °C. <sup>c</sup> Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.

Podemos observar como al aumentar la cantidad de ligando, aumentó la conversión y la enantioselectividad en la reacción. Cuando se usó una cantidad de ligando de 20 mol %, se llegó a 92 % de ee, y con 30 mol % se obtuvo 96 %

de ee. Se eligió 20 mol % como la cantidad óptima de ligando, pensando en la comercialización de este catalizador, debido a que un 30 mol % de ligando supondría unos costes elevados, para evaluar los aminoalcoholes sintetizados (Apartado 4.4.3)

A la vista de los resultados obtenidos, estimamos que los parámetros óptimos para llevar a cabo la reacción de adición enantioselectiva de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a benzaldehído, con los ligandos de tipo aminoalcohol preparados, son: 20 mol % de ligando, 1.4 eq de  $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$  y 3 eq de  $\text{Et}_2\text{Zn}$ , en 0.25 mL de hexano a 0 °C.

#### 4.4.3. Evaluación de ligandos quirales tipo aminoalcohol, basados en D-fructosa, en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.

Establecidos los parámetros óptimos para llevar a cabo la adición de dietilzinc a benzaldehído, se analizará la capacidad de los ligandos quirales sintetizados, **43 – 49** (ligandos con estructura de  $\beta$ -D-fructopiranos) y **53 – 59** (ligandos con estructura de  $\alpha$ -L-sorbopiranos), para inducir la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.

Las reacciones se llevaron a cabo siguiendo el procedimiento general descrito en el apartado 4.2.3.

##### 4.4.3.1. Evaluación de ligandos quirales de tipo aminoalcohol, basados en D-fructosa, con estructura de $\beta$ -D-fructopiranos.

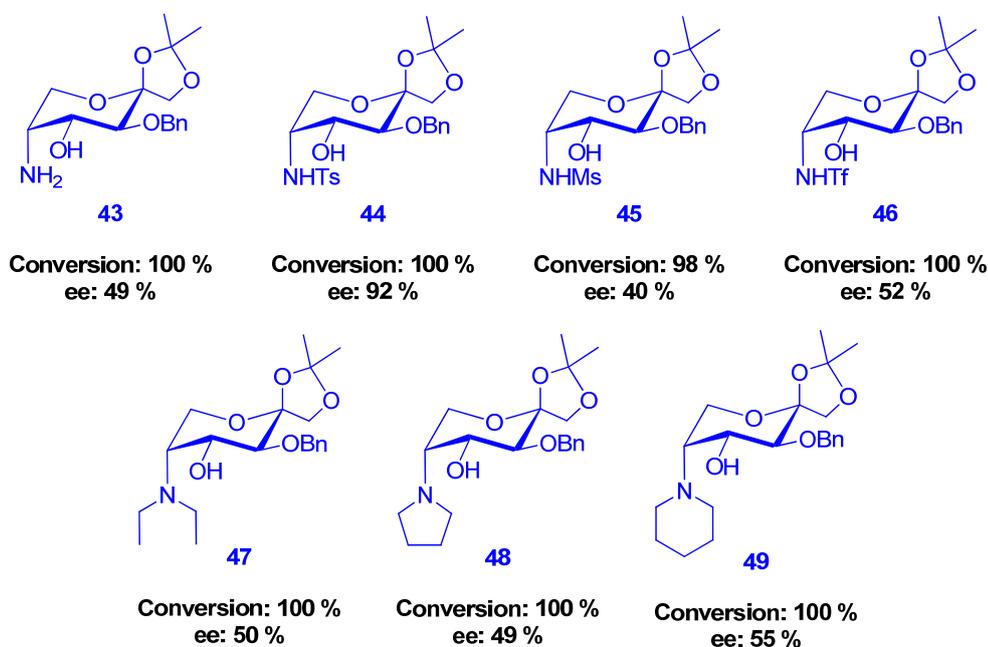
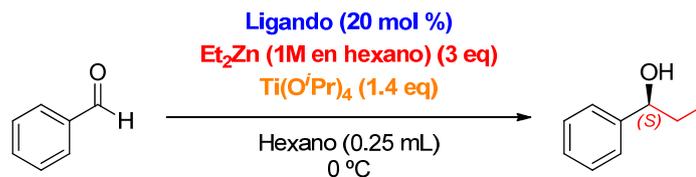
En la Tabla 4.17, se muestran los resultados de la actividad catalítica de los ligandos quirales de tipo aminoalcohol con estructura de  $\beta$ -D-fructopiranos.

Tabla 4.17. Evaluación de la actividad catalítica de los ligandos quirales tipo aminoalcohol con estructura de  $\beta$ -D-fructopiranos, en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.<sup>a</sup>

Ligando	Conversión (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>	Configuración <sup>c</sup>
43	91	49	(S)
44	<b>100</b>	<b>92</b>	<b>(S)</b>
45	98	40	(S)

Ligando	Conversión (%) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>b</sup>	Configuración <sup>c</sup>
46	100	52	(S)
47	100	50	(S)
48	100	49	(S)
49	100	55	(S)

<sup>a</sup> 20 mol % de ligando, 3 eq Et<sub>2</sub>Zn (1M en hexano) y 1.4 eq Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> a 0 °C. <sup>b</sup> Determinado por CG utilizando una columna Supelco α-DEX 325, Flujo de Helio: 0.8 mL/min, Temperatura: isoterma a 110 °C. <sup>c</sup> Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.



Como se puede observar de los datos experimentales obtenidos, las tasas de conversión obtenidas con los ligandos evaluados tras 3 horas de reacción fueron excelentes, conversión completa. No obstante, los niveles de enantioselectividad que generaron en la reacción fueron moderados (40 – 52 % ee), excepto el ligando **44**, que indujo un alto nivel de enantioselectividad (hasta 96 % ee utilizando 30 mol % de ligando y 92 % ee utilizando 20 mol % de ligando).

Hay que subrayar el hecho, de que todos los ligandos ensayados dieron lugar mayoritariamente el enantiómero S, tal y como sucediera con sus ligandos de tipo diol homólogos (Apartado 4.3)

Tanto el ligando **43**, aminoalcohol con el grupo amino libre, como los ligandos **47**, **48** y **49**, aminoalcoholes con el grupo amino dialquilado, indujeron la formación del correspondiente alcohol secundario con enantioselectividades moderadas (49 - 55 % ee), aunque apenas existe variación en la enantioselectividad inducida por los ligandos **43**, **47** y **48** (49 – 50 % ee), parece existir un ligero aumento en la asimetría generada por el ligando **49**, en el cual, el nitrógeno forma parte de un anillo de piperidina. Este hecho parece indicar una ligera dependencia de la enantioselectividad en función del tamaño de los sustituyentes en el grupo amino, siendo notable este efecto a partir de grupos tan voluminosos como la piperidina.

Los ligandos **44**, **45** y **46**, al ser ligandos de tipo hidroxisulfonamida, en principio le conferirán mayor acidez a los ácidos de Lewis, y por otro lado, la rotación del enlace N-S puede estar restringida al formar el complejo metálico quiral, lo que puede dar lugar a la formación de un entorno rígido y efectivo alrededor del ión metálico.<sup>160</sup>

En cuanto al ligando **45**, en el que se ha funcionalizado el grupo amino con un grupo metilsulfonilo, no es de extrañar su baja selectividad, que indujo un ee de 40 %, debido posiblemente a que no es un grupo funcional muy voluminoso.<sup>161</sup> Por otra parte, en el ligando **46**, el grupo trifluorometansulfonilo, que es un sustituyente relativamente voluminoso, a *priori* ejercería un efecto inductivo negativo, por lo que esperábamos que fuera un ligando muy activo, incluso, en presencia de menores cantidades de ligando (del orden del 1 mol %), sin embargo, se observó que el ligando **46** indujo unos niveles de enantioselectividad moderada, con tan solo 52 % ee.

Curiosamente, el ligando **44**, con un grupo *p*-toluensulfonilo en el grupo amino, fue el más activo de los ligandos ensayados, generando el correspondiente alcohol secundario con un excelente nivel de enantioselectividad del 92 % ee. Esta actividad catalítica puede deberse a su capacidad para retirar electrones por efecto inductivo y, a que el resto de *p*-toluensulfonilo es más voluminoso que el resto trifluorometilo.

De estos datos experimentales, podemos destacar que además del efecto electrón atrayente de los grupos sulfonilos, el impedimento estérico de los

---

<sup>160</sup> Ver referencias 124, Pág. 75 y 125, Pág. 76.

<sup>161</sup> Ver referencias 118, Pág. 72 y 124, Pág. 75.

restos del grupo amino, juegan un papel importante en la enantioselectividad de los productos de adición obtenidos.

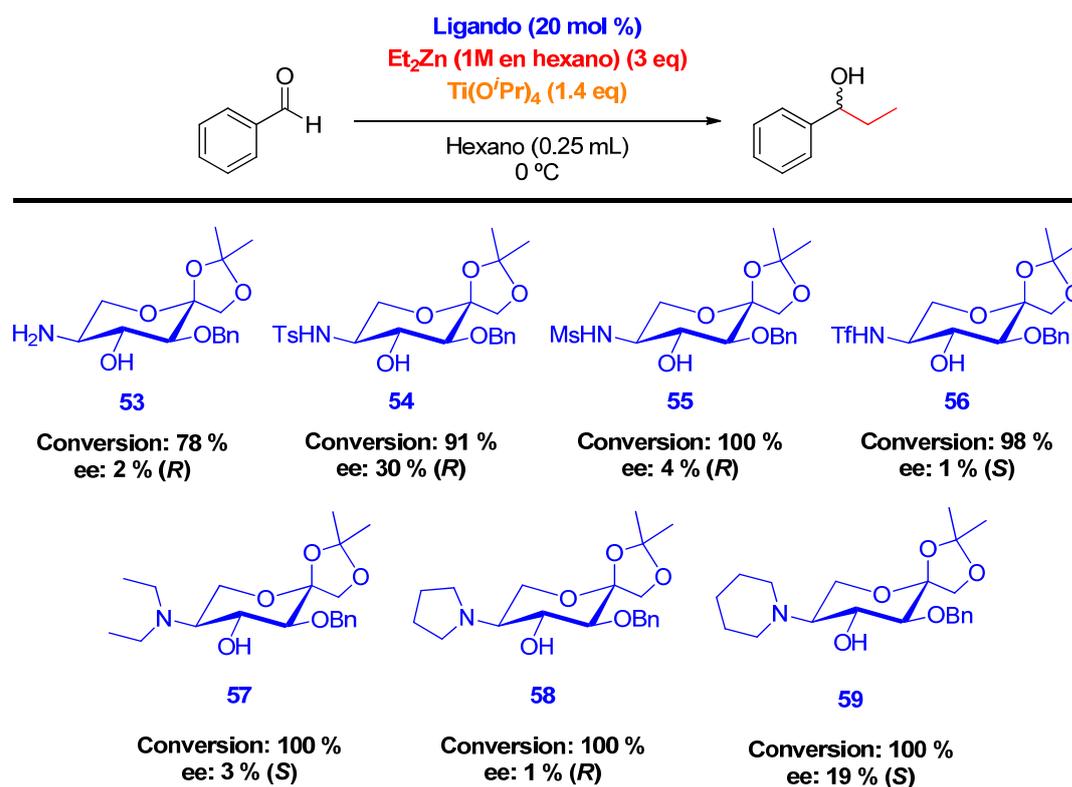
#### 4.4.3.2. Evaluación de ligandos quirales de tipo aminoalcohol, basados en D-fructosa, con estructura de $\alpha$ -L-sorbopiranososa.

En la Tabla 4.18, se muestran los resultados de la actividad catalítica de los ligandos quirales de tipo aminoalcohol con estructura de  $\alpha$ -L-sorbopiranososa.

Tabla 4.18. Evaluación de la actividad catalítica de los ligandos quirales tipo aminoalcohol con estructura de  $\alpha$ -L-sorbopiranososa, en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.<sup>a</sup>

Ligando	Conversión (%) <sup>b</sup>	Ee (%) <sup>b</sup>	Configuración <sup>c</sup>
53	78	2	(R)
54	91	30	(R)
55	98	1	(S)
56	100	4	(R)
57	100	3	(S)
58	100	1	(R)
59	100	19	(S)

<sup>a</sup> 20 mol % de ligando, 3 eq Et<sub>2</sub>Zn (1M en hexano) y 1.4 eq Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> a 0 °C. <sup>b</sup> Determinado por CG utilizando una columna Supelco  $\alpha$ -DEX 325, Flujo de Helio: 0.8 mL/min, Temperatura: isoterma a 110 °C. <sup>c</sup> Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.



Como se puede observar de los datos experimentales, estos ligandos no tuvieron mucha actividad, aunque se consiguieron altas tasas de conversión (78 – 100 %) en tan solo 3 horas de reacción, indujeron bajas enantioselectividades (1 – 30 % ee). De hecho, los ligandos **53**, **55**, **56**, **57** y **58** podemos considerar que en la reacción de adición de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a benzaldehído dan lugar al producto racémico (1 – 4 % ee).

Los ligandos quirales de tipo aminoalcohol con estructura de  $\alpha$ -L-sorbopiranososa (ligandos **53** – **59**), son epímeros en C-5 de los ligandos quirales de tipo aminoalcohol con estructura de  $\beta$ -D-fructopiranososa (ligandos **43** – **49**). Al encontrarse el grupo amino en ecuatorial, disminuyó drásticamente la enantioselectividad de la reacción de adición.

Tal y como sucediera con los anteriores ligandos, el ligando **59**, en el que el nitrógeno forma parte de un anillo de piperidina, generó el mayor nivel de enantioselectividad de entre los ligandos con el grupo amino dialquilado (o libre), 19 % ee siendo el enantiómero *S* el mayoritario.

De igual forma, el ligando **54**, con un grupo *p*-toluensulfonilo en el grupo amino, fue el más activo de los ligandos ensayados, generando el



El intermedio activo catalítico podría ser una especie de etil-titanio derivado de la transferencia de un grupo etilo de zinc al titanio, como se puede observar en los estados de transición propuestos para el ligando **44** en la Figura 4.5,<sup>15</sup> el ataque por la cara *Re* parece estar desfavorecido por impedimentos estéricos entre el grupo arilo del aldehído y el grupo isopropóxido en el nitrógeno axial en C-5. Sin embargo, debido a un menor impedimento estérico entre el hidrógeno del aldehído y el isopropilidén unido al oxígeno puente entre los dos átomos de titanio, y a una posible estabilización del complejo por  $\pi$ -*stacking* entre los grupos fenilos del aldehído y del grupo sulfonilo, está favorecido el ataque por la cara *Si*, lo que concuerda con los datos experimentales obtenidos con el ligando **44** con el que se obtiene mayoritariamente el enantiómero *S*.

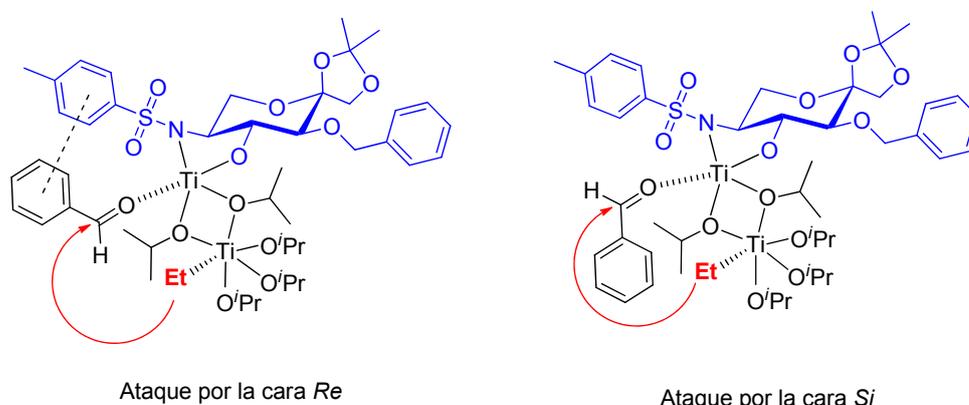


Figura 4.6. Estados de transición bimetalíticos postulados para el Ligando **54**

Como se puede observar en los estados de transición propuestos para el ligando **54** en la Figura 4.6, el ataque por la cara *Re* parece estar más favorecido debido posiblemente a la estabilización del complejo mediante las interacciones  $\pi$ - $\pi$  entre los anillos de fenilo del benzaldehído y el grupo tosilo.

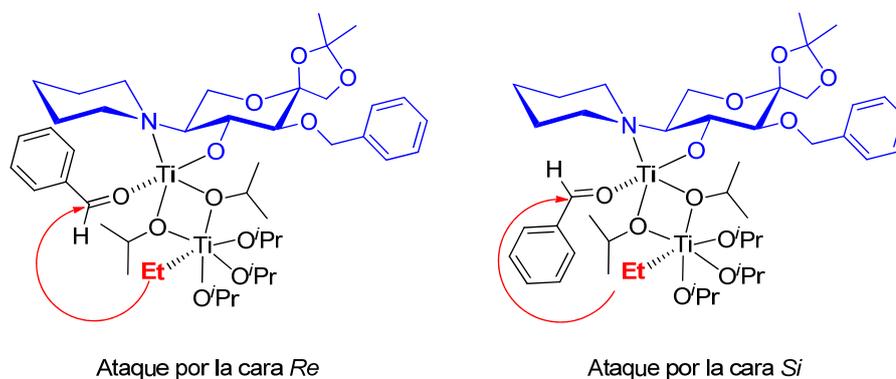


Figura 4.7. Estados de transición bimetalíticos postulados para el Ligando **59**.

Como se muestra en la Figura 4.7, para los estados de transición bimetalíticos postulados para el ligando **59**, parece estar menos favorecido por el impedimento estérico entre el grupo arilo del aldehído y el anillo de piperidina en

el nitrógeno ecuatorial en C-5, el ataque por la cara *Re*, mientras que el menor impedimento estérico existente entre el H del aldehído y el mismo anillo de piperidina, favorece el ataque del grupo Et por la cara *Si*.

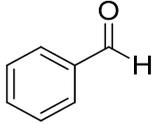
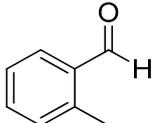
Estos estados de transición postulados, concuerdan con los datos experimentales obtenidos con el ligando **44** y **59** con los que se obtuvo mayoritariamente el enantiómero *S* y con el ligando **54** con el que se obtuvo mayoritariamente el enantiómero *R*.

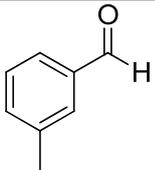
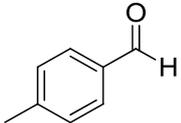
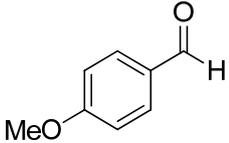
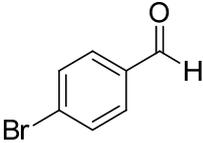
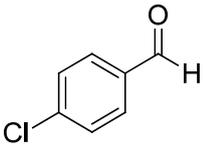
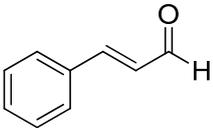
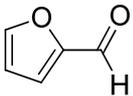
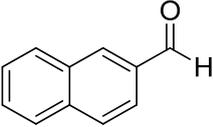
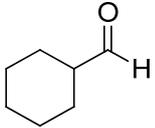
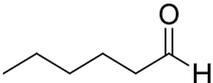
De acuerdo con los resultados obtenidos, se eligió el ligando **44** como el más adecuado para llevar a cabo el estudio del alcance y limitaciones del uso de este tipo de ligandos en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc en presencia de  $Ti(O^iPr)_4$  a distintos aldehídos.

#### 4.4.4. Alcance y limitaciones de la reacción.

Estudiada la capacidad catalítica de los ligandos quirales sintetizados de tipo aminoalcohol derivados de D-fructosa, **43** – **49** (ligandos con estructura de  $\beta$ -D-fructopiranososa) y **53** – **59** (ligandos con estructura de  $\alpha$ -L-sorbopiranososa), se llevó a cabo la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído. Se eligió el ligando **44** como el más adecuado para comprobar la aplicabilidad a una serie de aldehídos, aromáticos,  $\alpha,\beta$ -insaturados y alifáticos cíclicos y lineales, obteniéndose los correspondientes alcoholes secundarios, tal y como se muestra en la Tabla 4.19.

Tabla 4.19. Adición enantioselectiva de  $Et_2Zn^a$  a aldehídos catalizada por el ligando **44**<sup>b</sup> en presencia de  $Ti(O^iPr)_4^c$  en 0.25 mL de hexano a 0 °C.

Entrada	Aldehído	Conversión (%) <sup>d</sup>	Rendimiento (%) <sup>e</sup>	e.e. (%) <sup>d</sup>	Configuración <sup>f</sup>
1		100	80	92 (96) <sup>g</sup>	<i>S</i>
2		98	81	92	<i>S</i>

Entrada	Aldehído	Conversión (%) <sup>d</sup>	Rendimiento (%) <sup>e</sup>	e.e. (%) <sup>d</sup>	Configuración <sup>f</sup>
3		100	90	96	S
4		95	64	83	S
5		95	78	92	S
6		100	89	85	S
7		90	68	98	S
8		95	85	72	R
9		100	62	13	R
10		99	84	92 <sup>h</sup>	S
11		70	59	35	S
12		81	57	62	S

<sup>a</sup> 3 eq de Et<sub>2</sub>Zn 1M en hexano. <sup>b</sup> 20 mol % de ligando **12**. <sup>c</sup> 1.4 eq de Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub>. <sup>d</sup> Determinado por CG utilizando las condiciones indicadas en la parte experimental. <sup>e</sup> Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía. <sup>f</sup> Producto aislado. <sup>g</sup> Exceso enantiomérico obtenido con 30 mol % de ligando. <sup>h</sup> Determinado por HPLC utilizando las condiciones indicadas en la parte experimental.

De forma general, el ligando **44** ha resultado ser catalíticamente activo para la mayoría de los aldehídos aromáticos,  $\alpha,\beta$ -insaturados y alifáticos lineales ensayados, induciendo elevadas tasas de conversión (70 – 100 %), siendo la

tasa de conversión más baja obtenida para el ciclohexanaldehído (70 %, entrada 11).

En el caso de los *orto*- y *meta*- metilbenzaldehídos, electrón-dadores, se obtuvieron excelentes enantioselectividades (92 % y 96 % ee, respectivamente), aumentando ligeramente la enantioselectividad conseguida para el benzaldehído (entrada 1). En cuanto al *para*-metilbenzaldehído, disminuyó ligeramente la enantioselectividad (entrada 4, 83 % ee), lo que indica que la enantioselectividad va a depender en cierta medida de la posición de los sustituyentes metilo en el anillo aromático del aldehído y del impedimento estérico en las proximidades del centro activo.

En benzaldehídos sustituidos en *para* con grupos electrón-donantes, como el *p*-anisaldehído se observó que se mantiene una elevada enantioselectividad (entrada 5, 92 % ee). En el caso de benzaldehídos sustituidos en *para* con grupos electrón-atrayentes, la enantioselectividad para el *p*-clorobenzaldehído llega a ser del 98 % ee (entrada 7), sin embargo se apreció una ligera disminución en el *p*-bromobenzaldehído (entrada 6, 85 % ee). Los efectos electrónicos no están claramente definidos en el control estereoquímico.

No obstante, estudios con otros ligandos derivados de carbohidratos con estructura similar en la misma reacción no han podido definir, como en este caso, una regla clara de que sustituyentes y en que posición en los anillos aromáticos favorezcan o dificulten la variabilidad en los ee y conversiones.<sup>162</sup>

Con aldehídos aromáticos voluminosos, como el 2-naftaldehído, el correspondiente alcohol secundario se consiguió con una excelente enantioselectividad (entrada 10, 92 % ee), del mismo orden de magnitud que la conseguida con el benzaldehído.

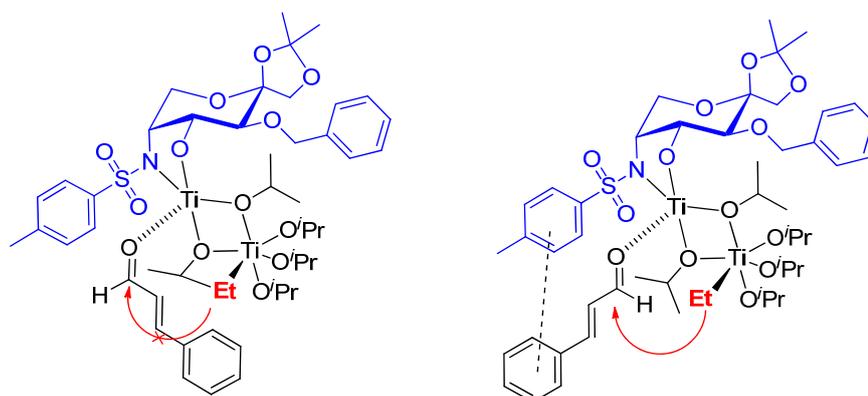
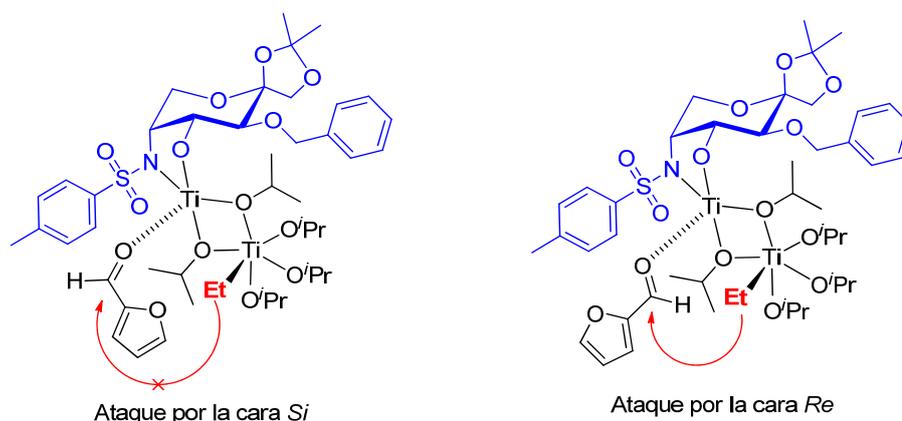
Al igual que sucedería con los ligandos de tipo diol anteriormente descritos, el nivel más bajo de enantioselectividad se consiguió con el aldehído heteroaromático ensayado, el furaldehído (entrada 8, 21 % ee), obteniéndose mayoritariamente el enantiómero *R*. En el caso de aldehídos  $\alpha,\beta$ -insaturados, como el cinamaldehído, la reacción tuvo lugar con un nivel moderado de enantioselectividad (entrada 8, 72 % ee), obteniendo también mayoritariamente el enantiómero *R* del correspondiente alcohol secundario.

---

<sup>162</sup> Ver referencia 118, Pág 72 y 124, Pág. 75.

En cuanto a los aldehídos alifáticos ensayados, la adición de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a benzaldehído generó los correspondientes alcoholes secundarios con enantioselectividades bajas en el caso de alifáticos cíclicos, ciclohexanaldehído (entrada 11, 35 % ee), y enantioselectividades moderadas en el caso de alifáticos lineales, hexanal (entrada 12, 62 % ee).

En todos los aldehídos ensayados la reacción de adición dio el alcohol secundario con configuración *S*, debido al ataque del grupo alquilo a la cara *Si* del carbonilo del aldehído, excepto para el furaldehído y el cinamaldehído que como hemos comentado anteriormente dieron lugar al enantiómero *R*. Esta preferencia por el enantiómero *R* puede explicarse por el menor impedimento estérico entre el hidrógeno del aldehído y el grupo isopropóxido unido al oxígeno puente del complejo bimetálico de titanio, tal y como se muestra en la Figura 4.8 para el caso del cinamaldehído y en la Figura 4.9 para el furaldehído.

Ataque por la cara *Si*Ataque por la cara *Re*Figura 4.8. Estados de transición postulados para el ataque por la cara *Re* y *Si* del cinamaldehído.Ataque por la cara *Si*Ataque por la cara *Re*Figura 4.9. Estados de transición postulados para el ataque por la cara *Re* y *Si* del furaldehído.

A la vista de los resultados experimentales, podemos concluir que el ligando **44**, aminoalcohol de tipo hidroxisulfonamida, tiene capacidad catalítica para llevar a cabo la adición enantioselectiva de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a aldehídos aromáticos y

alifáticos lineales con altas tasas de conversión y altas enantioselectividades (hasta el 98 % ee con *p*-clorobenzaldehído).



## **5. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS**



## 5. CONCLUSIONES

- i. Se han sintetizado y caracterizado diversos ligandos de tipo diamina basados en  $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo (Ligandos **7**, **8**, **10** y **11**), que no han mostrado actividad catalítica alguna en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.
- ii. Se han optimizado las condiciones de reacción en la adición enantioselectiva de  $\text{Et}_2\text{Zn}$  a aldehídos, tanto para ligandos de tipo diol como para ligandos de tipo aminoalcohol.
- iii. Se han evaluado ligandos quirales de tipo diol basados en  $\alpha$ - y  $\beta$ -D-glucopiranosido de metilo (Ligandos **12-15**) y en  $\alpha$ - y  $\beta$ -D-galactopiranosido de metilo (Ligandos **16-19**), en la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos. El ligando **12** ha resultado ser el más activo de esta familia de ligandos llegando a obtenerse conversiones elevadas y de hasta el 69 % de ee.
- iv. Se ha evaluado la actividad catalítica de ligandos quirales de tipo diol basados en D-fructosa (Ligandos **25-28** y **34-37**) en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos, y el ligando **27** con el sustituyente OMs en posición 3 ha sido el más activo induciendo enantioselectividades de hasta el 86 % de ee.
- v. Se han sintetizado y caracterizado ligandos quirales de tipo aminoalcohol, basados en D-fructosa, con estructura de  $\beta$ -D-fructopiranososa (Ligandos **43-49**) y con estructura de  $\alpha$ -L-sorbopiranososa (Ligandos **53-59**). Se ha evaluado su actividad catalítica en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos. Los ligandos con estructura de  $\beta$ -D-fructopiranososa han mostrado una actividad moderada induciendo enantioselectividades en torno al 50 % ee, excepto el ligando **44**, que mostró una alta actividad catalítica dando lugar a altas conversiones y excelentes enantioselectividades (hasta 98 % de ee) en el caso de aldehídos

aromáticos y moderadas-altas enantioselectividades con aldehídos alifáticos lineales y  $\alpha,\beta$ -insaturados.

## 5. CONCLUSIONS

- i. A variety of diamine-based chiral ligands derived from methyl  $\alpha$ -D-glucopyranoside (ligands **7**, **8**, **10** and **11**) were successfully synthesized and characterized. However, these ligands have shown no catalytic activity in the enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde.
- ii. Reaction conditions for the enantioselective addition of ethylzinc to aldehydes using both diol-based and aminoalcohol-based chiral ligands were studied and optimized.
- iii. Diol-based chiral ligands derived from type  $\alpha$ - and  $\beta$ -methyl D-glucopyranoside (ligands **12-15**) and  $\alpha$ - and  $\beta$ -methyl D-galactopyranoside (ligands **16-19**) were evaluated as assistants in the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes. Ligand **12** has proven to be the most active ligand of this family, obtaining over 90% conversion rates and enantioselectivities of 69% ee.
- iv. Diol-based chiral ligands derived from D-fructose (ligands **25-28** y **34-37**) were evaluated as assistants in the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes. Ligand **27**, with OMs substituent in position 3, is the most active inducing enantioselectivity of 86% ee.
- v. Aminoalcohol-based chiral ligands derived from D-fructose, with  $\beta$ -D-fructopyranose (ligands **43-49**) and  $\alpha$ -L-sorbopyranose (ligands **53-59**) structures were synthesized and characterized. Their catalytic activity for the enantioselective addition of diethylzinc to aldehydes was also evaluated. Ligands with structure  $\beta$ -D-fructopyranose (**43-49**) showed high conversion rates and moderate enantioselectivities of around 50% ee, except ligand **44**, which showed the highest catalytic activity, leading to high conversion rates and high enantioselectivities with up to 98% ee when aromatic aldehydes, such as p-chlorobenzaldehyde, were used while when lineal aliphatic and  $\alpha,\beta$ -insaturates aldehydes moderates to high enantioselectivities were obtained.



## **6. EXPERIMENTAL**



## 6. EXPERIMENTAL

### 6.1. MÉTODOS GENERALES

Las soluciones se han secado sobre  $\text{MgSO}_4$  o  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro y se han concentrado bajo presión reducida. Las cromatografías en capa fina se han realizado sobre sílica gel 60  $F_{254}$  soportado en láminas de aluminio y se han empleado como reveladores  $\text{H}_2\text{SO}_4$  en etanol (5% en vol.), vainillina,  $\text{KMnO}_4$  y molibdato amónico (10% p/v) en una solución de  $\text{H}_2\text{SO}_4$  acuoso al 10% que contiene sulfato de cerio tetrahidrato al 0.8% (p/v) como revelador específico para aminas. Las cromatografías en columna se han realizado sobre sílica gel 60 (Merck, 230-400 mesh).

Los espectros de masas de baja resolución se registraron con un equipo HPLC-MS Agilent Technologies 1200 (6110 Quadrupole LC/MS), con columnas Zorbax Eclipse XDB-C18 4.6 x 150 mm e ionización por electrospray (ESI), perteneciente al Grupo BIO250. Condiciones de análisis por LC-MS: Flujo 0.8 mL/min.; detector LRMS ESI; Disolvente A (agua + 0.1%  $\text{HCOOH}$ ), Disolvente B (ACN + 0.1%  $\text{HCOOH}$ ). Se parte de una isocrática de Disolvente A (90%) + Disolvente B (10%) que se mantiene durante 2 minutos y luego se ejecuta un gradiente de 12 minutos hasta el 100% del Disolvente B. Se mantiene con esa proporción de disolvente durante 5 minutos y vuelve a las condiciones iniciales en los siguientes 3 minutos.

Los espectros de  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  RMN se han registrado en espectrómetros Varian Inova Unity 300 MHz, Varian Direct Drive 400 MHz, Varian Direct Drive 500 MHz y Varian Direct Drive 600 MHz en solución de  $\text{CDCl}_3$  o  $\text{CD}_3\text{OD}$  (patrón interno  $\text{Me}_4\text{Si}$ ).

Los espectros de masas de alta resolución se han obtenido utilizando un Espectrómetro de Masas de Alta Resolución LCT-TOF Premier XE, Micromass Technology.

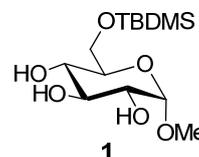
Las rotaciones ópticas se han medido con un polarímetro Jasco DIP-370 (tubo 1-dm).

Los excesos enantioméricos se han medido mediante Cromatografía de Gases utilizando un Cromatógrafo Hewlett-Packard 6890 equipado con un detector de llama y utilizando columnas quirales de capilar de sílice fundida de 30 m x 0,25 mm x 0,25  $\mu\text{m}$  de tamaño SUPELCO Alpha-DEX<sup>TM</sup> 325, Beta-DEX<sup>TM</sup> 325 y Gamma-DEX<sup>TM</sup> 325, usando He como gas portador. Las temperaturas del inyector y detector se mantuvieron constantes a 270 °C. Adicionalmente, los excesos enantioméricos se midieron mediante Cromatografía Líquida de Alto Rendimiento (HPLC) utilizando un aparato Agilent 1200 Series acoplado a un detector UV y la columna quiral utilizada fue CHIRALPAK IA fabricada por Daicel.

## 6.2. SÍNTESIS DE LIGANDOS TIPO ETILENDIAMINA DERIVADOS DE $\alpha$ -GLUCOPIRANOSIDO DE METILO

### 6-O-Terc-butildimetilsil- $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo (**1**)<sup>163</sup>

Se disuelve  $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo (1.5 g, 7.72 mmol) en 18 mL de DMF, se enfría a 0 °C y se mantiene en agitación. Se adiciona imidazol (1.34 g, 19.58 mmol) hasta disolverlo y a continuación se añade TBDMSCl (1.25 g, 8.28 mmol) en atmósfera anhidra. Se deja en agitación durante 24 horas. Se monitoriza por cromatografía en capa fina con AcOEt y AcOEt:MeOH (8:2). Se evapora el disolvente en rotavapor hasta obtener un residuo que se disuelve en AcOEt (150 mL) y se lava con agua y salmuera. Se seca la fase orgánica con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente en rotavapor. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna flash (CCF) usando Hexano:AcOEt (1:4) como eluyente. Se obtuvo el producto **1** (2.04 g, 85 %) en forma de sólido blanco, cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.



$[\alpha]_D^{28}$ : + 110 (c 0.2, CHCl<sub>3</sub>)

#### Datos de RMN

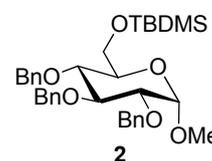
<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 4.73 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H, H-1), 3.84 (d,  $J$  = 4.7 Hz, 2H, H-6,6'), 3.75 (t,  $J$  = 9.2 Hz, 1H, H-3), 3.53 – 3.44 (m, 3H, H-2, H-4, H-5), 3.41 (s, 3H, OMe), 0.90 (s, 9H, C(Me)<sub>3</sub>), 0.09 (s, 6H, 2Me).

<sup>13</sup>C (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 99.31 (C-1), 74.89 (C-2), 72.35 (C-4), 71.69 (C-3), 71.39 (C-5), 63.87 (C-6), 55.44 (OMe), 26.03 (<sup>t</sup>Bu), 18.49 (Si-C), -5.19 (Si-Me).

**HRMS ESI**: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>28</sub>O<sub>6</sub>SiNa [M+Na]<sup>+</sup>: 331.1553, encontrado 331.1549.

### 2,3,4-Tri-O-bencil-6-O-terc-butildimetilsil- $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo (**2**)<sup>164</sup>

Se disuelve **1** (1.864 g, 6.04 mmol) en 30 mL de DMF y se adiciona NaH (1.208 g, 30.2 mmol). Se deja la mezcla de reacción en agitación con atmósfera inerte y a temperatura ambiente durante 1 hora aproximadamente. A continuación se enfría la mezcla de reacción a 0° C y se adiciona BnBr (3,615 mL, 30,2 mmol), monitorizándose la reacción por cromatografía en capa fina en hexano:AcOEt (9:1) como eluyente. Se mantiene en agitación durante toda la noche, y cuando por cromatografía en capa fina se observa la desaparición del producto de partida, se evapora el disolvente a vacío y el residuo obtenido se



<sup>163</sup> a) H. H. Brandstetter, E. Zbiral, *Helv. Chim. Acta*, **1980**, 63, 327. b) T. Halmos, R. Montserret, J. Filippi, K. Antonakis, *Carbohydr. Res.*, **1987**, 170, 57.

<sup>164</sup> a) W. Wang, X.-L. Li, P.-Z. Zhang, H. Chen, *Chin. J. Chem.*, **2008**, 26, 208. b) J. C. Lee, S. Francis, D. Dutta, V. Gupta, Y. Yang, J.-Y. Zhu, J. S. Tash, E. Schönbrunn, G. I. Georg, *J. Org. Chem.*, **2012**, 77, 3082.

diluye con AcOEt (75 mL) y se lava con agua y salmuera (2 x 75 mL). La fase orgánica se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora en rotavapor. El residuo se purifica en CCF en hexano:AcOEt (9:1) como eluyente. Se obtiene un sirupo transparente **2** (2.57 g, 73 %), cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.

$[\alpha]_D^{28}$ : + 24 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

#### Datos de RMN

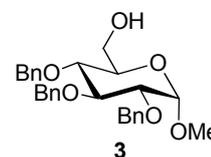
<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.43 – 7.27 (m, 15H, 3PhCH<sub>2</sub>), 5.03 – 4.61 (m, 6H, 3PhCH<sub>2</sub>), 4.73 – 4.60 (m, 1H, H-1), 4.07 – 3.95 y 3.70 – 3.46 (2m, 4H, H-2, H-3, H-4 y H-5), 3.80 (d, *J* = 3.0 Hz, 2H, H-6,6'), 3.38 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 0.90 (s, 9H, C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>), 0.06 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 138.98, 138.69, 138.44, 128.56, 128.54, 128.23, 128.20, 127.97, 127.80 y 127.74 (3PhCH<sub>2</sub>), 98.06 (C-1), 82.33 (C-2), 80.44 (C-4), 77.95 (C-3), 75.99 (C-5), 75.13, 73.50 y 71.69 (3PhCH<sub>2</sub>), 62.46 (C-6), 55.03 (OMe), 26.08 (3Me), 18.47 (Si-C), -5.01 y -5.22 (Si-Me).

**HRMS ESI**: Calculado para C<sub>34</sub>H<sub>46</sub>O<sub>6</sub>SiNa, [M+Na]<sup>+</sup>: 601.2961, encontrado 601.2952.

#### 2,3,4-Tri-O-bencil-α-D-glucopiranosido de metilo (**3**)<sup>165</sup>

Se disuelve **2** (2.50 g, 4.33 mmol) en 60 mL de THF y se adiciona tamiz molecular (TM) de 4 Å (100 mg). A 0° C y agitación se adiciona TBAF·3H<sub>2</sub>O (6.830 g, 21.65 mmol) en 22 mL de THF. Se monitoriza por cromatografía en capa fina con hexano:AcOEt (5:2). La reacción se deja en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La cromatografía en capa fina indica ausencia de producto de partida, se filtra sobre celita y se evapora el disolvente. El residuo se diluye con AcOEt (100 mL) y se lava con NaHCO<sub>3</sub> al 10 % (2 x 60 mL) y H<sub>2</sub>O (2 x 60 mL). La fase orgánica (FO) se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro, se filtra y se evapora el disolvente hasta obtener un residuo que se purifica mediante CCF en Hexano:AcOEt (5:2) como eluyente, obteniéndose un sirupo transparente **3** (1.60 g, 79 %), cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.



$[\alpha]_D^{27}$ : + 22 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

#### Datos de RMN

<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.44 – 7.29 (m, 15H, 3PhCH<sub>2</sub>), 5.06 – 4.66 (m, 6H, 3PhCH<sub>2</sub>), 4.62 (d, *J* = 3.6 Hz, 1H, H-1), 4.10 – 4.01 (m, 1H, H-3), 3.85 – 3.66 (m, 4H, H-2, H-5, H-6 y H-6'), 3.61 – 3.51 (m, 2H, H-2, H-4), 3.41 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>).

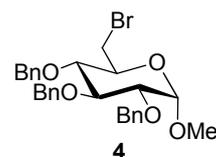
<sup>165</sup> Ver referencia 164a), Pág. 162.

$^{13}\text{C}$  (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 138.88, 138.29, 138.26, 128.59, 128.52, 128.23, 128.14, 128.07, 128.06, 127.98 y 127.72 ( $3\text{PhCH}_2$ ), 98.32 (C-1), 82.09 (C-2), 80.15 (C-4), 77.58 (C-3), 75.86, 75.15 y 73.55 ( $3\text{PhCH}_2$ ), 70.82 (C-5), 62.01 (C-6), 55.31 ( $\text{OCH}_3$ ).

**HRMS ESI:** Calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_6\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 487.2097, encontrado 487.2089.

### 2,3,4-Tri-*O*-bencil-6-bromo-6-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo (**4**)<sup>166</sup>

Se disuelve **3** (1.6 g, 3.45 mmol) en aproximadamente 60 mL de Py, en baño de hielo a 0° C y agitación, se adiciona  $\text{Ph}_3\text{P}$  (2.71g, 10.35 mmol) y  $\text{CBr}_4$  (3.44 g, 10.35 mmol) hasta su disolución completa. La mezcla de reacción se calienta a 65° C y se monitoriza por cromatografía en capa fina con Hexano:Éter (1:3) como eluyente. Transcurridas 2 horas la cromatografía en capa fina indica la ausencia de producto de partida. Se adiciona MeOH (40 mL aprox.), se deja 15 minutos en agitación a temperatura ambiente. Posteriormente, se evapora el disolvente hasta la aparición de un residuo marrón-violáceo que se purifica mediante CCF en hexano:éter (3:1) obteniendo **7** (1.34 g, 74 %) como un sólido blanco cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.



$[\alpha]_D^{27}$ : + 30 (c 1,  $\text{CHCl}_3$ )

#### Datos de RMN

$^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.39 – 7.26 (m, 15H, 3Ph), 5.00 y 4.93 (2d,  $J = 10.8$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.84 – 4.78 y 4.66 – 4.61 (2m, 4H,  $2\text{PhCH}_2$ ), 4.68 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H-1), 4.01 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H-3), 3.83 – 3.77 (m, 1H, H-5), 3.63 (dd,  $J = 11.0, 2.4$  Hz, 1H, H-2), 3.58 – 3.53 (m, 2H, H-6), 3.50 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H-4), 3.40 (s, 3H).

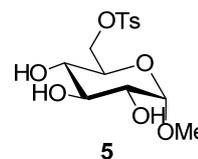
$^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 138.72, 138.16, 128.65, 128.65, 128.58, 128.25, 128.13, 128.12, 128.08, 128.06 y 127.83 ( $3\text{PhCH}_2$ ), 98.30 (C-1), 81.93 (C-3), 80.15 (C-2), 79.75 (C-4), 75.93, 75.44 y 73.61 ( $3\text{PhCH}_2$ ), 69.53 (C-5), 55.54 ( $\text{OCH}_3$ ), 33.81 (C-6).

**HRMS ESI:** Calculado para  $\text{C}_{28}\text{H}_{31}\text{O}_5\text{Na}$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 549.1253, encontrado 549.1251.

<sup>166</sup> C. Limousin, A. Olesker, J. Cléophas, A. Petit, A. Loupy, G. Lukacs, *Carbohydr. Res.* **1998**, 312, 23.

### 6-O-Tosil- $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo (**5**)<sup>167</sup>

Se disuelve  $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo (1 g, 5.14 mmol) en 16 mL de Py anhidra. A 0 °C y en atmósfera de Ar, se adiciona CITs (982 mg, 5.14 mmol). Se mantiene la agitación a temperatura ambiente y se monitoriza la reacción por cromatografía en capa fina en DCM:MeOH (9:1). Transcurridas 48 horas, se evapora el disolvente a vacío y el residuo se diluye en DCM (15 mL) y se lava con HCl 1N (2 x 10 mL) y agua (2 x 10 mL). La FO se seca, filtra y evapora. El residuo obtenido se purifica en CCF utilizando como eluyente DCM:MeOH (9:1) obteniendo **5** (892 mg, 49.7 %) como un sirupo incoloro cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.



$[\alpha]_D^{27}$ : + 93 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

#### Datos de RMN

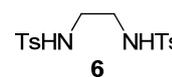
<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.79 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H, PhS), 7.33 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 2H, PhS), 4.67 (d,  $J$  = 3.7 Hz, 1H, H-1), 4.32 – 4.22 (m, 2H, H-6,6'), 3.76 – 3.68 (m, 5H, H-3, H-5 y 3OH), 3.50 – 3.41 (m, 2H, H-2 y H-4), 3.34 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.43 (s, 3H, PhCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 145.09, 130.01 y 128.14 (Ph), 99.48 (C-1), 74.37 (C-5), 72.01 (C-3), 69.73 (C-2), 69.57 (C-4), 69.27 (C-6), 55.57 (OCH<sub>3</sub>), 21.79 (PhCH<sub>3</sub>).

**HRMS ESI**: Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>O<sub>8</sub>SNa [M+Na]<sup>+</sup>: 371.0777, encontrado 371.0756.

### *N,N'*-Bis-tosil-etilendiamina (**6**)<sup>168</sup>

Se disuelve 1,2-etilendiamina (1 mL, 15 mmol) en 50 mL de Py. A 0° C y agitación bajo atmósfera de Ar, se adiciona CITs (5,84 g, 30 mmol). Se deja en agitación a temperatura ambiente durante 12 horas. Pasado ese tiempo, a la mezcla de reacción se le adiciona unos 250 mL de agua, precipitando un sólido que se lava con éter y se seca a vacío para obtener **6** (4.47 g, 81 %) cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.



#### Datos RMN

<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.69 (d,  $J$  = 8.1 Hz, 4H, Ts), 7.29 (d,  $J$  = 7.9 Hz, 4H, Ts), 3.06 – 3.02 (m, 4H, 2CH<sub>2</sub>), 2.41 (s, 6H, 2CH<sub>3</sub>).

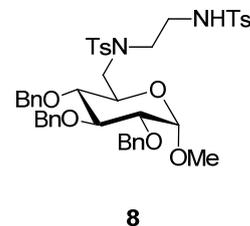
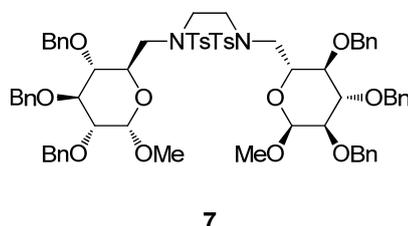
**HRMS ESI**: Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>19</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub>S<sub>2</sub>, [M-H]<sup>-</sup>: 367.0786, encontrado 367.0793.

<sup>167</sup> P. A. Burland, H. M. I. Osborn, A. Turkson, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, **2011**, 19(18), 5679.

<sup>168</sup> Y. Fukudome, H. Naito, T. Hata, H. Urabe, *J. Am. Chem. Soc.*, **2008**, 130, 1820.

***N,N'*-Bis-tosil-*N,N'*-bis-(metil 2,3,4-tri-*O*-bencil-6-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosid-6-il)-1,2-etilendiamina (7) y *N,N'*-bis-tosil-*N*-(metil 2,3,4-tri-*O*-bencil-6-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosid-6-il)-1,2-etilendiamina (8)**

Se disuelve **6** (133 mg, 0.36 mmol) y  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (259 mg, 0.79 mmol) en 36 mL de DMF y se mantiene en agitación. A la



mezcla se añade, gota a gota, **4** (420 mg, 0.79 mmol) disueltos en 12 mL de DMF. Se calienta a 80° C y se monitoriza por cromatografía en capa fina en Éter:Hexano (1:1). Transcurridas 24 horas aproximadamente, la cromatografía en capa fina con éter:hexano (1:1) como eluyente, indica ausencia de producto de partida y la presencia de dos nuevos productos de menor movilidad. Se evapora el disolvente hasta la aparición de un sirupo. Se purifica el residuo mediante CCF en éter:hexano (1:2  $\rightarrow$  1:1  $\rightarrow$  2:1) como eluyente, obteniéndose en primer lugar un sólido blanco de aspecto esponjoso **7** (323 mg, 71 %). En segundo lugar se obtiene **8** (50 mg, 17 %).

### **Producto 7**

$[\alpha]_D^{28}$ : + 28.6 (*c* 1,  $\text{CHCl}_3$ )

### **Datos de RMN**

$^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.61 y 7.14 (2d,  $J = 8.2$  Hz, 4H, Ts), 7.36 – 7.24 (m, 15H, 3PhCH<sub>2</sub>), 4.99 – 4.57 (m, 6H, 3PhCH<sub>2</sub>), 4.55 (d,  $J = 3.4$  Hz, 1H, H-1), 3.97 (t,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H-3), 3.78 (t,  $J = 8.4$  Hz, 1H, H-5), 3.53 – 3.40 (m, 3H, H-6, H-6' y H-2), 3.39 – 3.18 (m, 2H, NCH<sub>2</sub>), 3.17 – 3.13 (m, 1H, H-4), 3.12 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.39 (s, 3H, PhCH<sub>3</sub>).

$^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 143.37, 138.76, 138.38, 138.22, 136.10, 129.67, 128.61, 128.55, 128.13, 128.11, 128.04, 127.87, 127.78 y 127.70 (Ph), 97.73 (C-1), 82.09 (C-2), 80.31 (C-4), 79.22 (C-3), 75.83, 74.78 y 73.36 (3PhCH<sub>2</sub>), 70.02 (C-5), 55.34 (OCH<sub>3</sub>), 50.86 (C-6), 49.08 (NCH<sub>2</sub>), 21.66 (PhCH<sub>3</sub>).

**HRMS ESI:** Calculado para  $\text{C}_{72}\text{H}_{80}\text{N}_2\text{O}_{14}\text{S}_2\text{Na}$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 1283.4949, encontrado 1283.4912.

### **Producto 8**

$[\alpha]_D^{27}$ : + 20.8 (*c* 1,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.72 – 7.14 (m, 23H, 5Ph), 5.70 (t,  $J = 6.0$  Hz, 1H, NH), 5.01 – 4.50 (m, 6H, 3PhCH<sub>2</sub>), 4.61 (d,  $J = 3.3$  Hz, 1H, H-1), 3.98 (dd,  $J = 18.6$ , 9.5 Hz, 2H, H-6,6'), 3.54 – 3.42 (m, 4H, H-2, H-3, H-4 y H-5), 3.24 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>),

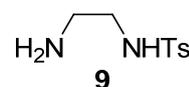
3.18 (m, 2H,  $CH_2NH$ ), 3.11 (t,  $J = 9.4$  Hz, 2H,  $NCH_2$ ), 2.40 y 2.39 (2s, 6H,  $2PhCH_3$ ).

$^{13}C$  (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 143.75, 138.51, 138.09, 137.93, 137.10, 134.64, 129.72, 129.69, 128.52, 128.42, 128.39, 128.10, 127.97, 127.82, 127.74, 127.68, 127.53 y 127.08 (5Ph), 97.67 (C-1), 81.52 (C-2), 79.93 (C-4), 79.45 (C-3), 75.72, 74.56 y 73.32 ( $3PhCH_2$ ), 70.34 (C-5), 55.43 (OCH<sub>3</sub>), 51.86 (C-6), 50.97 ( $NCH_2$ ), 42.97 ( $CH_2NH$ ), 21.50 ( $PhCH_3$ ).

**HRMS ESI:** Calculado para  $C_{44}H_{50}N_2O_9S_2Na$ ,  $[M+Na]^+$ : 837.2855, encontrado 837.2847.

### ***N*-Tosil-etilendiamina (9)<sup>169</sup>**

A una solución agitada de 1,2-etilendiamina (6 g, 100 mmol) en 10 mL de DCM, se adiciona lentamente una solución de CITs (1.9 g, 10 mmol) en 25 mL de DCM. Transcurridas 24 horas, la cromatografía en capa fina revela la presencia de un compuesto de mayor movilidad que la 1,2-etilendiamina. La mezcla de reacción se lava con agua (2 x 25 mL), y la FO se seca, filtra y se evapora. El residuo obtenido se purifica por CCF utilizando como eluyente DCM:MeOH (9:1), obteniendo **9** (1.5 g, 70 %) como un sólido amarillento cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.



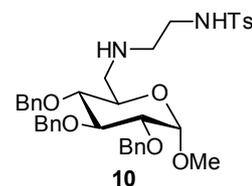
### **Datos de RMN**

$^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$ : 7.76 y 7.30 (2d,  $J = 8.1$  Hz, 4H,  $PhCH_3$ ), 3.00 – 2.96 y 2.86 – 2.82 (2m, 4H,  $2CH_2$ ), 2.42 (s, 3H,  $PhCH_3$ ).

**HRMS ESI:** Calculado para  $C_9H_{15}N_2O_2S$ ,  $[M+H]^+$ : 215.0854, encontrado 215.0846.

### ***N*-(Metil 2,3,4-tri-*O*-bencil-6-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosid-6-il)-*N'*-tosil-1,2-etilendiamina (10)**

Se disuelve **9** (115 mg, 0.537 mmol) y  $Cs_2CO_3$  (175 mg, 0.537 mmol) en 20 mL de DMF, se calienta a 85 °C y se adiciona gota a gota, una disolución de **4** (236 mg, 0.447 mmol) en 35 mL de DMF. Transcurridas 15 horas, la cromatografía en capa fina en éter:hexano (4:1) indica la ausencia del azúcar de partida y la presencia de un compuesto de menor movilidad. Se evapora el disolvente y el residuo se diluye con AcOEt (15 mL) y se lava con agua y salmuera (2 x 10 mL). La FO se seca, filtra y evapora. El residuo obtenido se purifica por CCF utilizando como eluyente AcOEt:hexano (3:1) obteniéndose **10** (257 mg, 87 %).



<sup>169</sup> R. Pedrosa, J. M. Andrés, R. Manzano, C. Pérez-López, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 3101.

$[\alpha]_D^{28}$ : + 52 (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>)

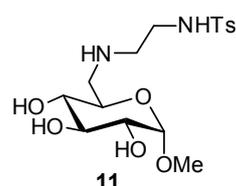
<sup>1</sup>H (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.71 – 7.17 (m, 19H, 4Ph), 5.08 – 4.58 (m, 6H, 3PhCH<sub>2</sub>), 4.52 (d, *J* = 3.4 Hz, 1H, H-1), 4.05 – 3.96, 3.94 – 3.88 y 3.74 – 3.65 (3m, 3H, H-3, H-4 y H-5), 3.51 (m, 4H, H-6, H-6' y NHCH<sub>2</sub>), 3.21 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.16 (dd, *J* = 8.2, 3.9 Hz, 1H, H-2), 3.11 – 2.88 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NHTs), 2.44 (s, 3H, PhCH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C (75 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 143.93, 138.79, 138.32, 138.23, 135.86, 129.97, 128.75, 128.68, 128.33, 128.22, 128.20, 128.05, 127.93, 127.70 y 127.30 (4Ph), 98.08 (C-1), 81.91 (C-2), 80.15 (C-4), 79.69 (C-3), 75.97, 74.92 y 73.61 (3PhCH<sub>2</sub>), 70.22 (C-5), 55.60 (OCH<sub>3</sub>), 51.13 (C-6), 49.49 (NHCH<sub>2</sub>), 37.18 (CH<sub>2</sub>NHTs), 21.74 (PhCH<sub>3</sub>).

**HRMS ESI:** Calculado para C<sub>37</sub>H<sub>45</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S, [M+H]<sup>+</sup>: 661.2947, encontrado 661.2910.

### ***N'*-Tosil-*N*-(metil 6-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosid-6-il)-1,2-etilendiamina (11)**

En un tubo cerrado, se adicionó **5** (200 mg, 0.547 mmol), **9** (214.3 mg, 1 mmol) y LiCl (50 mg, 1.18 mmol) y se calentó a 130 °C durante 24 horas. Transcurrido ese tiempo, se retira la mezcla de reacción del baño caliente y se deja enfriar a temperatura ambiente. El sólido de color marrón formado, se diluye con DCM (15 mL) y se extrae con agua (3 x 15 mL).



Se combinan las fases acuosas y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se purifica por CCF utilizando como eluyente gradiente de DCM:MeOH (10:1 → 8:2), obteniéndose **11** (136 mg, 45 %) como un sirupo amarillento.

$[\alpha]_D^{28}$ : + 76.7 (c 0.1, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 7.76 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ts), 7.44 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H, Ts), 4.82 (d, *J* = 3.7 Hz, 1H, H-1), 3.81 – 3.65 (m, 2H, H-6, H-3), 3.59 (dd, *J* = 9.8, 3.7 Hz, 1H, H-2), 3.45 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.32 – 3.25 (m, 1H, H-4), 3.13 – 3.05 (m, 1H, H-5), 3.12 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H, NHCH<sub>2</sub>), 2.90 – 2.83 (m, 2H, CH<sub>2</sub>NHTs), 2.81 (dd, *J* = 11.1, 7.4 Hz, 1H, H-6'), 2.51 (s, 3H, PhCH<sub>3</sub>).

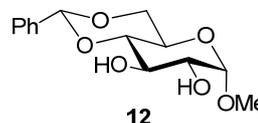
<sup>13</sup>C NMR (75 MHz, D<sub>2</sub>O) δ: 145.20, 135.22, 130.36, 126.94 (*Ph*), 99.46 (C-1), 73.14 (C-5), 72.04 (C-3), 71.44 (C-2), 69.19 (C-4), 55.57 (OCH<sub>3</sub>), 49.08 (C-6), 47.66 (NHCH<sub>2</sub>), 41.12 (CH<sub>2</sub>NHTs), 20.98 (PhCH<sub>3</sub>).

**HRMS ESI:** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>28</sub>N<sub>2</sub>O<sub>7</sub>S, [M+H]<sup>+</sup>: 391.1539, encontrado 391.1524.

### 6.3. SÍNTESIS DE LIGANDOS TIPO DIOL DERIVADOS DE $\alpha$ - Y $\beta$ -GLUCOPIRANOSIDO DE METILO

#### 4,6-O-Bencilidén- $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo (**12**)<sup>170</sup>

Siguiendo el método de Bundle:  $\alpha$ -D-glucopiranosido de metilo (1 g, 5.14 mmol), benzaldehído dimetilacetal (3.1 mL, 20.6 mmol) y ácido 10-canforsulfónico se disolvieron en 15 mL de MeCN anhídrido y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente se adicionó 0.1 mL de Et<sub>3</sub>N y se filtró la reacción. El residuo blanco se lavó con abundante MeCN. Las aguas madres se concentraron hasta aproximadamente 20-30 mL y se volvieron a filtrar. Los sólidos se combinaron y se purificaron por cristalización con EtOAc:Hexano y se secaron a vacío, obteniéndose **12** (1.3 g, 89.6 %) cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.



$[\alpha]_D^{28}$ : + 103 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

#### Datos de RMN

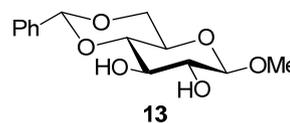
<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 7.53 – 7.48 y 7.40 – 7.33 (2m, 5H, PhCH), 5.54 (s, 1H, CHPh), 4.91 (d,  $J$  = 3.1 Hz, 1H, H-1), 4.27 (dd,  $J$  = 12.5, 1.5 Hz, 1H, H-6), 4.23 (m, 1H, H-5), 4.06 (dd,  $J$  = 12.5, 1.6 Hz, 1H, H-6'), 3.93 (dd,  $J$  = 10.0, 3.2 Hz, 1H, H-3), 3.89 (dd,  $J$  = 10.0, 3.1 Hz, H-2), 3.66 (m, 1H, H-4), 3.45 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.73 y 2.53 (2 br s, 2H, 2-OH, 3-OH).

<sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$ : 137.67, 129.29, 128.34 y 126.40 (PhCH), 101.35 (C-1), 100.36 (PhCH), 76.02 (C-4), 69.86 (C-2), 69.78 (C-3), 69.42 (C-6), 62.83 (C-5), 55.80 (OCH<sub>3</sub>).

HRMS ESI: Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>Na, [M+Na]<sup>+</sup>: 305.1001, encontrado 305.0992.

#### 4,6-O-Bencilidén- $\beta$ -D-glucopiranosido de metilo (**13**)<sup>171</sup>

Siguiendo el método de Bundle:  $\beta$ -D-glucopiranosido de metilo (1 g, 5.14 mmol), benzaldehído dimetilacetal (3.1 mL, 20.6 mmol) y ácido 10-canforsulfónico se disolvieron en 15 mL de MeCN anhídrido y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente se adicionó 0.1 mL de Et<sub>3</sub>N y se filtró la reacción. El residuo blanco se lavó con abundante MeCN. Las aguas madres se concentraron hasta aproximadamente 20-30 mL y se volvieron a filtrar. Los sólidos se combinaron y se purificaron por cristalización con EtOAc:hexano y se secaron a vacío,



<sup>170</sup> Ver referencias 138b), Pág. 95 y 138f), Pág. 95.

<sup>171</sup> Ver referencias 138b), Pág. 95 y 138e), Pág. 95.

obteniéndose **13** (940 mg, 64.8 %) cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.

$[\alpha]_D^{25}$ : -33 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

#### Datos de RMN

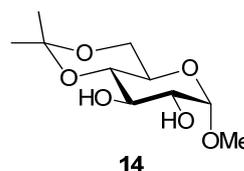
<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.55 – 7.49 y 7.41 – 7.33 (2m, 5H, *PhCH*), 5.60 (s, 1H, *PhCH*), 4.33 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-1), 4.31 (dd, *J* = 10.3, 4.4 Hz, H-6), 3.79 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-4), 3.65 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H, H-3), 3.55 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.52 – 3.42 (m, 2H, H-5 y H-6'), 3.29 (dd, *J* = 8.9, 7.8 Hz, 1H, H-2).

<sup>13</sup>C (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 139.14, 129.91, 129.02 y 127.52 (*PhCH*), 106.10 (C-1), 102.94 (*PhCH*), 82.34 (C-4), 75.92 (C-2), 74.62 (C-3), 69.72 (C-6), 67.61 (C-5), 57.54 (OCH<sub>3</sub>).

**HRMS ESI:** Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>Na, [M+Na]<sup>+</sup>: 305.1001, encontrado 305.1006.

#### 4,6-O-Isopropilidén-α-D-glucopiranosido de metilo (**14**)<sup>172</sup>

Se disuelve α-D-glucopiranosido de metilo (1 g, 5.14 mmol) en 10 mL de DMF bajo atmósfera de Ar. A continuación, se adiciona una cantidad catalítica de *p*-TsOH y dimetoxipropano. Se mantiene en agitación a temperatura ambiente durante 4 h. La cromatografía en capa fina en DCM:MeOH (9:1) indica la ausencia del producto de partida y la presencia de un compuesto de mayor movilidad. Se evapora el disolvente y el residuo se diluye con DCM (20 mL) y se lava con agua (2 x 10 mL). La FO se seca, filtra y evapora, y el residuo se purifica por CCF en DCM → DCM:MeOH (9:1) obteniéndose **14** (650 mg, 54 %) cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.



$[\alpha]_D^{28}$ : + 83 (c 1, MeOH)

#### Datos de RMN

<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.70 (d, *J* = 3.8 Hz, 1H, H-1), 3.82 (dd, *J* = 10.5, 5.6 Hz, 1H, H-6), 3.77 (dd, *J* = 10.5, 9.7 Hz, 1H, H-6'), 3.67 (t, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-3), 3.61 – 3.53 (m, 1H, H-5), 3.53 – 3.46 (m, 2H, H-2, H-4), 3.42 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 1.52 y 1.40 (2s, 6H, CMe<sub>2</sub>).

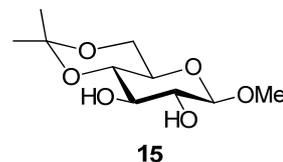
<sup>13</sup>C (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 102.01 (C-1), 100.78 (CMe<sub>2</sub>), 75.36 (C-3), 74.17 (C-2), 72.34 (C-4), 64.72 (C-5), 63.52 (C-6), 55.68 (OCH<sub>3</sub>), 29.50 y 19.34 (CMe<sub>2</sub>).

**HRMS ESI:** Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>Na, [M+Na]<sup>+</sup>: 257.1001, encontrado 257.0988.

<sup>172</sup> a) Ver referencia 138c), Pág. 95. b) A. T. Khan, M. M. Khan, A. Adhikary, *Carbohydr. Res.* **2011**, *346*, 673.

#### 4,6-O-Isopropilidén- $\beta$ -D-glucopiranosido de metilo (**15**)<sup>173</sup>

Se dispersa  $\beta$ -D-glucopiranosido de metilo (1 g, 5.14 mmol) en 10 mL de DMF anhidro a 0 °C y se adiciona tamiz molecular activado de 4 Å. A la mezcla se adiciona dimetoxipropeno (476  $\mu$ L, 5.14 mmol) y seguidamente se añade ácido *p*-toluensulfónico (5 mg). Se mantiene la agitación a 0 °C durante 6 horas hasta que la cromatografía en capa fina indica la ausencia del producto de partida y la presencia de un compuesto de mayor movilidad. Tras lo cual, se adicionó carbonato sódico anhidrido (1 g) con agitación energética a la mezcla fría durante 1 hora. Se filtró la mezcla y el filtrado se suspendió en agua fría (15 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La FO se secó, filtró y evaporó. El residuo blanco obtenido se cristalizó con EtOAc-Hexano, obteniéndose **15** (879 mg, 73 %) como un polvo blanco cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.



$[\alpha]_D^{28}$ : - 81 (c 0.1, H<sub>2</sub>O)

#### Datos de RMN

<sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 4.28 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H, H-1), 3.91 (dd, *J* = 10.7, 5.4 Hz, 1H, H-6), 3.80 (t, *J* = 10.5 Hz, 1H, H-3), 3.54 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.55 – 3.47 y 3.32 – 3.23 (2m, 4H, H-2, H-4, H-5, H-6'), 1.54 y 1.42 (2s, 6H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$ : 106.10 (C-1), 100.75 (CMe<sub>2</sub>), 75.95 (C-2), 74.99 (C-3), 74.86 (C-4), 68.50 (C-5), 63.18 (C-6), 57.51 (OCH<sub>3</sub>), 29.45 y 19.30 (CMe<sub>2</sub>).

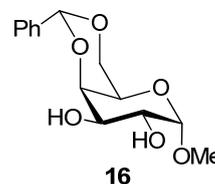
**HRMS ESI:** Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>Na, [M+Na]<sup>+</sup>: 257.1001, encontrado 257.1005.

<sup>173</sup> Ver referencia 138c), Pág. 95.

#### 6.4. SÍNTESIS DE LIGANDOS TIPO DIOL DERIVADOS DE $\alpha$ - Y $\beta$ - GALACTOPIRANÓSIDO DE METILO

##### 4,6-O-Bencilidén- $\alpha$ -D-galactopiranosido de metilo (**16**)<sup>174</sup>

Siguiendo el método de Bundle:  $\alpha$ -D-galactopiranosido de metilo (1 g, 5.14 mmol), benzaldehído dimetilacetal (3.1 mL, 20.6 mmol) y ácido 10-canforsulfónico se disolvieron en 15 mL de MeCN anhídrido y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. Posteriormente se adicionó 0.1 mL de Et<sub>3</sub>N y se filtró la reacción. El residuo blanco se lavó con abundante MeCN. Las aguas madres se concentraron hasta aproximadamente 20-30 mL y se volvieron a filtrar. Los sólidos se combinaron y se purificaron por cristalización con EtOAc:Hexano y se secaron a vacío, obteniéndose **16** (1.1 g, 75.8 %) cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.



$[\alpha]_D^{25}$ : + 134 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

##### Datos de RMN

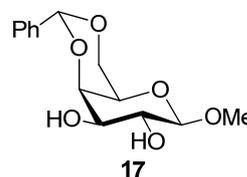
<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.52 – 7.47 y 7.40 – 7.34 (2m, 5H, *PhCH*), 5.52 (s, 1H, *PhCH*), 4.75 (d, *J* = 3.9 Hz, 1H, H-1), 4.28 (dd, *J* = 9.9, 4.5 Hz, 1H, H-6), 3.91 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-4), 3.82 – 3.76 (m, 1H, H-2), 3.72 (t, *J* = 10.0 Hz, 1H, H-6'), 3.62 – 3.57 (m, 1H, H-5), 3.47 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-3), 3.43 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 2.81 y 1.97 (2 br s, 2H, OH-2 y OH-3).

<sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  137.17, 129.36, 128.44 y 126.44 (*PhCH*), 102.03 (*PhCH*), 99.97 (C-1), 81.08 (C-4), 72.91 (C-3), 71.62 (C-2), 69.04 (C-6), 62.49 (C-5), 55.64 (OCH<sub>3</sub>).

**HRMS ESI**: Calculado para C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>Na, [M+Na]<sup>+</sup>: 305.1001, encontrado 305.0996.

##### 4,6-O-Bencilidén- $\beta$ -D-galactopiranosido de metilo (**17**)<sup>175</sup>

A una solución de  $\beta$ -D-galactopiranosido de metilo (1 g, 5.14 mmol) en 10 mL de CH<sub>3</sub>CN anhidro, se adicionó benzaldehído dimetilacetal (0.85 mL, 5.67 mmol) seguido de I<sub>2</sub> (127 mg, 0.5 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que la cromatografía en capa fina reveló la ausencia del producto de partida y la presencia de un compuesto de mayor movilidad. Se evapora a presión reducida para eliminar el disolvente y el catalizador. El residuo se purifica en CCF en AcOEt:MeOH (9:1) obteniéndose **17** (983 mg, 67.7 %) cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.



<sup>174</sup> Ver referencia 138h), Pág. 95.

<sup>175</sup> Ver referencia 138g), Pág. 95.

$[\alpha]_D^{28}$ : - 8.9 (c 1, MeOH)

#### Datos de RMN

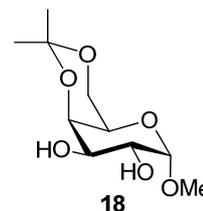
$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7.59 – 7.53 y 7.40 – 7.31 (2m, 5H, *PhCH*), 5.62 (s, 1H, *PhCH*), 4.25 (d,  $J = 7.5$  Hz, 1H, H-1), 4.26 – 4.21 (m, 2H, H-4 y H-2), 4.16 (dd,  $J = 12.4, 1.8$  Hz, 1H, H-6), 3.64 – 3.63 (m, 1H, H-6'), 3.63 – 3.62 (m, 1H, H-3), 3.57 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 3.58 – 3.56 (m, 1H, H-5).

$^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  139.73, 129.85, 128.98 y 127.61 (*PhCH*), 105.82 (*PhCH*), 102.47 (C-1), 77.55 (C-4), 73.78 (C-3), 72.02 (C-2), 70.23 (C-6), 68.07 (C-5), 57.33 ( $\text{OCH}_3$ ).

**HRMS ESI:** Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{Na}$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 305.1001, encontrado 305.0981.

#### 4,6-O-Isopropilidén- $\alpha$ -D-galactopiranosido de metilo (**18**)<sup>176</sup>

Se dispersa  $\alpha$ -D-galactopiranosido de metilo (1 g, 5.14 mmol) en 10 mL de DMF anhidro a 0 °C y se adiciona tamiz molecular activado de 4 Å. A la mezcla se adiciona dimetoxipropeno (476  $\mu\text{L}$ , 5.14 mmol) y seguidamente se añade ácido *p*-toluensulfónico (5 mg). Se mantiene la agitación a 0 °C durante 6 horas hasta que la cromatografía en capa fina indica la ausencia del producto de partida y la presencia de un compuesto de mayor movilidad. Tras lo cual, se adiciona carbonato sódico anhidrido (1 g) con agitación enérgica a la mezcla fría durante 1 hora. Se filtró la mezcla y el filtrado se suspendió en agua fría (15 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La FO se secó, filtró y evaporó. El residuo blanco obtenido se cristalizó con EtOAc-Hexano, obteniéndose **18** (700 mg, 58.2 %) como un polvo blanco cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.



$[\alpha]_D^{28}$ : + 135 (c 1, MeOH)

#### Datos de RMN

$^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 4.77 (d,  $J = 2.3$  Hz, 1H, H-1), 4.29 – 4.14 (m, 2H, H-4, H-5), 4.17 (dd,  $J = 13.1, 2.0$  Hz, 1H, H-6), 3.83 (dd,  $J = 12.6, 1.7$  Hz, 1H, H-6'), 3.85 – 3.77 (m, 1H, H-2), 3.56 (dd,  $J = 2.8, 1.4$  Hz, 1H, H-3), 3.43 (s, 3H,  $\text{OCH}_3$ ), 1.50 y 1.42 (2s, 6H,  $\text{CMe}_2$ ).

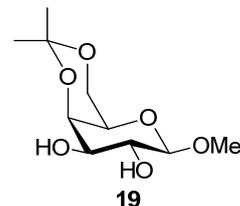
$^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$ : 102.14 (C-1), 99.94 ( $\text{CMe}_2$ ), 70.55, 69.93 y 69.79 (C-2, C-3 y C-4), 63.94 (C-5), 63.76 (C-6), 55.81 ( $\text{OCH}_3$ ), 29.60 y 18.73 ( $\text{CMe}_2$ ).

**HRMS ESI:** Calculado para  $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_6\text{Na}$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 257.1001, encontrado 257.0996.

<sup>176</sup> Ver referencia 138a), Pág. 95.

**4,6-O-Isopropilidén-β-D-galactopiranosido de metilo (19)<sup>177</sup>**

Se dispersa β-D-galactopiranosido de metilo (1 g, 5.14 mmol) en 10 mL de DMF anhidro a 0 °C y se adiciona tamiz molecular activado de 4 Å. A la mezcla se adiciona dimetoxipropeno (476 μL, 5.14 mmol) y seguidamente se añade ácido *p*-toluensulfónico (5 mg). Se mantiene la agitación a 0 °C durante 6 horas hasta que la cromatografía en capa fina indica la ausencia del producto de partida y la presencia de un compuesto de mayor movilidad. Tras lo cual, se adiciona carbonato sódico anhídrido (1 g) con agitación enérgica a la mezcla fría durante 1 hora. Se filtra la mezcla y el filtrado se suspende en agua fría (15 mL). La solución resultante se extrajo con DCM (3 x 20 mL). La FO se secó, filtró y evaporó. El residuo blanco obtenido se cristalizó con EtOAc-Hexano, obteniéndose un **19** (820 mg, 68.1 %) como un sólido blanco cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.



$[\alpha]_D^{28}$ : - 20 (c 1, H<sub>2</sub>O)

**Datos de RMN**

<sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 4.24 (dd, *J* = 5.5, 2.2 Hz, 1H, H-4), 4.14 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H, H-1), 4.05 (dd, *J* = 7.3, 5.5 Hz, 1H, H-3), 3.89 (ddd, *J* = 6.8, 5.4, 2.1 Hz, 1H, H-5), 3.85 – 3.78 (m, 2H, H-6,6'), 3.56 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>), 3.42 (dd, *J* = 8.2, 7.3 Hz, 1H, H-2), 1.50 y 1.36 (2s, 6H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 110.97 (CMe<sub>2</sub>), 104.97 (C-1), 80.91 (C-5), 75.14, 75.08 y 74.53 (C-2, C-3 y C-4), 62.53 (C-6), 57.17 (OCH<sub>3</sub>), 28.43 y 26.55 (CMe<sub>2</sub>).

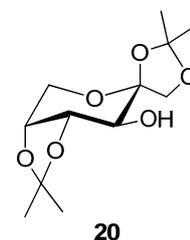
**HRMS ESI:** Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>Na, [M+Na]<sup>+</sup>: 257.1001, encontrado 257.1000.

<sup>177</sup> Ver referencia 138d), Pág. 95.

## 6.5. SÍNTESIS DE LIGANDOS TIPO DIOL DERIVADOS DE D-FRUCTOSA CON ESTRUCTURA DE $\beta$ -D-FRUCTOPIRANOSA

### 1,2:4,5-Di-O-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranososa (**20**)<sup>178</sup>

En un Erlenmeyer de 250 mL se ponen a enfriar 120 mL de acetona durante 10 minutos. Transcurrido ese tiempo se adiciona ácido sulfúrico conc. (0.7 mL). Se añade D-fructosa (6 g, 33.3 mmol) finamente dividida y la mezcla se mantiene con agitación magnética hasta total disolución (unas 2 h) y posteriormente se enfría en el congelador. La disolución se neutraliza mediante la adición de otra disolución de hidróxido sódico (3 g en 50 mL de agua) y se concentra para eliminar la acetona hasta un residuo que se disuelve en DCM (50 mL), los extractos reunidos se lavan con agua (2 x 25 mL), se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora. El residuo se recrystaliza disolviéndolo en éter (1 mL/g) y añadiendo la misma cantidad de hexano, obteniéndose **20** (5.73 g, 66.0 %) cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.



$[\alpha]_D^{28}$ : - 145 (c 1.1, CHCl<sub>3</sub>)

#### Datos de RMN

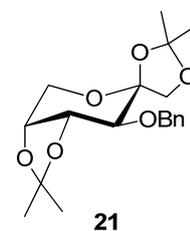
<sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  4.27 (dd,  $J$  = 5.5, 2.6 Hz, H-5), 4.17 y 3.89 (2d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H, H-1,1'), 4.16 - 4.12 (m, 2H, H-6, H-4), 3.97 (d,  $J$  = 13.4 Hz, 1H, H-6'), 3.59 (d,  $J$  = 7.8 Hz, 1H, H-3), 1.52, 1.50, 1.43 y 1.38 (4s, 12H, 2CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  113.34 y 110.13 (2CMe<sub>2</sub>), 106.59 (C-2), 78.65 (C-3), 75.20 (C-4), 72.73 (C-1), 70.93 (C-5), 61.27 (C-6), 28.53, 27.06, 26.49 y 26.39 (2CMe<sub>2</sub>).

**HRMS ESI:** Calculado para C<sub>12</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>Na, [M+Na]<sup>+</sup>: 283.1158, encontrado 283.1163.

### 3-O-Bencil-1,2:4,5-di-O-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranososa (**21**)<sup>179</sup>

A una solución de **20** (3.6 g, 13.9 mmol) en 15 mL de DMF a 0 °C se adiciona poco a poco NaH (1 g, 20.8 mmol). Se agita durante 30 minutos, a continuación se adiciona BrBn (2 mL, 16.7 mmol). Después de 2h, la cromatografía en capa fina en éter:hexano (1:1) revela la ausencia del producto de partida. Se adicionan 5 mL de MeOH, se mantiene la agitación durante 10 minutos y posteriormente se evapora el disolvente. El residuo se diluye en éter y se lava con agua, la fase orgánica se seca, filtra y se evapora. El residuo obtenido se purifica en CCF utilizando éter:hexano (1:2) como fase



<sup>178</sup> Ver referencia 144, Pág. 112.

<sup>179</sup> Ver referencia 145h), Pág 114..

móvil. Se obtiene **21** (4.2 g, 86.6 %) cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.

$[\alpha]_D^{28}$ : - 88 (c 2, CHCl<sub>3</sub>)

**Datos de RMN:**

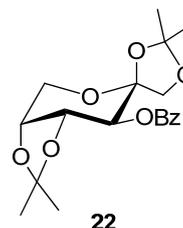
<sup>1</sup>H: (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.42 – 7.21 (m, 5H, PhCH<sub>2</sub>), 4.98 y 4.68 (2d, J = 12.0 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.39 (dd, J = 7.1, 5.9 Hz, 1H, H-4), 4.22 (dd, J = 5.7, 2.5 Hz, 1H, H-5), 4.14 (dd, J = 13.4, 2.7 Hz, 1H, H-6), 4.08 y 3.89 (2d, J = 8.5 Hz, 1H, H-1,1'), 3.99 (d, J = 13.3 Hz, 1H, H-6'), 3.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H, H-3), 1.56, 1.51, 1.43 y 1.40 (4s, 12H, 2CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C: (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.42, 128.46, 127.92 y 127.77 (Ph), 112.36 y 109.22 (2CMe<sub>2</sub>), 104.59 (C-1), 77.98 (C-4), 76.18 (C-3), 74.02 (C-5), 73.20(CH<sub>2</sub>Ph), 72.09 (C-2), 60.37 (C-6), 28.39, 27.10, 26.44 y 26.26 (2CMe<sub>2</sub>).

**HRMS ESI:** Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>6</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 373.1627, encontrado 373.1634.

**3-O-Benzoil-1,2:4,5-di-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (22)**<sup>180</sup>

A una solución agitada y fría de **20** (3 g, 11.5 mmol) en piridina anhidra (15 mL) se le añade lentamente ClBz (1.7 mL, 14.4 mmol) y la mezcla se deja a r.t. durante 5 h. La cromatografía en capa fina en éter:hexano (3:2) indica la presencia de un compuesto de mayor R<sub>f</sub>. Se añade MeOH (3 mL) y se deja agitando durante 30 minutos. El disolvente se elimina y el residuo se purifica por CCF en éter:hexano (1:2) para obtener **22** (4 g, 95.2 %) cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.



$[\alpha]_D^{28}$ : (c , CHCl<sub>3</sub>)

**Datos de RMN:**

<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.10 (d, J = 7.4 Hz, 2H<sub>orto</sub>, Ph), 7.58 (t, J = 7.4 Hz, 1H<sub>para</sub>, Ph), 7.45 (t, J = 7.4 Hz, 2H<sub>meta</sub>, Ph), 5.39 (d, J = 8.0 Hz, 1H, H-3), 4.46 (dd, J = 7.9, 5.3 Hz, 1H, H-4), 4.29 (dd, J = 5.2, 2.3 Hz, 1H, H-5), 4.21 (dd, J = 13.5, 2.5 Hz, 1H, H-6), 4.14 (d, J = 13.5 Hz, 1H, H-6'), 4.01 y 3.90 (2d, J = 9.3 Hz, 2H, H-1,1'), 1.61, 1.51, 1.41 y 1.37 (4s, 12H, 2CMe<sub>2</sub>).

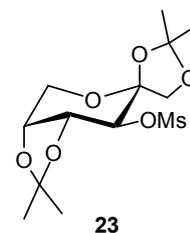
<sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 166.16 (C=O), 133.49, 130.07, 129.69, 128.58 (PhCO), 112.33 y 109.89 (2CMe<sub>2</sub>), 104.03 (C-2), 75.23 (C-4), 73.97 (C-3), 71.91 (C-1), 70.81 (C-5), 60.62 (C-6), 28.02, 26.66, 26.55 y 26.36 (2CMe<sub>2</sub>).

**HRMS ESI:** Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>Na, [M+Na]<sup>+</sup>: 387.1420, encontrado 387.1424.

<sup>180</sup> Ver referencia 145g), Pág 114.

### 1,2:4,5-Di-O-isopropilidén-3-O-metanosulfonil-β-D-fructopiranososa (**23**)<sup>181</sup>

Se disuelve **20** (500 mg, 1.92 mmol) en Py (15 mL) y se adiciona CIMs (300 μL, 3.84 mmol). Se mantiene la agitación y a r.t. durante toda la noche. La cromatografía en capa fina en éter:hexano (1:1) revela la ausencia del producto de partida. Se evapora el disolvente, el residuo obtenido se diluye en DCM (40 mL) y se lava con HCl al 10% (3 x 20 mL) y agua (3 x 20 mL). La F.O. se seca, filtra y se evapora. El residuo obtenido se purifica por CCF en éter:hexano (1:1) obteniéndose **23** (596 mg, 91,7 %) cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.



$[\alpha]_D^{28}$ : - 160 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

#### Datos de RMN:

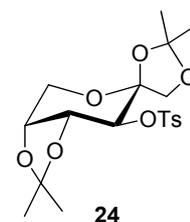
<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 4.62 (d, *J* = 7.8 Hz, 1H, H-3), 4.36 (dd, *J* = 7.5, 5.6 Hz, 1H, H-4), 4.27 (dd, *J* = 5.1, 2.2 Hz, 1H, H-5), 4.21 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-1), 4.14 (dd, *J* = 13.6, 2.4 Hz, 1H, H-6), 4.08 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H, H-6'), 4.03 (d, *J* = 9.4 Hz, 1H, H-1'), 3.21 (s, 3H, OMs), 1.59, 1.50, 1.42 y 1.38 (4s, 12H, 2CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 112.98 y 110.12 (2CMe<sub>2</sub>), 103.29 (C-2), 79.22 (C-3), 75.26 (C-4), 74.33 (C-5), 71.63 (C-1), 60.13 (C-6), 39.34 (OMs), 28.08, 26.85, 26.41 y 25.85 (2CMe<sub>2</sub>).

HRMS ESI: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>O<sub>8</sub>SNa, [M+Na]<sup>+</sup>: 361.0933, encontrado 361.0966.

### 1,2:4,5-Di-O-isopropilidén-3-O-p-toluenosulfonil-β-D-fructopiranososa (**24**)<sup>182</sup>

Se disuelve **20** (500 mg, 1.92 mmol) en Py (15 mL) y se adiciona CITs (732 mg, 3.84 mmol). Se mantiene la agitación y a r.t. durante toda la noche. Se evapora el disolvente, el residuo obtenido se diluye en DCM (40 mL) y se lava con HCl al 10% (3 x 20 mL) y agua (3 x 20 mL). La F.O. se seca, filtra y se evapora. El residuo obtenido se purifica por CCF en éter:hexano (1:9 → 1:1) obteniéndose **24** (208 mg, 26,1 %) cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.



$[\alpha]_D^{27}$ : - 157 (c 1, MeOH)

#### Datos de RMN:

<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.85 y 7.32 (2d, *J* = 8.2 Hz, 4H, Ts), 4.67 (d, *J* = 7.5, 1H, H-3), 4.25 y 4.01 (2d, *J* = 9.3 Hz, 2H, H-1,1'), 4.23 – 4.21 (m, 1H, H-4), 4.19 (dd,

<sup>181</sup> Ver referencias 145a), Pág. 114 y 145b), Pág. 114.

<sup>182</sup> Ver referencias 145d), Pág. 114 y 145j), Pág. 114.

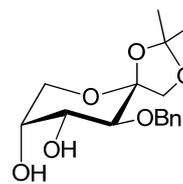
$J = 5.2, 2.3$  Hz, 1H, H-5), 4.10 (dd,  $J = 13.5, 2.3$  Hz, 1H, H-6), 4.04 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H, H-6'), 2.44 (s, 3H, PhCH<sub>3</sub>), 1.48, 1.34 y 1.28 (3s, 12H, 2CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  144.79, 129.62 y 128.20 (Ph), 112.75 y 109.77 (2CMe<sub>2</sub>), 103.36 (C-2), 78.26 (C-4), 75.11 (C-3), 74.20 (C-5), 71.82 (C-1), 60.23 (C-6), 28.03, 26.79, 26.36 y 25.81 (2CMe<sub>2</sub>), 21.81 (PhCH<sub>3</sub>).

**HRMS ESI:** Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>8</sub>SNa, [M+Na]<sup>+</sup>: 437.1246, encontrado 437.1229.

### 3-O-Bencil-1,2-O-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranososa (**25**)<sup>183</sup>

Una solución de **21** (4.15 g, 11.86 mmol) en AcOH acuoso al 60 % (20-30 mL) se calienta a reflujo durante 2 horas. La cromatografía en capa fina en éter muestra la presencia de un producto de menor movilidad. La mezcla de reacción se concentra y el residuo se disuelve en EtOH absoluto (20 mL) y se neutraliza con NaHCO<sub>3</sub> sólido. El disolvente se elimina y el residuo se purifica por CCF en éter obteniéndose **25** (2.4 g, 65.3 %) como compuesto cristalino que muestra las mismas propiedades físicas y espectroscópicas a las ya descritas en bibliografía.



**25**

$[\alpha]_D^{28}$ : - 86 (c 1.2, CHCl<sub>3</sub>)

#### Datos de RMN:

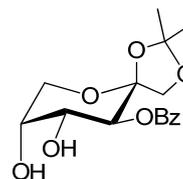
<sup>1</sup>H: (600 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.40 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H<sub>orto</sub>, Ph), 7.33 (t,  $J = 7.4$  Hz, 2H<sub>meta</sub>, Ph), 7.27 (t,  $J = 7.3$  Hz, 1H<sub>para</sub>), 4.98 y 4.64 (2d,  $J = 11.3$  Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 3.95 y 3.81 (2d,  $J = 8.5$  Hz, 2H, H-1,1'), 3.94 – 3.89 (m, 2H, H-6, H-5), 3.86 (m, 1H, H-4), 3.68 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H, H-3), 3.62 (dd,  $J = 12.4, 1.6$  Hz, 1H, H-6'), 1.43 y 1.33 (2s, 6H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C: (151 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  141.19, 130.53, 130.38 y 129.91 (PhCH<sub>2</sub>), 114.15 (CMe<sub>2</sub>), 108.50 (C-2), 78.26 (C-3), 77.52 (PhCH<sub>2</sub>), 74.14 (C-1), 74.11 (C-4), 72.75 (C-5), 66.80 (C-6), 28.55 y 27.71 (CMe<sub>2</sub>).

**HRMS ESI:** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>Na, [M+Na]<sup>+</sup>: 333.1314, encontrado 333.1310.

### 3-O-Benzoil-1,2-O-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranososa (**26**)<sup>184</sup>

Se disuelve **22** (4.7 g, 11.53 mmol) en 20 mL de MeOH. Se adiciona AcOH acuoso al 60% (20 mL) y se calienta a reflujo durante 2 horas. La cromatografía en capa fina en éter:hexano (3:2) muestra la ausencia del producto de partida y la aparición



**26**

<sup>183</sup> Ver referencias 145, Pág. 114 y 144, Pág. 112.

<sup>184</sup> Ver referencias 145m), Pág. 114, 145g), Pág. 114. y 144, Pág. 112.

de un producto de menor movilidad. Se elimina el disolvente y el residuo se disuelve en AcOEt y se lava con  $K_2CO_3$  acuoso al 10%. La F.O. se seca, filtra y evapora. El residuo se purifica por CCF en éter obteniéndose **26** (3.25 g, 86.9%) como un sólido blanco cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.

$[\alpha]_D^{28}$ : - 150 (c 1, EtOH)

#### Datos de RMN:

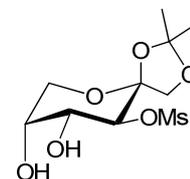
**$^1H$** : (600 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 8.15 (d,  $J = 8.2$  Hz,  $2H_{orto}$ , Ph), 7.68 (t,  $J = 7.4$  Hz,  $1H_{para}$ , Ph), 7.55 (t,  $J = 7.8$  Hz,  $2H_{meta}$ , Ph), 5.52 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, H-3), 4.12 (dd,  $J = 10.0, 3.3$  Hz, 1H, H-4), 4.10 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H, H-6), 4.03 – 4.02 (m, 1H, H-5), 4.01 y 3.96 (2d,  $J = 9.2$  Hz, 2H, H-1,1'), 3.81 (dd,  $J = 12.5, 1.8$  Hz, 1H, H-6'), 1.52 y 1.42 (2s, 6H,  $CMe_2$ ).

**$^{13}C$** : (151 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$ : 167.94 (C=O), 134.46, 131.20, 130.80 y 129.55 (PhCO), 113.00 ( $CMe_2$ ), 106.26 (C-2), 72.99 (C-1), 71.49 (C-4), 71.08 (C-3), 70.48 (C-5), 65.98 (C-6), 26.81 y 26.63 ( $CMe_2$ ).

**HRMS ESI**: Calculado para  $C_{19}H_{24}O_7Na$ ,  $[M+Na]^+$ : 387.1420, encontrado 387.1423.

#### 1,2-O-Isopropilidén-3-O-metanosulfonil- $\beta$ -D-fructopiranososa (**27**)<sup>185</sup>

Se disuelve **23** (596 mg, 1.76 mmol) en 3 mL de MeOH. Se adiciona AcOH acuoso al 60 % (6 mL) y se calienta a reflujo durante 2 horas. La cromatografía en capa fina en éter:hexano (3:2) muestra la ausencia del producto de partida y un producto de menor movilidad. Se elimina el disolvente y el residuo se disuelve en AcOEt y se lava con  $K_2CO_3$  acuoso al 10%. La F.O.



**27**

se seca, filtra y evapora. El residuo se purifica por CCF en éter:MeOH (9:1) obteniéndose **27** (454.3 mg, 86.4%) como un sólido blanco cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.

#### Datos de RMN:

**$^1H$** : (400 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  4.72 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H, H-3), 4.28 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H-1), 4.01 – 3.98 (m, 1H, H-4), 3.96 (m, 3H, H-1', H5, H-6), 3.70 (dd,  $J = 12.2, 1.5$  Hz, 1H, H-6'), 3.23 (s, 3H, OMs), 1.48 y 1.42 (2s, 6H,  $CMe_2$ ).

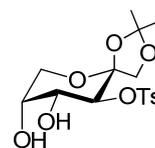
**$^{13}C$** : (101 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  113.33 y 105.76 ( $CMe_2$ ), 79.46 (C-3), 72.68 (C-1), 71.48 (C-4), 70.21 (C-5), 65.61 (C-6), 39.05 (SMe), 27.06 y 26.10 ( $CMe_2$ ).

**HRMS ESI**: Calculado para  $C_{10}H_{18}O_8SNa$ ,  $[M+Na]^+$ : 321.0620, encontrado 321.0621.

<sup>185</sup> Ver referencia 145i), Pág. 114.

**1,2-O-Isopropilidén-3-O-*p*-toluenosulfonil- $\beta$ -D-fructopiranososa (28)**<sup>186</sup>

Se disuelve **24** (200 mg, 0,482 mmol) en 3 mL de MeOH. Se adiciona AcOH acuoso al 60 % (6 mL) y se calienta a reflujo durante 2 horas. La cromatografía en capa fina en éter:hexano (3:2) muestra la ausencia del producto de partida y un producto de menor movilidad. Se elimina el disolvente y el residuo se disuelve en AcOEt y se lava con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10%. La F.O. se seca, filtra y evapora. El residuo se purifica por CCF en éter:MeOH (9:1) obteniéndose **28** (170.6 mg, 94.5%) como un sirupo incoloro cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.

**28****Datos de RMN:**

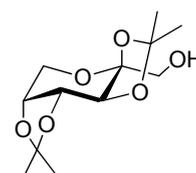
<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  7.87 y 7.42(2d,  $J$  = 8.2 Hz, 4H, *Ph*CH<sub>3</sub>), 4.84 (d,  $J$  = 9.8 Hz, 1H, H-3), 4.17 (d,  $J$  = 9.2 Hz, 1H, H-1), 3.94 (dd,  $J$  = 12.6, 1.4 Hz, 1H, H-6), 3.93 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H, H-1'), 3.89 (m, 1H, H-5), 3.85 (dd,  $J$  = 9.7, 3.3 Hz, 1H, H-4), 3.68 (dd,  $J$  = 12.5, 1.3 Hz, 1H, H-6'), 2.47 (s, 3H, *Ph*CH<sub>3</sub>), 1.44 y 1.30 (2s, 6H, *CMe*<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD)  $\delta$  146.26, 135.75, 130.64 y 129.17 (*Ph*CH<sub>3</sub>), 113.24 (*CMe*<sub>2</sub>), 105.73 (C-2), 78.98 (C-3), 72.82 (C-1), 71.47 (C-4), 70.03 (C-5), 65.60 (C-6), 26.95 y 26.11 (*CMe*<sub>2</sub>), 21.57 (*Ph*CH<sub>3</sub>).

**HRMS ESI:** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub>SNa, [M+Na]<sup>+</sup>: 397.0933, encontrado 397.0931.

**2,3:4,5-Di-O-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranososa (29)**<sup>187</sup>

En un Erlenmeyer de 250 mL se ponen a enfriar 120 mL de acetona durante 10 minutos. Transcurrido ese tiempo se adiciona ácido sulfúrico conc. (6 mL) y se enfría nuevamente. Se añade D-fructosa (6 g, 33.3 mmol) finamente dividida y la mezcla se mantiene con agitación magnética hasta total disolución, posteriormente se mantiene a temperatura ambiente durante otros 80 min. y luego se enfría en el congelador. La disolución se neutraliza mediante la adición de otra disolución de sosa (10 g en 40 mL de agua). Las sales se filtran y el filtrado se concentra para eliminar la acetona hasta un residuo que se extrae con DCM (50 mL), los extractos reunidos se lavan con agua (2 x 25 mL), se secan con MgSO<sub>4</sub>, se filtra y se evapora. El residuo se recristaliza disolviéndolo en éter (1 mL/g) y añadiendo la misma cantidad de hexano, obteniéndose finalmente un sólido cristalino con las mismas propiedades físicas y espectroscópicas a las ya descritas en bibliografía.

**29****Datos de RMN:**

<sup>186</sup> Ver referencia 145e), Pág. 114.

<sup>187</sup> Ver referencia 144, Pág. 112.

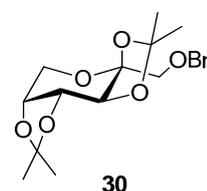
$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  4.68 (dd,  $J = 7.9, 2.6$  Hz, 1H, H-4), 4.40 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H, H-3), 4.29 (dd,  $J = 7.9, 1.2$  Hz, 1H, H-5), 3.97 (dd,  $J = 12.9, 1.9$  Hz, 1H, H-6), 3.68 (dd,  $J = 13.0, 0.6$  Hz, 1H, H-6'), 3.64 y 3.59 (2d,  $J = 11.9$  Hz, 2H, H-1,1'), 1.56, 1.47, 1.46 y 1.39 (4s, 12H,  $2\text{CMe}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  110.06 y 109.63 ( $2\text{CMe}_2$ ), 104.58 (C-2), 72.45 (C-3), 71.60 (C-4), 71.29 (C-5), 64.83 (C-1), 62.16 (C-6), 26.83, 26.15, 25.87 y 24.27 ( $2\text{CMe}_2$ ).

**HRMS ESI:** Calculado para  $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_6\text{Na}$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 283.1158, encontrado 283.1142.

### 1-O-Bencil-2,3:4,5-di-O-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranososa (**30**)<sup>188</sup>

A una solución de **29** (500 mg, 1.92 mmol) en 5 mL de DMF a 0 °C se adiciona poco a poco NaH (1.5 eq). Se agita durante 30 minutos, a continuación se adiciona BrBn (1.2 eq). Después de 2h, la cromatografía en capa fina en éter:hexano (1:1) revela la ausencia del producto de partida. Se adicionan 5 mL de MeOH, se mantiene la agitación durante 10 minutos y posteriormente se evapora el disolvente. El residuo se diluye en éter y se lava con agua, la fase orgánica se seca, filtra y se evapora. El residuo obtenido se purifica en CCF utilizando éter:hexano (1:2) como fase móvil. Se obtiene **30** (540 mg, xx %) cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.



#### DATOS RMN:

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.35 – 7.20 (m, 5H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.66 y 4.56 (2d,  $J = 12.2$  Hz, 2H,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 4.58 (dd,  $J = 7.9, 2.6$  Hz, 1H, H-4), 4.43 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H, H-3), 4.21 (dd,  $J = 7.9, 1.1$  Hz, 1H, H-5), 3.90 (dd,  $J = 13.0, 1.8$  Hz, 1H, H-6), 3.72 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H, H-6'), 3.62 y 3.58 (2d,  $J = 10.6$  Hz, 2H, H-1,1'), 1.53, 1.41, 1.40 y 1.32 (4s, 12H,  $2\text{CMe}_2$ ).

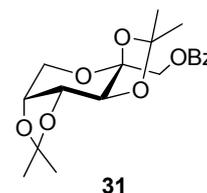
$^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.25 ( $\text{C}_{\text{ipso}}$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 128.39 ( $\text{CH}_{\text{meta}}$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 127.67 ( $\text{CH}_{\text{orto}}$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 127.61 ( $\text{CH}_{\text{para}}$ ,  $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 109.04 y 108.66 ( $2\text{CMe}_2$ ), 102.87 (C-2), 73.84 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 71.73 (C-1), 71.18 (C-3), 70.37 (C-4), 70.29 (C-5), 61.15 (C-6), 26.73, 25.97, 25.55 y 24.19 ( $2\text{CMe}_2$ ).

**HRMS ESI:** Calculado para  $\text{C}_{19}\text{H}_{26}\text{O}_6\text{Na}$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 373.1627, encontrado 373.1618.

<sup>188</sup> Ver referencias 145h), Pág. 114. Y 145l), Pág. 114.

**1-O-Benzoil-2,3:4,5-di-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (31)**<sup>189</sup>

A una solución agitada y fría de **29** (1 g, 3.84 mmol) en piridina anhidra (5 mL) se le añade lentamente ClBz (1.67 mL, 1.25 eq) y la mezcla se deja a r.t. durante 5 h. La cromatografía en capa fina en éter:hexano (3:2) indica la presencia de un compuesto de mayor R<sub>f</sub>. Se añade MeOH (3 mL) y se deja agitando durante 30 minutos. El disolvente se elimina y el residuo se diluye en AcOEt y se lava con HCl al 10%. La F.O. se seca, filtra y evapora. El residuo se purifica por CCF en éter:hexano (1:4) para obtener **31** (1.15 g, 82.2 %) cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.

**DATOS RMN:**

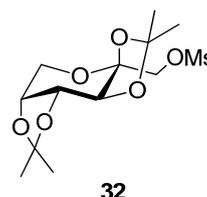
<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 8.04 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H<sub>orto</sub>, *Ph*), 7.52 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H<sub>para</sub>, *Ph*), 7.39 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H<sub>meta</sub>, *Ph*), 4.65 y 4.29 (2d, *J* = 11.8 Hz, 2H, H-1,1'), 4.60 (dd, *J* = 7.9, 2.4 Hz, 1H, H-4), 4.44 (d, *J* = 2.4 Hz, 1H, H-3), 4.22 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H, H-5), 3.92 y 3.76 (2d, *J* = 13.0 Hz, 2H, H-6,6'), 1.51, 1.42, 1.34 y 1.31 (4s, 12H, 2CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (101 MHz, cdcl<sub>3</sub>) δ: 166.00 (C=O), 133.15, 130.01, 129.83 y 128.44 (*PhCO*), 109.24 y 108.90 (2CMe<sub>2</sub>), 101.77 (C-2), 70.90 (C-4), 70.64 (C-3), 70.21 (C-5), 65.38 (C-1), 61.45 (C-6), 26.61, 25.95, 25.60, 24.12.

**HRMS ESI:** Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>24</sub>O<sub>7</sub>Na, [M+Na]<sup>+</sup>: 387.1420, encontrado 387.1403.

**2,3:4,5-Di-O-isopropilidén-1-O-metanosulfonil-β-D-fructopiranososa (32)**<sup>190</sup>

Se disuelve **29** (350 mg, 1.92 mmol) en piridina (15 mL) y se adiciona CIMs (300 μL, 3.84 mmol). Se mantiene la agitación y a r.t. durante toda la noche. La cromatografía en capa fina en éter:hexano (1:1) revela la ausencia del producto de partida. Se evapora el disolvente, el residuo obtenido se diluye en DCM (40 mL) y se lava con HCl al 10% (3 x 20 mL) y agua (3 x 20 mL). La F.O. se seca, filtra y se evapora. El residuo obtenido se purifica por CCF en éter:hexano (1:1) obteniéndose **32** (550 mg, 84.7 %) cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.

**DATOS RMN:**

<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 4.62 (dd, *J* = 7.9, 2.6 Hz, 1H, H-4), 4.31 (d, *J* = 2.6 Hz, 1H, H-3), 4.31 y 4.22 (2d, *J* = 10.9 Hz, 2H, H-1,1') y, 4.24 (dd, *J* = 8.0, 1.3 Hz 1H,

<sup>189</sup> Ver referencia 145n), Pág 114.

<sup>190</sup> Ver referencia 145o), Pág 114.

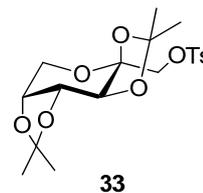
H-5), 3.91 (dd,  $J = 13.0, 1.9$  Hz, 1H, H-6), 3.77 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H, H-6'), 3.06 (s, 3H,OMs), 1.55, 1.48, 1.42 y 1.34 (4s, 12H, 2CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  109.44 y 109.36 (2CMe<sub>2</sub>), 100.82 (C-2), 70.72 (C-3), 70.45 (C-4), 70.01 (C-5), 69.84 (C-1), 61.57 (C-6), 37.69 (OMs), 26.64, 25.99, 25.35 y 24.12 (2CMe<sub>2</sub>).

HRMS ESI: Calculado para C<sub>13</sub>H<sub>23</sub>O<sub>8</sub>S, [M+H]<sup>+</sup>: 339.1114, encontrado 339.1096.

### 2,3:4,5-Di-O-isopropilidén-1-O-p-toluenosulfonil- $\beta$ -D-fructopiranososa (33)<sup>191</sup>

Se disuelve **29** (350 mg, 1.345 mmol) en piridina (10 mL) y a 0 °C se adiciona CITs (732 mg, 3.84 mmol). Se mantiene la agitación y a temperatura ambiente durante toda la noche. Se evapora el disolvente, el residuo obtenido se diluye en DCM (40 mL) y se lava con HCl al 10% (3 x 20 mL) y agua (3 x 20 mL). La F.O. se seca, filtra y se evapora. El residuo obtenido se purifica por CCF en éter:hexano (1:9  $\rightarrow$  1:1) obteniéndose **33** (208 mg, 37.3 %) cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.



#### Datos de RMN:

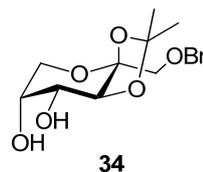
<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  7.79 y 7.34 (2d,  $J = 8.2$  Hz, 4H, PhCH<sub>3</sub>), 4.56 (dd,  $J = 7.9, 2.6$  Hz, 1H, H-4), 4.30 (d,  $J = 2.6$  Hz, 1H, H-3), 4.19 (dd,  $J = 7.9, 1.1$  Hz, 1H, H-5), 4.05 y 4.02 (2d,  $J = 10.3$  Hz, 2H, H-1,1'), 3.85 (dd,  $J = 13.0, 1.8$  Hz, 1H, H-6), 3.70 (d,  $J = 13.0$  Hz, 1H, H-6'), 2.44 (s, 3H, PhCH<sub>3</sub>), 1.50, 1.36 y 1.30 (3s, 12H, 2CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  145.09, 132.67, 129.98 y 128.30 (PhCH<sub>3</sub>), 109.34 y 109.20 (2CMe<sub>2</sub>), 100.83 (C-2), 70.75 (C-3), 70.11 (C-4), 70.03 (C-5), 69.28 (C-1), 61.44 (C-6), 26.64, 25.88, 25.33 y 24.13 (2CMe<sub>2</sub>), 21.79 (PhCH<sub>3</sub>).

HRMS ESI: Calculado para C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>8</sub>SNa, [M+Na]<sup>+</sup>: 437.1246, encontrado 437.1229.

### 1-O-Bencil-2,3-O-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranososa (34)<sup>192</sup>

Se disuelve **30** (150 mg, 0.43 mmol) en 3 mL de AcOH al 80% acuoso, y se calienta a 70 °C durante 16 horas. Se monitoriza por cromatografía en capa fina en éter:hexano (3:2) indica la aparición de un producto de menor movilidad. Se evapora el disolvente y el residuo se diluye en AcOEt (5 mL) y se lava con CO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub> saturado (3 x 5 mL). La fase orgánica se seca, filtra y evapora. El residuo se purificó en CCF utilizando como eluyente éter:hexano



<sup>191</sup> Ver referencia 145o), Pág. 114.

<sup>192</sup> Ver referencia 145k), Pág. 114.

(1:1) obteniéndose **34** (108 mg, 81 %) como un sólido blanco cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.

#### Datos de RMN:

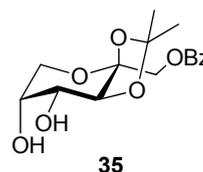
<sup>1</sup>H: (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.44 – 7.26 (m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.67 y 4.64 (2d, *J* = 13, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.31 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-3), 4.16 (t, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-4), 4.02 – 3.95 (m, 1H, H-5), 3.80 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-1), 3.76 – 3.65 (m, 2H, H-6,6'), 3.66 (d, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-1'), 1.52 y 1.39 (2s, 6H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C: (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 139.53, 129.34, 128.72 y 128.65 (PhCH<sub>2</sub>), 111.30 (CMe<sub>2</sub>), 103.71 (C-2), 78.56 (C-3), 74.69 (PhCH<sub>2</sub>), 69.89 (C-1), 68.17 (C-4), 65.08 (C-5), 64.04 (C-6), 28.10 y 26.40 (CMe<sub>2</sub>).

**HRMS ESI:** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>22</sub>O<sub>6</sub>Na, [M+Na]<sup>+</sup>:333.1314, encontrado 333.1320.

#### 1-O-Benzoil-2,3-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (**35**)<sup>193</sup>

Se disuelve **31** (150 mg, 0.43 mmol) en 3 mL de AcOH al 80% acuoso, y se calienta a 70 °C durante 16 horas. Se monitoriza por cromatografía en capa fina en éter:hexano (3:2) indica la aparición de un producto de menor movilidad. Se evapora el disolvente y el residuo se diluye en AcOEt (5 mL) y se lava con CO<sub>3</sub>Na<sub>2</sub> saturado (3 x 5 mL). La fase orgánica se seca, filtra y evapora. El residuo se purifica en cromatografía en columna con sílica flash utilizando como eluyente Hexano:Éter (1:1). Obteniéndose **35** (120 mg, 86 %) como un sólido blanco cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.



#### Datos de RMN:

<sup>1</sup>H (400 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 8.10 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H<sub>orto</sub>, Ph), 7.66 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H<sub>para</sub>, Ph), 7.53 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H<sub>meta</sub>, Ph), 4.75 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, H-1), 4.45 (d, *J* = 11.7 Hz, 1H, H-1'), 4.33 (d, *J* = 3.2 Hz, 1H, H-3), 4.21 (t, *J* = 2.8 Hz, 1H, H-4), 4.08 – 3.98 (m, 1H, H-5), 3.86 (dd, *J* = 11.0, 9.9 Hz, 1H, H-6), 3.69 (dd, *J* = 11.1, 4.3 Hz, 1H, H-6'), 1.53 y 1.38 (2s, 6H, 2CMe<sub>2</sub>).

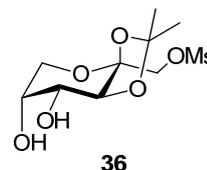
<sup>13</sup>C (101 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ: 167.38 (C=O), 134.40, 131.22, 130.63 y 129.62 (PhCO), 111.73 (CMe<sub>2</sub>), 102.56 (C-2), 78.96 (C-3), 68.23 (C-4), 65.02 (C-5), 64.01(C-1), 63.33 (C-6), 28.12 y 26.46 (CMe<sub>2</sub>).

**HRMS ESI:** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>O<sub>7</sub>Na, [M+Na]<sup>+</sup>: 347.1107, encontrado 347.1089.

<sup>193</sup> Ver referencia 145f), Pág. 114.

### 2,3-O-Isopropilidén-1-O-metanosulfonil-β-D-fructopiranososa (**36**)<sup>194</sup>

Se disuelve **32** (350 mg, 1.03 mmol) en 3 mL de MeOH. Se adiciona AcOH acuoso al 60 % (6 mL) y se calienta a reflujo durante 2 horas. La cromatografía en capa fina en éter:hexano (3:2) muestra la ausencia del producto de partida y un producto de menor movilidad. Se elimina el disolvente y el residuo se disuelve en AcOEt y se lava con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10%. La F.O. se seca, filtra y evapora. El residuo se purifica por CCF en éter:MeOH (9:1) obteniéndose **36** (246 mg, 80.1%) como un sólido blanco cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.



$[\alpha]_D^{27}$ : + 15 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

#### Datos de RMN:

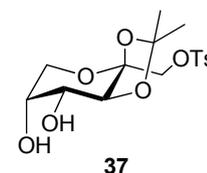
<sup>1</sup>H: (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 4.45 (2d, *J* = 11.1 Hz, 2H, H-1,1'), 4.23 – 4.20 (m, 2H, H-3, H-4), 4.04 (m, 1H, H-5), 3.81 (dd, *J* = 11.3, 9.5 Hz, 1H, H-6), 3.73 (dd, *J* = 11.3, 5.0 Hz, 1H, H-6'), 3.19 (s, 3H, OMs), 1.56 y 1.45 (2s, 6H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C: (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 112.03 (CMe<sub>2</sub>), 101.64 (C-2), 78.42 (C-3), 68.16 (C-1), 67.94 (C-4), 64.77 (C-5), 63.95 (C-6), 37.60 (OMs), 28.06 y 26.27 (CMe<sub>2</sub>).

HRMS ESI: Calculado para C<sub>10</sub>H<sub>18</sub>O<sub>8</sub>SNa, [M+Na]<sup>+</sup>: 321.0620, encontrado 321.0629.

### 2,3-O-Isopropilidén-1-O-p-toluenosulfonil-β-D-fructopiranososa (**37**)<sup>195</sup>

Se disuelve **33** (240 mg, 0.58 mmol) en 3 mL de MeOH. Se adiciona AcOH acuoso al 60 % (6 mL) y se calienta a reflujo durante 2 horas. La cromatografía en capa fina en éter:hexano (3:2) muestra la ausencia del producto de partida y un producto de menor movilidad. Se elimina el disolvente y el residuo se disuelve en AcOEt y se lava con K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> acuoso al 10%. La F.O. se seca, filtra y evapora. El residuo se purifica por CCF en éter:MeOH (9:1) obteniéndose **37** (180 mg, 80.1%) como un sólido blanco cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.



$[\alpha]_D^{27}$ : + 17 (c 1, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)

#### Datos de RMN:

<sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.84 y 7.48 (2d, *J* = 8.2 Hz, 4H, PhCH<sub>3</sub>), 4.20 (q, *J* = 10.5 Hz, 2H, H-1,1'), 4.12 (m, 2H, H-3, H-4), 3.94 (m, 1H, H-5), 3.60 – 3.55 (m, 2H, H-6,6'), 2.49 (s, 3H, PhCH<sub>3</sub>), 1.47 y 1.32 (2s, 6H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>194</sup> Ver referencia 1450), Pág. 114.

<sup>195</sup> Ver referencia 1450), Pág. 114.

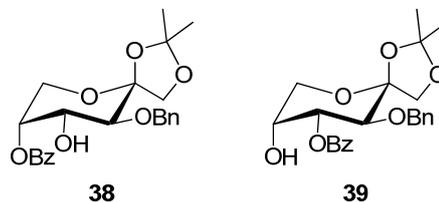
$^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  146.60, 134.07, 131.01 y 129.15 ( $\text{PhCH}_3$ ), 111.96 ( $\text{CMe}_2$ ), 101.47 (C-2), 78.42 (C-3), 68.09 (C-1), 67.81 (C-4), 64.72 (C-5), 63.86 (C-6), 27.97 y 26.15 ( $\text{CMe}_2$ ), 21.58 ( $\text{PhCH}_3$ ).

**HRMS ESI:** Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_8\text{SNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$ : 397.0933, encontrado 397.0934.

## 6.6. SÍNTESIS DE LIGANDOS TIPO AMINOALCOHOL DERIVADOS DE D-FRUCTOSA CON ESTRUCTURA DE β-D-FRUCTOPIRANOSA

### 5-O-Benzoil- (38) y 4-O-Benzoil-3-O-bencil-1,2-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (39)<sup>196</sup>

A una solución de **25** (2.38 g, 7.68 mmol) en metanol anhidro (10 mL) se adicionó Bu<sub>2</sub>SnO (2.10 g, 8.45 mmol) y la suspensión se calentó a reflujo hasta la disolución total de la suspensión (3 horas). La disolución se filtró sobre una placa filtrante, y el disolvente se evaporó a presión reducida. La espuma sólida obtenida (4,5-dibutilestanilén derivado) se secó a vacío sobre P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> durante toda la noche.



A una solución agitada y enfriada a 0 °C del dibutilestanilén derivado y TEA (1.17 mL, 8.45 mmol) en dioxano anhidro (15 mL) se adicionó cloruro de benzoilo (0.98 mL, 8.45 mmol) lentamente. La mezcla de reacción se dejó a temperatura ambiente y en agitación durante 4 horas. La cromatografía en capa fina en éter reveló la presencia de dos nuevos compuestos de mayor movilidad. Se añadió metanol (3 mL) y después de 30 min. la mezcla de reacción se concentró hasta un residuo que se disolvió en DCM (20 mL) y se lavó con salmuera (3x10 mL). La fase orgánica se concentró y el residuo se purificó en CCF (1:1→2:1, éter:hexano) obteniéndose la primera fracción pura **38** (600 mg, 18.9 %), y la segunda fracción pura **39** (2.1 g, 66 %) cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.

#### Datos de RMN:

##### Compuesto 38

Sirupo incoloro

$[\alpha]_D^{24}$ : -137 (c 1.4, CHCl<sub>3</sub>)

<sup>1</sup>H (401 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.07 y 7.65 – 7.24 (2m, 10H, 2Ph), 5.45 – 5.40 (m, 1H, H-5), 4.92 y 4.77 (2d, J = 11.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.32 (dd, J = 9.8, 3.6 Hz, 1H, H-4), 4.13 y 3.99 (2d, J = 8.6 Hz, 2H, H-1,1'), 4.09 (dd, J = 13.2, 1.3 Hz, 1H, H-6), 3.88 (dd, J = 13.2, 1.7 Hz, 1H, H-6'), 3.79 (d, J = 9.8 Hz, 1H, H-3), 1.50 y 1.46 (2s, 6H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 166.55 (COPh), 137.83, 133.29, 129.90, 129.82, 128.51, 128.43, 128.02, 127.95 (Ph), 112.13 (CMe<sub>2</sub>), 105.59 (C-2), 76.29, 72.82 y 70.51 (C-3, C-4, C-5), 75.19 (C-1), 71.90 (CH<sub>2</sub>Ph), 62.15 (C-6), 26.84 y 26.15 (CMe<sub>2</sub>).

**HRMS ESI:** Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>26</sub>O<sub>7</sub>Na, [M+Na]<sup>+</sup>:437.1576, encontrado 437.1582.

<sup>196</sup> Ver referencia 153, Pág. 125.

**Compuesto 39**

Sólido transparente

 $[\alpha]_D^{24} -156$  (c 1.4,  $\text{CHCl}_3$ )

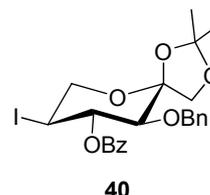
$^1\text{H}$  (401 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.11, 7.60 y 7.47 (3m, 5H, *COPh*), 7.28 – 7.18 (m, 5H, *CH}\_2\text{Ph}*), 5.52 (dd,  $J = 10.1, 3.1$  Hz, 1H, H-4), 4.84 y 4.63 (2d,  $J = 11.3$  Hz, 2H, *CH}\_2\text{Ph}*), 4.30 (br s, 1H, H-5), 4.12 (d,  $J = 12.7$  Hz, 1H, H-6), 4.08 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, H-3), 3.99 (q,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H-1,1'), 3.77 (dd,  $J = 12.7, 1.7$  Hz, 1H, H-6'), 1.51 y 1.41 (2s, 6H, *CMe}\_2*).

$^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.69 (*COPh*), 137.71, 133.55, 129.82, 129.81, 128.72, 128.51, 127.96 y 127.94 (Ph), 112.45 (*CMe}\_2*), 105.98 (C-2), 75.40 (C-1), 75.39 (C-3), 73.77 (C-4), 71.93 (*CH}\_2\text{Ph}*), 68.54 (C-5), 63.93 (C-6), 27.09 y 26.20 (*CMe}\_2*).

**HRMS ESI:** Calculado para  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_7\text{Na}$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ :437.1576, encontrado 437.1568.

**3-O-bencil-4-O-Benzoil-5-desoxi-5-Iodo-1,2-O-isopropilidén- $\beta$ -L-sorbopiranososa (40)<sup>197</sup>**

Se disuelve  $\text{Ph}_3\text{P}$  (2.43 g, 9.24 mmol), imidazol (1.26 g, 18.48 mmol) e  $\text{I}_2$  (2.35 g, 9.24 mmol) en tolueno seco (50 mL) y se adiciona **39** (1.91 g, 4.62 mmol). Se calienta a reflujo durante 1h 30 min. La cromatografía en capa fina en éter:hexano revela la ausencia del producto de partida y la aparición de un producto de mayor movilidad. Se evapora el disolvente y el residuo se diluye en éter (20 mL) y se lava con  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$  al 10 % (2 x 15 mL) y agua (2 x 15 mL). La fase orgánica se seca, filtra y evapora. El residuo obtenido se purifica por CCF utilizando como eluyente éter:hexano (1:1) obteniéndose **40** como un sólido blanco (2.83 g, 86 %) cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.

 $[\alpha]_D^{26} -18.3$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ )**Datos de RMN:**

$^1\text{H}$  (401 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.09, 7.60 y 7.47 (3m, 5H, *Bz*) 7.23 – 7.13 (2m, 5H, *CH}\_2\text{Ph}*), 5.83 (t,  $J = 9.5$  Hz, 1H, H-4), 4.63 y 4.47 (2d,  $J = 11.4$  Hz, 2H, *CH}\_2\text{Ph}*), 4.23 – 4.08 (m, 2H, H-6, H5), 3.93 y 3.86 (2d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H-1,1'), 3.91 (dd,  $J = 11.6, 2.6$  Hz, 1H, H-6'), 3.61 (d,  $J = 9.5$  Hz, 1H, H-3), 1.51 y 1.41 (s, 6H, *CMe}\_2*).

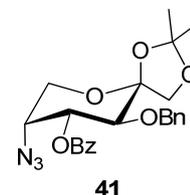
$^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165.17 (*COPh*), 137.18, 133.44, 129.98, 129.96, 128.65, 128.48, 128.06 y 128.05 (Ph), 112.97 (*CMe}\_2*), 105.70 (C-2), 78.72 (C-4), 76.67 (C-3), 75.27 (*CH}\_2\text{Ph}*), 71.71 (C-1), 65.72 (C-6), 27.23 y 26.08 (*CMe}\_2*), 23.45 (C-5).

<sup>197</sup> Ver referencia 153, Pág. 125.

**HRMS ESI:** Calculado para  $C_{23}H_{25}O_6Na$ ,  $[M+Na]^+$ : 547.0594, encontrado 547.0597.

### 5-Azido-3-O-bencil-4-O-benzoil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranososa (**41**)<sup>198</sup>

Una solución agitada de **40** (600 mg, 1.14 mmol) y  $NaN_3$  (240 mg, 3.69 mmol) en 15 mL de DMF seca, se calienta a reflujo a 110 °C durante 24 horas. La cromatografía en capa fina en DCM:hexano (4:1) indica la ausencia del producto de partida y un producto de menor movilidad. La mezcla de reacción se concentra y el residuo obtenido se disuelve en éter (10 mL) y se lava con salmuera. La FO se seca, filtra y se evapora. El residuo obtenido se purifica en CCF utilizando como eluyente DCM:hexano (2:1), obteniéndose el producto **41** (438 mg, 88 %) cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.



$[\alpha]_D^{27}$ : -57 (c 1.1,  $CHCl_3$ )

#### Datos de RMN

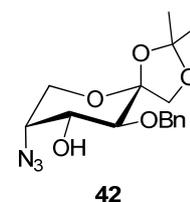
$^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  8.11 (d,  $J = 7.3$  Hz, 2H,  $H_{orto}$ ), 7.62 (t,  $J = 7.4$  Hz, 1H,  $H_{para}$ ), 7.54 – 7.44 (m, 2H,  $H_{meta}$ ), 7.31 – 7.19 (m, 5H,  $CH_2Ph$ ), 5.64 (dd,  $J = 10.1$ , 3.7 Hz, 1H, H-4), 4.86 y 4.65 (2d,  $J = 11.3$  Hz, 2H,  $CH_2Ph$ ), 4.28 – 4.23 (m, 1H, H-5), 4.15 (dd,  $J = 12.6$ , 1.3 Hz, 1H, H-6), 4.03 (d,  $J = 10.1$  Hz, 1H, H-3), 3.98 (q,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H-1, 1'), 3.77 (dd,  $J = 12.6$ , 1.5 Hz, 1H, H-6'), 1.51 y 1.41 (2s, 6H,  $CMe_2$ ).

$^{13}C$  (126 MHz,  $cdcl_3$ )  $\delta$  165.82 (COPh), 137.52, 133.69, 129.96, 129.36, 128.76, 128.56, 128.07 y 128.02 (2Ph), 112.68 ( $CMe_2$ ), 105.87 (C-2), 75.63 ( $CH_2Ph$ ), 74.43 (C-4), 73.97 (C-3), 71.88 (C-1), 61.87 (C-6), 60.80 (C-5), 27.08 y 26.13 ( $CMe_2$ ).

**HRMS ESI:** Calculado para  $C_{23}H_{25}O_6N_3Na$ ,  $[M+Na]^+$ : 462.1641, encontrado 462.1645.

### 5-Azido-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranososa (**42**)<sup>199</sup>

Una solución de **41** (970 mg, 2.2 mmol) en 10 mL de MeOH anhidro se trata con 3 mL de MeONa/MeOH 0.1N durante toda la noche. La cromatografía en capa fina en éter:hexano (2:1) muestra la ausencia del producto de partida y la presencia de un compuesto de menor movilidad. La mezcla de reacción es neutralizada con AcOH y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se purifica en CCF utilizando como eluyente



<sup>198</sup> Ver referencia 153, Pág. 125.

<sup>199</sup> A.-C. Simao, S. Silva, A. P. Rauter, P. Rollin, A. Tatibouët, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2011, 2286.

éter:hexano (1:2 → 2:1), obteniéndose **42** (660.6 mg, 90 %) como un sólido blanco cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.

$[\alpha]_D^{27}$ : - 117 (c 0.5 CHCl<sub>3</sub>)

#### Datos de RMN

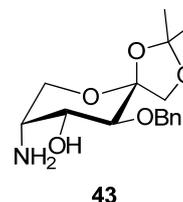
<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.39 – 7.26 (m, 5H, PhCH<sub>2</sub>), 4.82 y 4.73 (2d, *J* = 11.4 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.17 (dd, *J* = 9.6, 3.9 Hz, 1H, H-4), 4.01 y 3.94 (2d, *J* = 8.8 Hz, 2H, H-1,1'), 3.97 (dd, *J* = 13.1, 2.1 Hz, 1H, H-6), 3.91 (dd, *J* = 3.7, 1.7 Hz, 1H, H-5), 3.71 (dd, *J* = 12.6, 1.7 Hz, 1H, H-6'), 3.65 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-3), 1.46 y 1.40 (2s, 6H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 137.82, 128.79, 128.28 y 128.11 (Ph), 112.30 (CMe<sub>2</sub>), 105.69 (C-2), 77.03 (C-3), 75.78 (CH<sub>2</sub>Ph), 71.97 (C-1), 71.70 (C-4), 62.44 (C-5), 61.87 (C-6), 26.96 y 26.24 (CMe<sub>2</sub>).

**HRMS ESI:** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>21</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub>Na, [M+Na]<sup>+</sup>: 358.1379, encontrado 358.1385.

#### 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (**43**)

Se disuelve **42** (200 mg, 0.596 mmol) en MeOH (5 mL). Se adiciona Pd/C y se hidrogena a presión atmosférica durante 30 minutos. La cromatografía en capa fina en éter:hexano (2:1) indica la ausencia del producto de partida, y la aparición de un compuesto de menor movilidad. Se filtra sobre celita y se lava con abundante metanol. Se evapora el disolvente y el residuo se purifica en CCF en AcOEt → AcOEt:MeOH (9.5:0.5), obteniéndose 155.6 mg (155.6 mg, 85 %) como un aceite amarillo.



$[\alpha]_D^{27}$ : - 29 (c 1, MeOH)

#### Datos de RMN

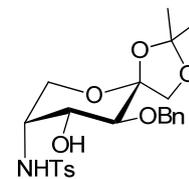
<sup>1</sup>H (500 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 7.46 – 7.27 (m, 5H, PhCH<sub>2</sub>), 5.00 y 4.68 (2d, *J* = 11.3 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.05 – 4.00 (m, 1H, H-4), 4.02 (d, *J* = 12.2 Hz, 1H, H-6), 3.99 y 3.89 (2d, *J* = 8.6 Hz, 2H, H-1,1'), 3.67 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H-3), 3.59 (dd, *J* = 12.2, 1.8 Hz, 1H, H-6'), 3.09 (dt, *J* = 4.1, 1.9 Hz, 1H, H-5), 1.47 y 1.37 (2s, 6H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (126 MHz, CD<sub>3</sub>OD) δ 139.95, 129.30, 129.07 y 128.68 (Ph), 113.03 (CMe<sub>2</sub>), 107.16 (C-2), 76.96 (C-3), 76.31 (CH<sub>2</sub>Ph), 72.97 (C-1), 72.29 (C-4), 64.48 (C-6), 53.87 (C-5), 27.35 y 26.44 (2CMe<sub>2</sub>).

**HRMS ESI:** Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>24</sub>NO<sub>5</sub>, [M+H]<sup>+</sup>: 310.1654, encontrado 310.1650.

### 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-*N*-*p*-toluensulfonil-β-D-fructopiranososa (44)

A una solución de **43** (290.7 mg, 0.94 mmol) y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (137 mg, 1.30 mmol) en acetona:H<sub>2</sub>O (10 mL), se adiciona *p*-TsCl (142 mg, 0.74 mmol). Se monitoriza por cromatografía en capa fina en éter:hexano (2:1), observándose la formación de un compuesto de mayor movilidad. A las 19 h de reacción no se observa producto de partida. Se evapora el disolvente a vacío y el residuo se extrae con CHCl<sub>3</sub> (20 mL) y se lava con H<sub>2</sub>O y salmuera (2 x 10 mL). La FO se seca con MgSO<sub>4</sub> anhidro y se filtra. Se evapora el disolvente y se purifica por CCF utilizando éter:hexano (2:1) como eluyente, obteniéndose **44** (292.5 mg, 67 %).



**44**

[α]<sub>D</sub><sup>27</sup>: -56 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

#### Datos de RMN

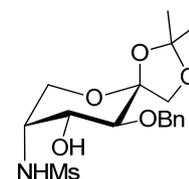
<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 7.77 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H, Ts) y 7.37 – 7.28 (m, 2H, Ts), 7.37 – 7.28 (m, 5H, *Ph*CH<sub>2</sub>), 5.11 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H, NH), 4.91 y 4.69 (2d, *J* = 11.5 Hz, 2H CH<sub>2</sub>Ph), 4.01 (dd, *J* = 9.7, 4.5 Hz, 1H, H-4), 3.95 y 3.86 (2d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-1,1'), 3.82 (dd, *J* = 12.4, 1.7 Hz, 2H, H-6), 3.49 (dd, *J* = 6.4, 4.5 Hz, 1H, H-5), 3.41 (d, *J* = 9.7 Hz, 1H, H-3), 3.37 (dd, *J* = 12.4, 1.9 Hz, 2H, H-6'), 2.43 (s, 3H, Ph-CH<sub>3</sub>), 1.40 y 1.37 (s, 6H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (125 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ: 144.58, 138.33, 136.92, 130.41, 128.96 y 128.39 (Ph), 127.67 y 112.69 (CMe<sub>2</sub>), 105.49 (C-2), 76.77 (C-3), 75.44 (CH<sub>2</sub>Ph), 71.86 (C-1), 70.29 (C-4), 61.80 (C-6), 55.06 (C-5), 26.80 y 25.80 (2 CMe<sub>2</sub>), 21.43 (PhCH<sub>3</sub>).

**HRMS ESI:** Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>29</sub>NO<sub>7</sub>SNa, [M+Na]<sup>+</sup>:486.1562, encontrado 486.1566.

### 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-*N*-metanosulfonil-β-D-fructopiranososa (45)

Se disuelve **43** (50 mg, 0.16 mmol) en Py anhidra (1 mL). Se enfría la disolución a 0 °C y se adiciona CIMs (15.76 μL, 0.16 mmol). Se monitoriza por cromatografía en capa fina en éter:hexano (9:1). Después de 48h se evapora el disolvente y el residuo se diluye con CHCl<sub>3</sub> (5 mL) y se lava con HCl 1N (2 x 5 mL). La FO, se seca, filtra y se evapora. El residuo se purifica en CCF utilizando como eluyente DCM → DCM:MeOH (100:1). Obteniéndose **45** (23.2 mg, 37 %).



**45**

[α]<sub>D</sub><sup>28</sup>: - 85 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

#### Datos de RMN

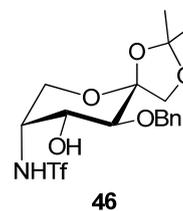
$^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.39 – 7.29 (m, 5H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.06 (d,  $J = 6.2$  Hz, 1H, NH), 4.80 y 4.75 (2d,  $J = 11.4$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.09 (dd,  $J = 9.8, 4.3$  Hz, 1H, H-4), 4.03 (dd,  $J = 12.2, 2.0$  Hz, 1H, H-6), 4.01 y 3.94 (2d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H-1,1'), 3.86 – 3.81 (m, 1H, H-5), 3.76 (dd,  $J = 12.5, 1.8$  Hz, 1H, H-6'), 3.46 (d,  $J = 9.8$  Hz, 1H, H-3), 3.06 (s, 3H,  $\text{SCH}_3$ ), 1.47 y 1.42 (s, 6H,  $\text{CMe}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 137.79, 128.80, 128.31 y 128.14 (Ph), 112.47 ( $\text{CMe}_2$ ), 105.46 (C-2), 76.75 (C-3), 75.62 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 71.94 C-1, 70.28 (C-4), 63.16 (C-6), 55.22 (C-5), 42.04 ( $\text{CH}_3\text{S}$ ), 27.00 y 26.15 ( $2\text{CMe}_2$ ).

**HRMS ESI:** Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{NO}_7\text{S}$ ,  $[\text{M}-\text{H}]^-$ : 386.1273, encontrado 386.1264.

### 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-N-trifluorometanosulfonil- $\beta$ -D-fructopiranososa (46)

Se disuelve **43** (50 mg, 0.16 mmol) en DCM anhidra (2.5 mL). Se adiciona  $\text{Et}_3\text{N}$  (80  $\mu\text{L}$ , 0.65 mmol), anhídrido triflico (35  $\mu\text{L}$ , 0.65 mmol) y DMAP (1 mg). Después de 2h, se lava con agua y salmuera. La FO, se seca, filtra y se evapora. El residuo se purifica en CCF utilizando como eluyente hexano  $\rightarrow$  hexano:AcOEt (gradiente 100:1  $\rightarrow$  1:1), obteniéndose **46** (40.6 mg, 56.8 %).



$[\alpha]_{\text{D}}^{28}$ : -83 (c 1,  $\text{CHCl}_3$ )

#### Datos de RMN

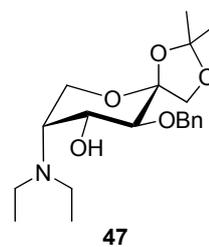
$^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.39 – 7.29 (m, 5H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.65 (s, 1H, NH), 4.85 y 4.74 (2d,  $J = 11.4$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.17 – 4.12 (m, 1H, H-5), 4.05 (dd,  $J = 12.7, 1.7$  Hz, 2H, H-6,6'), 3.97 (dd,  $J = 31.0, 8.9$  Hz, 2H, H-1,1'), 3.91 (s, 1H, H-4), 3.76 (dd,  $J = 12.7, 1.7$  Hz, 1H, H-6') 3.43 (d,  $J = 9.7$  Hz, 1H, H-3), 2.52 (s, 1H, OH), 1.47 y 1.42 (s, 6H,  $\text{CMe}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 137.62, 128.80, 128.33 y 128.09 (Ph), 120.97 y 118.42 ( $\text{CF}_3$ ), 112.73 ( $\text{CMe}_2$ ), 105.23 (C-2), 76.36 (C-3), 75.69 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 71.90 (C-1), 69.57 (C-4), 62.39 (C-6), 56.81 (C-5), 26.94 y 26.10 ( $2\text{CMe}_2$ ).

**HRMS ESI:** Calculado para  $\text{C}_{17}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{NO}_7\text{S}$ ,  $[\text{M}-\text{H}]^-$ : 440.0991, encontrado 440.0983.

### 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-N,N-dietil-1,2-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (47)

Se disuelve **43** (50 mg, 0.162 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.35 mg, 0.35 mmol) y Etl (35 μL, 0.436 mmol) en CH<sub>3</sub>CN, se calienta a 60°C durante 80h, añadiendo porciones de Etl después de 12h, 24h, y 48h (15 μL, cada vez). Después de calentar durante 80h, se filtra, se evapora el disolvente y se purifica por CCF utilizando como eluyente DCM:MeOH (100:1), obteniéndose **47** (49.2 mg, 83.1 %).



[α]<sub>D</sub><sup>29</sup>: -68 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

#### Datos de RMN

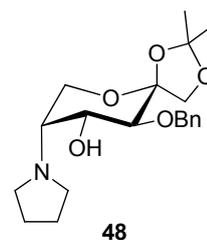
<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 – 7.22 (m, 5H, PhCH<sub>2</sub>), 5.04 y 4.74 (2d, J = 11.8 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.07 – 4.00 (m, 2H, H-6, H-4), 3.98 y 3.83 (2d, J = 8.6 Hz, 2H, H-1,1'), 3.86 (dd, J = 13.0, 1.6 Hz, 1H, H-6'), 3.34 (d, J = 8.9 Hz, 1H, H-3), 3.02 (m, 1H, H-5), 2.79 y 2.62 (2m, 4H, 2NCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>), 1.46 y 1.39 (2s, 6H, CMe<sub>2</sub>), 1.04 (t, J = 7.1 Hz, 6H, 2NCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

<sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.71, 128.37, 128.08 y 127.62 (Ph), 111.96 (CMe<sub>2</sub>) y 105.08 (C-2), 77.20 (C-4), 74.19 y 71.83 (2N-CH<sub>2</sub>-), 68.99 (C-3), 59.66 (C-1), 59.47 (C-5), 45.01(C-6), 27.26 y 26.14 (CMe<sub>2</sub>), 13.11 (NCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

HRMS ESI: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>5</sub>, [M+H]<sup>+</sup>: 366.2280, encontrado 366.2274.

### 3-O-Bencil-5-desoxi-5-(pirrolidin-1-il)-1,2-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (48)

Se disuelve **43** (50 mg, 0.162 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (48.4 mg, 0.35 mmol) y 1,4-diiodobutano (21.36 μL, 0.162 mmol) en CH<sub>3</sub>CN, se calienta a 60°C durante 12h, y después a 78°C durante 8h. Se adiciona otra porción de 1,5-diiodobutano (10 μl) y se calienta a reflujo durante 35 horas. Se monitoriza por cromatografía en capa fina en DCM y DCM:MeOH (9.5:0.5). Transcurridas las 35 horas, la reacción parece que ha terminado. Se filtra, se evapora el disolvente y se purifica mediante CCF utilizando como eluyente DCM y DCM:MeOH (100:1 → 20:1), obteniéndose **48** (46.4 mg, 78.8 %).



[α]<sub>D</sub><sup>27</sup>: -69 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

#### Datos de RMN

<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.39 – 7.22 (m, 5H, PhCH<sub>2</sub>), 4.91 y 4.79 (2d, J = 12.0 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.04 (dd, J = 7.2, 4.8 Hz, 1H, H-4), 4.01 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H-1), 3.91 (d, J = 9.2 Hz, 1H, H-1'), 3.94 (dd, J = 12.6, 3.9 Hz, 1H, H-6) 3.87 (dd, J = 12.6, 4.6 Hz, 1H, H-6'), 3.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H, H-3), 3.01 (dd, J = 9.1, 4.6 Hz,

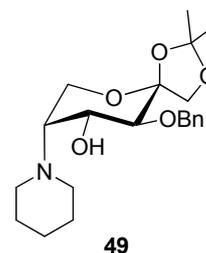
$^1\text{H}$ , H-5), 2.80 (d,  $J = 5.9$  Hz, 2H, N- $\text{CH}_2^-$ ), 2.66 (d,  $J = 5.8$  Hz, 2H, N- $\text{CH}_2^-$ ), 1.85 – 1.75 (m, 4H, 2N $\text{CH}_2\text{-CH}_2^-$ ), 1.49 y 1.38 (s, 6H,  $\text{CMe}_2$ ).

$^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  138.65, 128.44, 128.08 y 127.74 (Ph), 111.45 ( $\text{CMe}_2$ ), 104.93 (C-2), 77.40 (C-3), 74.50 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 71.18 (C-1), 69.36 (C-4), 59.91 (C-6), 59.55 (C-5), 51.79 (2N- $\text{CH}_2^-$ ), 27.32 y 26.15 (2 $\text{CMe}_2$ ), 23.52 (2N $\text{CH}_2\text{-CH}_2^-$ ).

**HRMS ESI:** Calculado para  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{NO}_5$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 364.2124, encontrado 363.2127.

### 3-O-Bencil-5-desoxi-5-(piperidin-1-il)-1,2-O-isopropilidén- $\beta$ -D-fructopiranososa (49)

Se disuelve **43** (50 mg, 0.162 mmol),  $\text{K}_2\text{CO}_3$  (48.4 mg, 0.35 mmol) y 1,5-diiodopentano (23.79  $\mu\text{L}$ , 0.162 mmol) en  $\text{CH}_3\text{CN}$ , se calienta a  $60^\circ\text{C}$  durante 12h, y después a  $78^\circ\text{C}$  durante 8h. Se adiciona otra porción de 1,5-diiodopentano y se calienta a reflujo durante 35 horas. Se monitoriza por cromatografía en capa fina en DCM y DCM:MeOH (9.5:0.5). Transcurridas las 35 horas, parece que la reacción ha terminado. Se filtra, se evapora el disolvente y el residuo se purifica mediante CCF utilizando como eluyente DCM y DCM:MeOH (100:1), obteniéndose **49** (50.4 mg, 82.4 %).



**49**

$[\alpha]_D^{28}$ : -75 (c 1,  $\text{CHCl}_3$ )

$^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 7.41 – 7.23 (m, 5H,  $\text{PhCH}_2$ ), 5.07 y 4.73 (2d,  $J = 11.8$  Hz, 2H,  $\text{PhCH}_2$ ), 4.05 – 3.94 (m, 1H, H-4), 3.98 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, H-1), 3.97 (dd,  $J = 13.8, 3.3$  Hz, 1H, H-6), 3.89 (dd,  $J = 13.0, 1.9$  Hz, 1H, H-6'), 3.84 (d,  $J = 8.6$  Hz, 1H, H-1'), 3.38 (d,  $J = 8.7$  Hz, 1H, H-3), 2.83 – 2.77 (m, 1H, H-5), 2.71 – 2.61 y 2.54 – 2.44 (2m, 4H, 2N $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ ), 1.66 – 1.51 (m, 4H, H-), 1.47 y 1.39 (2s, 6H,  $\text{CMe}_2$ ), 1.46 – 1.41 (m, 2H,  $\text{-CH}_2^-$ ).

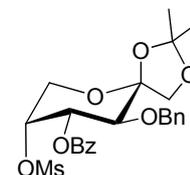
$^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 138.81, 128.38, 127.98 y 127.59 (Ph), 112.01 ( $\text{CMe}_2$ ), 105.05 (C-2), 77.59 (C-3), 74.23 ( $\text{CH}_2\text{Ph}$ ), 71.90 (C-1), 69.23 (C-4), 63.52 (C-5), 57.99 (C-6), 52.69 (2N- $\text{CH}_2^-$ ), 27.29 y 26.15 (2 $\text{CMe}_2$ ), 26.75 (2N $\text{CH}_2\text{-CH}_2^-$ ), 24.12 (N $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-CH}_2^-$ ).

**HRMS ESI:** Calculado para  $\text{C}_{21}\text{H}_{32}\text{NO}_5$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ : 378.2280, encontrado 378.2287.

## 6.7. SÍNTESIS DE LIGANDOS TIPO AMINOALCOHOL DERIVADOS DE D-FRUCTOSA CON ESTRUCTURA DE $\beta$ -L-SORBOPIRANOSA

### 3-O-Bencil-4-O-benzoil-1,2-O-isopropilidén-5-O-metanosulfonil- $\beta$ -D-fructopiranososa (**50**)

Se disuelve **39** (500 mg, 1.2 mmol) en 15 mL de piridina y se enfría a 0 °C. A continuación se adiciona CIMs (185  $\mu$ L, 2.4 mmol). Se mantiene en agitación y a r.t. durante 18 h. Transcurrido ese tiempo, se evapora el disolvente y el residuo se diluye con DCM (15 mL) y se lava con HCl al 10 % (3 x 10 mL). La FO se seca, filtra y se evapora. El residuo obtenido se purifica en CCF utilizando como eluyente éter:hexano (1:2  $\rightarrow$  1:1) obteniéndose **50** (500 mg, 84.6 %).



$[\alpha]_D^{28}$ : - 143 (c 1.7, CHCl<sub>3</sub>)

#### Datos de RMN

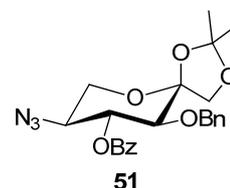
<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8.06 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H, H<sub>orto</sub>), 7.58 (t,  $J$  = 7.4 Hz, 1H<sub>para</sub>), 7.45 (t,  $J$  = 7.7 Hz, 2H<sub>meta</sub>), 7.28 – 7.18 (m, 5H, PhCH<sub>2</sub>), 5.54 (dd,  $J$  = 10.3, 3.3 Hz, 1H, H-6), 5.19 (m, 1H, H-5), 4.85 y 4.64 (2d,  $J$  = 11.3 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 4.18 (d,  $J$  = 13.3 Hz, 1H, H-3), 4.01 y 3.96 (2d,  $J$  = 8.6, Hz, 2H, H-1,1'), 4.01 (d,  $J$  = 10.3 Hz, 1H, H-6'), 3.95 (dd,  $J$  = 13.8, 2.2 Hz, 1H, H-4), 2.93 (s, 3H, OMs), 1.49 y 1.39 (2s, 6H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  165.87 (COPh), 137.48, 133.70, 129.85, 129.50, 128.79, 128.57, 128.09, 127.94 (2Ph), 112.82 (CMe<sub>2</sub>), 105.75 (C-2), 77.89 (C-4), 75.65 (CH<sub>2</sub>Ph), 73.65 (C-3), 72.38 (C-5), 71.86 (C-1), 62.54 (C-6), 38.72 (OMs), 27.02 y 26.12 (CMe<sub>2</sub>).

HRMS ESI: Calculado para C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>O<sub>9</sub>SNa, [M+Na]<sup>+</sup>: 515.1352, encontrado 515.1353.

### 5-Azido-3-O-bencil-4-O-benzoil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén- $\alpha$ -L-sorbopiranososa (**51**)<sup>200</sup>

Se disuelve **50** (790 mg, 1.60 mmol) en 20 mL de DMF y se calienta a 110 °C. Se adiciona en pequeñas porciones NaN<sub>3</sub> (633 mg, 9.74 mmol). La mezcla de reacción se mantiene a 110 °C durante 24 horas. La cromatografía en capa fina en éter:hexano (2:1) revela la presencia de un compuesto de mayor movilidad. Se evapora el disolvente y el residuo obtenido se diluye con AcOEt (15 mL) y se lava con salmuera. La FO se seca, filtra y se evapora. El residuo obtenido se purifica en CCF utilizando como eluyente éter:hexano (1:1), obteniéndose **51** (625 mg, 88.6 %) cuyas



<sup>200</sup> Ver referencia 153, Pág. 125.

propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.

$[\alpha]_D^{28}$ : - 69 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

#### Datos de RMN

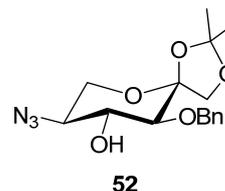
<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.08 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H<sub>orto</sub>, *PhCO*), 7.60 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H<sub>para</sub>, *PhCO*), 7.47 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H<sub>meta</sub>, *PhCO*), 7.24 – 7.11 (m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.70 (t, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-4), 4.68 y 4.52 (2d, *J* = 11.3 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.96 y 3.88 (2d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-1,1'), 3.85 – 3.77 (m, 2H, H-6,6'), 3.75 – 3.66 (m, 1H, H-5), 3.62 (d, *J* = 9.6 Hz, 1H, H-3), 1.50 y 1.41 (2s, 6H, 2CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 165.54 (COPh), 137.28, 133.52, 129.92, 129.66, 128.68, 128.49, 128.03, 127.98 (2*Ph*), 112.97 (CMe<sub>2</sub>), 105.17 (C-2), 76.96 (C-4), 75.19 (CH<sub>2</sub>Ph), 74.80 (C-3), 71.63 (C-1), 61.04 (C-6), 60.33 (C-5), 27.19 y 26.07 (CMe<sub>2</sub>).

**HRMS ESI:** Calculado para C<sub>23</sub>H<sub>25</sub>O<sub>6</sub>N<sub>3</sub>Na, [M+Na]<sup>+</sup>: 462.1641, encontrado 462.1633.

#### 5-Azido-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-α-L-sorbopiranososa (**52**)<sup>201</sup>

Una solución de **51** (610 mg, 1.38 mmol) en 5 mL de MeOH anhidro se trata con 2 mL de MeONa/MeOH 0.1N y se mantiene en agitación y a r.t. durante 24 horas. La cromatografía en capa fina en éter:hexano (2:1) muestra la ausencia del producto de partida y la presencia de un compuesto de menor movilidad. La mezcla de reacción es



neutralizada con AcOH y se evapora el disolvente. El residuo obtenido se purifica en CCF utilizando como eluyente éter:hexano (1:2 → 2:1), obteniéndose **52** (448 mg, 97 %) como un sólido blanco cuyas propiedades físicas y espectroscópicas coinciden con las descritas en bibliografía.

$[\alpha]_D^{27}$ : - 79 (*c* 1, CHCl<sub>3</sub>)

#### Datos de RMN

<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.40 – 7.26 (m, 5H, PhCH<sub>2</sub>), 4.82 y 4.73 (2d, *J* = 11.5 Hz, 2H, PhCH<sub>2</sub>), 3.96 y 3.85 (2d, *J* = 8.7 Hz, 2H, H-1,1'), 3.93 (t, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-4), 3.70 (dd, *J* = 11.0, 5.6 Hz, 1H, H-6), 3.58 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, H-6'), 3.53 – 3.45 (m, 1H, H-5), 3.32 (d, *J* = 9.3 Hz, 1H, H-3) 1.46 y 1.40 (2s, 6H, CMe<sub>2</sub>).

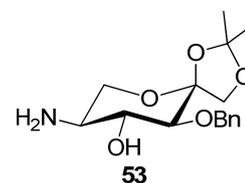
<sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.79, 128.81, 128.30 y 128.08 (Ph), 112.53 (CMe<sub>2</sub>), 105.11 (C-2), 79.02 (C-3), 75.65 (CH<sub>2</sub>Ph), 74.63 (C-4), 71.80 (C-1), 61.68 (C-5), 61.13 (C-6), 27.07 y 26.18 (CMe<sub>2</sub>).

<sup>201</sup> Z. J. Fang, L. X. Li and Y. H. Jiang, *CN Pat.*, 102180915 A, 2011.

**HRMS ESI:** Calculado para  $C_{16}H_{21}O_6N_3Na$ ,  $[M+Na]^+$ : 358.1379, encontrado 358.1384.

### 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén- $\alpha$ -L-sorbopiranososa (**53**)

Se disuelve **52** (200 mg, 0.596 mmol) en MeOH (5 mL). Se adiciona Pd/C y se hidrogena a presión atmosférica durante 30'. La cromatografía en capa fina en éter:hexano (2:1) indica la ausencia del producto de partida, y la aparición de un compuesto de menor movilidad. Se filtra sobre celita y se lava con abundante metanol. Se evapora el disolvente y el residuo se purifica en CCF en AcOEt  $\rightarrow$  AcOEt:MeOH (9.5:0.5), obteniéndose **53** (155.6 mg, 85 %) como un aceite amarillo.



$[\alpha]_D^{27}$ : - 190 (c 0.1, MeOH)

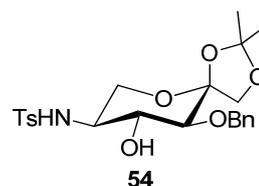
$^1H$  (500 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  7.47 – 7.28 (m, 5H,  $PhCH_2$ ), 5.53 (s, 2H,  $NH_2$ ), 5.04 y 4.70 (2d,  $J = 11.3$  Hz, 2H,  $PhCH_2$ ), 4.00 y 3.83 (d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H-1,1'), 3.70 – 3.64 (m, 2H, H-6,6'), 3.60 (t,  $J = 11.1$  Hz, 1H, H-4), 3.35 (m, 1H, H-3), 2.88 – 2.79 (m, 1H, H-5), 1.48 y 1.38 (2s, 6H,  $CMe_2$ ).

$^{13}C$  (126 MHz,  $CD_3OD$ )  $\delta$  139.87, 129.30, 129.04 y 128.69 (Ph), 113.07 ( $CMe_2$ ), 107.06 (C-2), 80.35 (C-3), 77.12 (C-4), 76.24 ( $CH_2Ph$ ), 72.94 (C-1), 64.74 (C-6), 54.61 (C-5), 27.39 y 26.48 ( $CMe_2$ ).

**HRMS ESI:** Calculado para  $C_{16}H_{24}NO_5$   $[M+H]^+$ : 310.1654, encontrado 310.1661.

### 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-N-p-toluenosulfonil-1,2-O-isopropilidén- $\alpha$ -L-sorbopiranososa (**54**)

A una solución enfriada a 0 °C de **53** (50 mg, 0.16 mmol) y  $Na_2CO_3$  (21 mg, 0.19 mmol) en acetona:H<sub>2</sub>O (2 mL), se adiciona *p*-TsCl (37 mg, 0.19 mmol). Se monitoriza por cromatografía en capa fina en éter:hexano (2:1), observándose la formación de un compuesto de mayor movilidad. A las 19 h de reacción no se observa producto de partida. Se evapora el disolvente a vacío y el residuo se extrae con  $CHCl_3$  (10 mL) y se lava con H<sub>2</sub>O y salmuera (2 x 5 mL). La FO se seca con  $MgSO_4$  anhidro y se filtra. Se evapora el disolvente y se purifica por CCF utilizando éter:hexano (2:1) como eluyente, obteniéndose **54** (60 mg, 80 %) como una espuma blanca.



$[\alpha]_D^{28}$ : + 6 (c 1,  $CHCl_3$ )

$^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.79 (d,  $J = 8.2$  Hz, 2H, Ts) y 7.38 – 7.28 (m, 7H, Ph y Ts), 4.84 y 4.69 (2d,  $J = 11.5$  Hz, 2H,  $CH_2Ph$ ), 4.79 (d,  $J = 5.9$  Hz, 1H, NH), 3.94 y 3.82 (2d,  $J = 8.6$  Hz, 2H, H-1,1'), 3.81 (t,  $J = 9.4$  Hz, 1H, H-4), 3.66 (dd,  $J =$

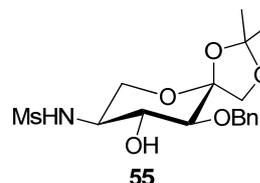
11.4, 5.6 Hz, 1H, H-6'), 3.57 (t,  $J = 11.2$  Hz, 1H, H-6), 3.27 (d,  $J = 9.1$  Hz, 1H, H-3), 3.23 – 3.15 (m, 1H, H-5), 2.45 (s, 3H,  $CH_3$ -Ph), 1.45 y 1.40 (2s, 6H,  $CMe_2$ ).

$^{13}C$  (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  144.11, 137.84, 136.71, 130.05, 128.70, 128.17, 128.04 y 127.40 (Ph), 112.47 ( $CMe_2$ ), 104.97 (C-2), 78.99 (C-3), 75.38 ( $CH_2$ Ph), 73.37 (C-4), 71.81 (C-1), 62.03 (C-6), 55.14 (C-5), 27.06 y 26.18 (2  $CMe_2$ ), 21.75 ( $PhCH_3$ ).

**HRMS ESI:** Calculado para  $C_{23}H_{29}NO_7SNa$ ,  $[M+Na]^+$ :486.1562, encontrado 486.1566.

#### 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-N-metanosulfonil- $\alpha$ -L-sorbopiranososa (55)

Se disuelve **53** (50 mg, 0.16 mmol) en piridina anhidra (1 mL). Se enfría la disolución a 0 °C y se adiciona CIMs (15.76  $\mu$ L, 0.16 mmol). Se monitoriza por cromatografía en capa fina en éter:hexano (9:1). Después de 48h se evapora el disolvente y el residuo se diluye con  $CHCl_3$  (5 mL) y se lava con HCl 1N (2 x 5 mL). La FO, se seca, filtra y se evapora. El residuo se purifica por CCF utilizando como eluyente DCM  $\rightarrow$  DCM:MeOH (100:1). Obteniéndose **55** (23.2 mg, 37 %).



$[\alpha]_D^{28}$ : - 111 (c 1,  $CHCl_3$ )

#### Datos de RMN

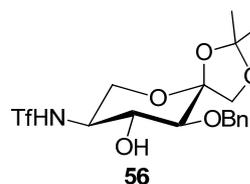
$^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.40 – 7.28 (m, 5H,  $PhCH_2$ ), 4.82 y 4.75 (2d,  $J = 11.5$  Hz, 2H,  $CH_2$ Ph), 4.76 (s, 1H), 3.98 y 3.89 (2d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H-1,1'), 3.84 (dd,  $J = 11.2, 5.7$  Hz, 1H, H-6), 3.80 (m, 1H, H-4), 3.60 (t,  $J = 11.2$  Hz, 1H, H-6'), 3.44 (m, 1H, H-5), 3.34 (d,  $J = 9.2$  Hz, 1H, H-3), 3.04 (s, 3H,  $SCH_3$ ), 1.47 y 1.42 (2s, 6H,  $CMe_2$ ).

$^{13}C$  (126 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  137.71, 128.82, 128.34 y 128.09 (Ph), 112.45 ( $CMe_2$ ), 105.06 (C-2), 79.72 (C-3), 75.66 ( $CH_2$ Ph), 73.33 (C-4), 71.83 (C-1), 62.88 (C-6), 55.24 (C-5), 41.28 ( $CH_3S$ ), 27.01 y 26.23 (2 $CMe_2$ ).

**HRMS ESI:** Calculado para  $C_{17}H_{25}NO_7SNa$ ,  $[M+Na]^+$ : 410.1249, encontrado 410.1254.

#### 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-N-trifluorometanosulfonil- $\alpha$ -L-sorbopiranososa (56)

Se disuelve **53** (50 mg, 0.16 mmol) en DCM anhidra (2.5 mL). Se adiciona  $Et_3N$  (80  $\mu$ L, 0.65 mmol), anhídrido triflico (35  $\mu$ L, 0.65 mmol) y DMAP (1 mg). Después de 2h, se lava con agua y salmuera. La FO, se seca, filtra y se evapora. El residuo se purifica en CCF utilizando como eluyente Hexano  $\rightarrow$  Hexano:AcOEt (gradiente 100:1  $\rightarrow$  1:1),



obteniéndose **56** (51.2 mg, 71.6 %).

$[\alpha]_D^{28}$ : -16.6 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

#### Datos de RMN

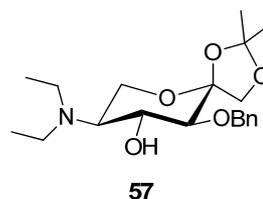
<sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.41 – 7.28 (m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.76 (d, *J* = 7.0 Hz, 1H, NH), 4.85 y 4.73 (2d, *J* = 11.4 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 3.95 y 3.88 (2d, *J* = 8.9 Hz, 2H, H-1,1'), 3.88 – 3.80 (m, 2H, H-4, H-6), 3.65 (t, *J* = 10.8 Hz, 1H, H-6'), 3.61 – 3.54 (m, 1H, H-5), 3.36 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-3), 1.47 y 1.42 (2s, 6H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (101 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 137.45, 128.84, 128.44 y 128.17 (Ph), 121.18 y 117.99 (CF<sub>3</sub>), 112.61 (CMe<sub>2</sub>), 104.98 (C-2), 79.17 (C-3), 75.70 (CH<sub>2</sub>Ph), 72.67 (C-4), 71.67 (C-1), 62.08 (C-6), 56.08 (C-5), 26.96 y 26.16 (CMe<sub>2</sub>).

HRMS ESI: Calculado para C<sub>17</sub>H<sub>21</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>7</sub>S, [M-H]<sup>-</sup>: 440.0991, encontrado 440.1009.

#### 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-*N,N*-dietil-1,2-O-isopropilidén- $\alpha$ -L-sorbopiranosa (**57**)

Se disuelve **53** (50 mg, 0.162 mmol), K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.35 mg, 0.35 mmol) y Etl (35  $\mu$ L, 0.436 mmol) en CH<sub>3</sub>CN, se calienta a 60°C durante 80h, añadiendo porciones de Etl después de 12h, 24h, y 48h (15  $\mu$ L, cada vez). Después de calentar durante 80h, se filtra, se evapora el disolvente y se purifica en CCF utilizando como eluyente DCM:MeOH (100:1), obteniéndose **57** (37.4 mg, 63.2 %).



$[\alpha]_D^{29}$ : + 13 (c 1, CHCl<sub>3</sub>)

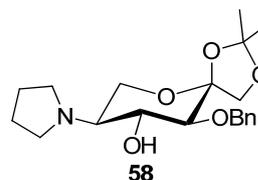
<sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 7.43 – 7.24 (m, 5H, CH<sub>2</sub>Ph), 5.09 y 4.70 (2d, *J* = 11.6 Hz, 2H, CH<sub>2</sub>Ph), 4.01 y 3.82 (2d, *J* = 8.4 Hz, 2H, H-1,1'), 3.94 (dd, *J* = 10.1, 9.0 Hz, 1H, H-4), 3.78 (t, *J* = 11.0 Hz, 1H, H-6), 3.67 (dd, *J* = 11.0, 4.7 Hz, 1H, H-6'), 3.35 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H, H-3), 2.77 y 2.51 (2m, 4H, 2CH<sub>2</sub>N), 2.72 – 2.65 (m, 1H, H-5), 1.49 y 1.42 (2s, 6H, CMe<sub>2</sub>), 1.07 (t, *J* = 7.1 Hz, 6H, 2CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>N).

<sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.66 (C<sub>ipso</sub>, CH<sub>2</sub>Ph), 128.40 (CH<sub>meta</sub>, CH<sub>2</sub>Ph), 127.97 (CH<sub>orto</sub>, CH<sub>2</sub>Ph), 127.63 (CH<sub>para</sub>, CH<sub>2</sub>Ph), 112.25 (CMe<sub>2</sub>), 105.23 (C-2), 79.21 (C-4), 74.27 (CH<sub>2</sub>Ph), 72.06 (C-1), 70.55 (C-3), 62.60 (C-5), 57.87 (C-6), 43.92 (NCH<sub>2</sub>-), 27.41 y 26.19 (CMe<sub>2</sub>), 14.90 (NCH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>).

HRMS ESI: Calculado para C<sub>20</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>5</sub>, [M+H]<sup>+</sup>: 366.2280, encontrado 366.2286.

### 3-O-Bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-5-(pirrolidin-1-il)- $\alpha$ -L-sorbopiranosa (**58**)

Se disuelve **53** (50 mg, 0.162 mmol),  $K_2CO_3$  (48.4 mg, 0.35 mmol) y 1,5-diiodobutano (21.36  $\mu$ L, 0.162 mmol) en  $CH_3CN$ , se calienta a 60°C durante 12h, y después a 78°C durante 8h. Se adiciona otra porción de 1,5-diiodobutano (10  $\mu$ L) y se calienta a reflujo durante 35 horas. Se monitoriza por cromatografía en capa fina en DCM y DCM:MeOH (9.5:0.5). Transcurridas las 35 horas, la reacción parece que ha terminado. Se filtra, se evapora el disolvente y se purifica mediante cromatografía en columna con sílica flash utilizando como eluyente DCM y DCM:MeOH (100:1  $\rightarrow$  20:1), obteniéndose **58** (43.5 mg, 73.9 %).



$[\alpha]_D^{27}$ : + 44 (c 1,  $CHCl_3$ )

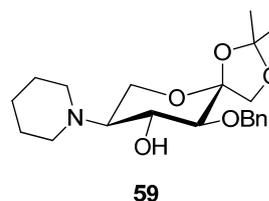
$^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.42 – 7.25 (m, 5H,  $CH_2Ph$ ), 5.03 y 4.72 (2d,  $J$  = 11.6 Hz, 2H,  $CH_2Ph$ ), 4.03 – 3.98 (m, 2H, H-5, H-1), 3.87 – 3.81 (m, 2H, H-4, H-1'), 3.72 (dd,  $J$  = 10.9, 4.7 Hz, 1H, H-6), 3.34 (d,  $J$  = 9.1 Hz, 1H, H-3), 2.85 (dd,  $J$  = 10.9, 4.6 Hz, 1H, H-6'), 2.85 – 2.79 y 2.77 – 2.71 (2m, 4H,  $2CH_2-N$ ), 1.82 – 1.70 (m, 4H,  $2CH_2$ ), 1.49 y 1.42 (2s, 6H,  $CMe_2$ ).

$^{13}C$  (126 MHz,  $cdCl_3$ )  $\delta$  138.61, 128.59, 128.19 y 127.88 (Ph), 112.34 ( $CMe_2$ ), 105.28 (C-2), 79.30 (C-3), 74.66 ( $CH_2Ph$ ), 72.21 (C-4), 72.14 (C-1), 61.65 (C-5), 57.30 (C-6), 48.84 ( $2CH_2-N$ ), 27.48 y 26.32 ( $CMe_2$ ), 24.06 ( $2CH_2-CH_2N$ ).

**HRMS ESI**: Calculado para  $C_{20}H_{30}NO_5$ ,  $[M+H]^+$ : 364.2124, encontrado 364.2122.

### 3-O-Bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-5-(piperidin-1-il)- $\alpha$ -L-sorbopiranosa (**59**)

Se disuelve **53** (50 mg, 0.162 mmol),  $K_2CO_3$  (48.4 mg, 0.35 mmol) y 1,5-diiodopentano (23.79  $\mu$ L, 0.162 mmol) en  $CH_3CN$ , se calienta a 60°C durante 12h, y después a 78°C durante 8h. Se adiciona otra porción de 1,5-diiodopentano y se calienta a reflujo durante 35 horas. Se monitoriza por cromatografía en capa fina en DCM y DCM:MeOH (9.5:0.5). Transcurridas las 35 horas, parece que la reacción ha terminado. Se filtra, se evapora el disolvente y el residuo se purifica mediante CCF utilizando como eluyente DCM y DCM:MeOH (100:1), obteniéndose **59** (55.4 mg, 90.6 %).



$[\alpha]_D^{28}$ : + 2 (c 1,  $CHCl_3$ )

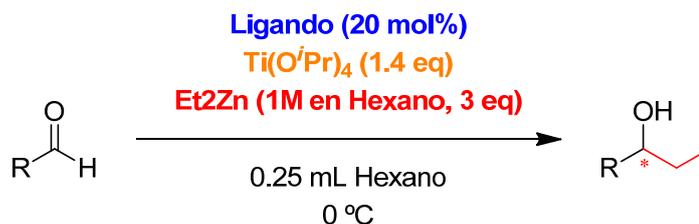
$^1H$  (500 MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  7.41 – 7.26 (m, 5H  $PhCH_2$ ), 5.06 y 4.71 (2d,  $J$  = 11.6 Hz, 2H,  $PhCH_2$ ), 4.04 – 3.99 y 3.83 – 3.77 (2m, 2H, H-4, H-6), 4.00 y 3.81 (2d,  $J$  = 8.5 Hz, 2H, H-1, 1'), , 3.73 (dd,  $J$  = 10.9, 4.8 Hz, 1H, H-6'), 3.33 (d,  $J$  = 9.0 Hz, 1H, H-3), 2.58 – 2.52 (m, 1H, H-5), 2.88 – 2.80 y 2.53 – 2.46 (2m, 4H,  $2-CH_2-N$ ), 1.66

– 1.51 (m, 4H, 2 -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>N), 1.47 – 1.44 (m, 2H, -CH<sub>2</sub>-), 1.48 y 1.42 (2s, 6H, CMe<sub>2</sub>).

<sup>13</sup>C (126 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 138.57 (C<sub>ipso</sub>, CH<sub>2</sub>Ph), 128.42 (CH<sub>meta</sub>, CH<sub>2</sub>Ph), 128.05 (CH<sub>orto</sub>, CH<sub>2</sub>Ph), 127.67 (CH<sub>para</sub>, CH<sub>2</sub>Ph), 112.23 (CMe<sub>2</sub>), 105.16 (C-2), 79.10 (C-3), 74.24 (CH<sub>2</sub>Ph), 72.01 (C-1), 69.95 (C-4), 66.77 (C-5), 57.37 (C-6), 50.74 (2N-CH<sub>2</sub>-), 26.74 (2NCH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-), , 27.38 y 26.17 (2CMe<sub>2</sub>), 24.69 (NCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-).

**HRMS ESI:** Calculado para C<sub>21</sub>H<sub>32</sub>NO<sub>5</sub>, [M+H]<sup>+</sup>: 378.2280, encontrado 378.2275.

## 6.8. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIETILZINC A ALDEHIDOS



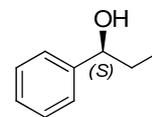
### 6.8.1. PROCEDIMIENTO GENERAL PARA LA ADICIÓN ASIMÉTRICA DE DIETILZINC A ALDEHÍDOS.

En un matraz Schlenk equipado con un agitador magnético, (deflemado y bajo atmósfera de Argón), se adiciona el ligando (20 mol%), seguidamente se disuelve en 0.25mL de hexano y se adiciona Ti(O<sup>i</sup>Pr)<sub>4</sub> (1.4 eq, 105 µL) y se mantiene en agitación y a temperatura ambiente durante 30 minutos. Transcurrido ese tiempo, se enfría a 0 °C y se inyecta una disolución de Et<sub>2</sub>Zn 1M en Hexano (3 eq, 0.75 mL), la mezcla de reacción rápidamente torna a un color amarillo y se deja agitando durante otros 30 minutos a 0 °C. Transcurrido ese tiempo, la mezcla de reacción a adquirido un color verde oscuro, y se procede a la adición del aldehído (0.025 mmol), manteniendo la agitación y la temperatura 0 °C durante 3h. Una vez completada la reacción, se adicionan 3 mL de HCl 1N y seguidamente se extrae con éter (3 x 5 mL). La fase orgánica se lavó con agua (3 x 5 mL) y se secó con MgSO<sub>4</sub>. Después de filtrar y concentrar, el residuo se purificó por cromatografía en columna flash utilizando como eluyente hexano:éter (9:1 → 4:1).

## 6.8.2. CARACTERIZACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE ADICIÓN

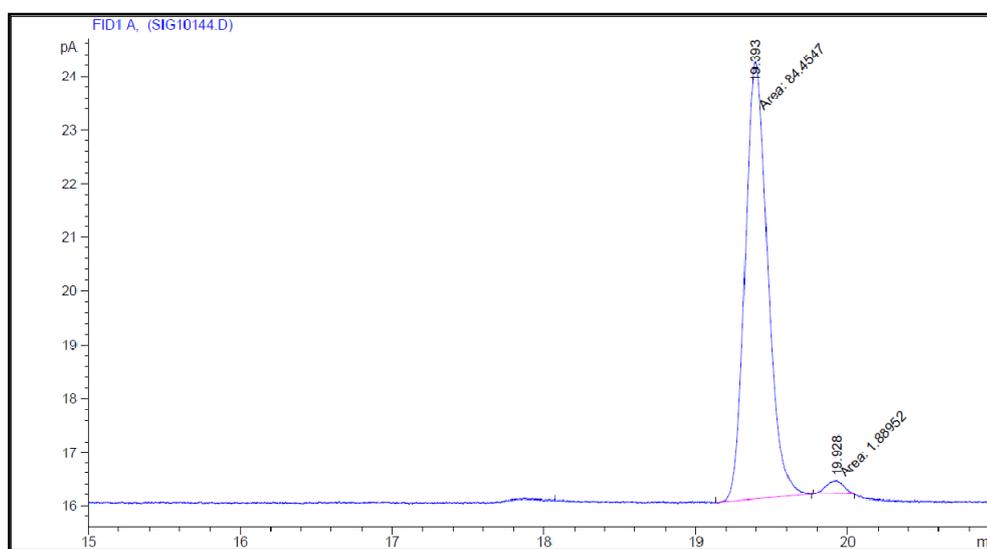
### (S)-1-Fenilpropan-1-ol.

Líquido incoloro.  $^1\text{H RMN}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.41 – 7.25 (m, 5H, Ph), 4.61 (t,  $J = 6.5$ , 1H, CH-OH), 1.94 (s, 1H, OH), 1.89 – 1.72 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.93 (t,  $J = 7.4$ , 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C RMN}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.79, 128.60, 127.69 y 126.17 (Ph), 76.23 (CH-OH), 32.09 ( $\text{CH}_2$ ), 10.34 ( $\text{CH}_3$ ).



El exceso enantiomérico se determinó por CG (Supelco  $\alpha$ -DEX 325, Flujo de Helio: 0.8 mL/min, Temperatura: isoterma a 110 °C), enantiómero mayoritario (S)  $t_r = 19.4$  min, enantiómero minoritario (R)  $t_r = 19.9$  min.

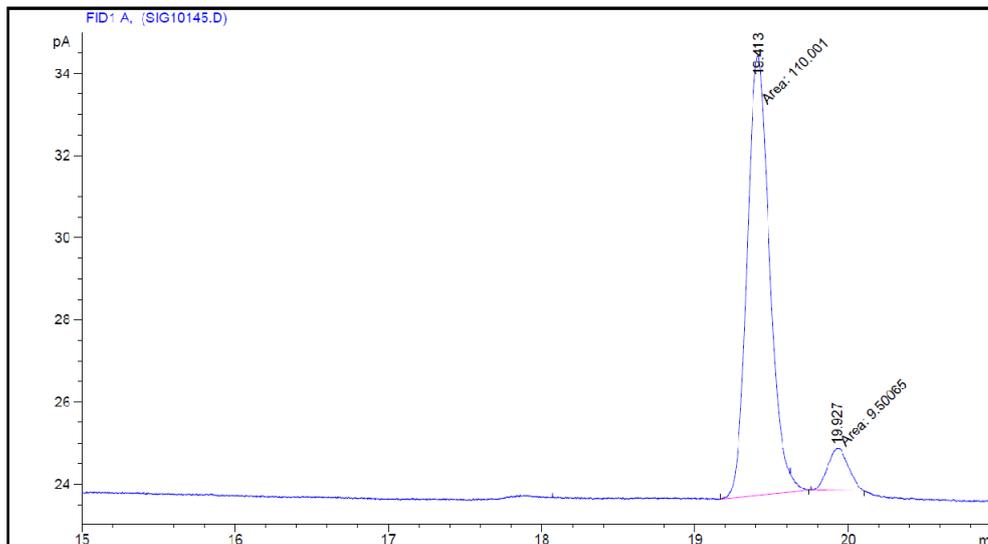
100 % de conversión, 80 % de rendimiento y 96 % ee (S) utilizando el Ligando **44** (30 mol %),  $[\alpha]_D^{27} = -36.2$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ) {Lit<sup>202</sup>  $[\alpha]_D^{31} = +36.5$  (c 1.20,  $\text{CHCl}_3$ ) para 98 % ee (R).}



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	19.393	MM	0.1730	84.45471	8.13417	97.81164
2	19.928	MM	0.1247	1.88952	2.52488e-1	2.18836

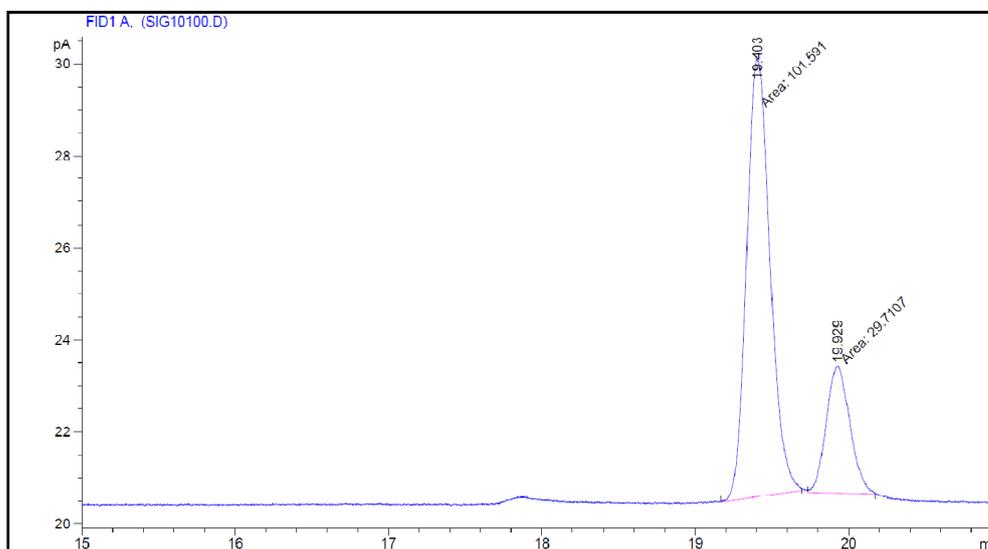
<sup>202</sup> H. Yue, H. Huang, G. Bian, H. Zong, F. Li, L. Song, *Tetrahedron Asymmetry*, **2014**, 25, 170.

100 % de conversión, 74 % de rendimiento y 84 % ee (S) utilizando el Ligando **27**.



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	19.413	MM	0.1709	110.00124	10.72777	92.04979
2	19.927	MM	0.1547	9.50065	1.02349	7.95021
Totals :				119.50189	11.75126	

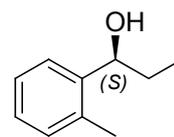
98 % de conversión, y 56 % ee (S) utilizando el Ligando **12**.



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	19.403	MM	0.1777	101.59137	9.53018	77.37223
2	19.929	MM	0.1792	29.71074	2.76388	22.62777
Totals :				131.30211	12.29406	

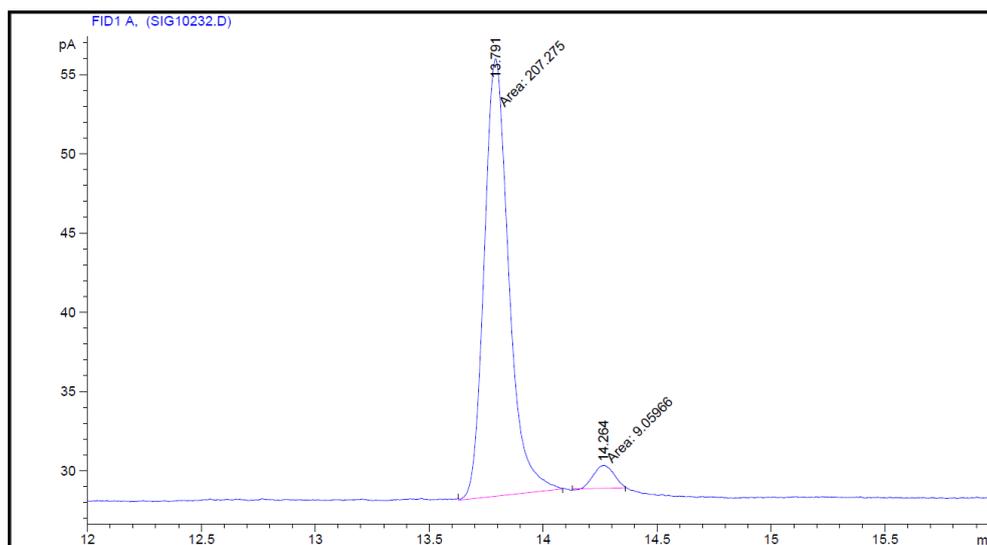
### (S)-1-(o-Tolil)-propan-1-ol

Líquido incoloro.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{cdCl}_3$ )  $\delta$  7.44 – 7.09 (m, 4H,  $\text{PhCH}_3$ ), 4.85 (t,  $J = 6.4$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{PhCH}_3$ ), 1.80 – 1.67 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{cdCl}_3$ )  $\delta$  142.87, 134.72, 130.45, 127.23, 126.34 y 125.33 (Ph), 72.18 ( $\text{CHOH}$ ), 31.04 ( $\text{CH}_2$ ), 19.20 ( $\text{PhCH}_3$ ), 10.49 ( $\text{CH}_3$ ).



El exceso enantiomérico se determinó por CG (Supelco  $\alpha$ -DEX 325, Flujo de Helio: 2 mL/min, Temperatura: isoterma a 115 °C), enantiómero mayoritario (S)  $t_r = 13.8$  min, enantiómero minoritario (R)  $t_r = 14.3$  min.

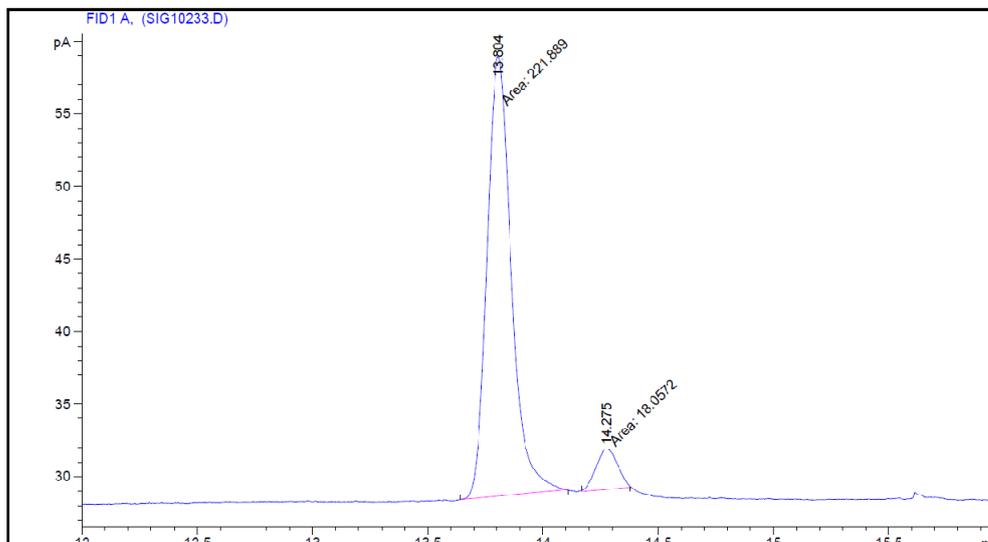
98 % de conversión, 81.2 % de rendimiento y 92 % ee (S) utilizando el Ligando **44** (20 mol %),  $[\alpha]_D^{29} = -42.7$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ) {Lit<sup>203</sup>  $[\alpha]_D^{31} = -41.1$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ) para 92 % ee (S).}



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	13.791	MM	0.1251	207.27542	27.61381	95.81221
2	14.264	MM	0.1046	9.05966	1.44301	4.18779
Totals :				216.33508	29.05682	

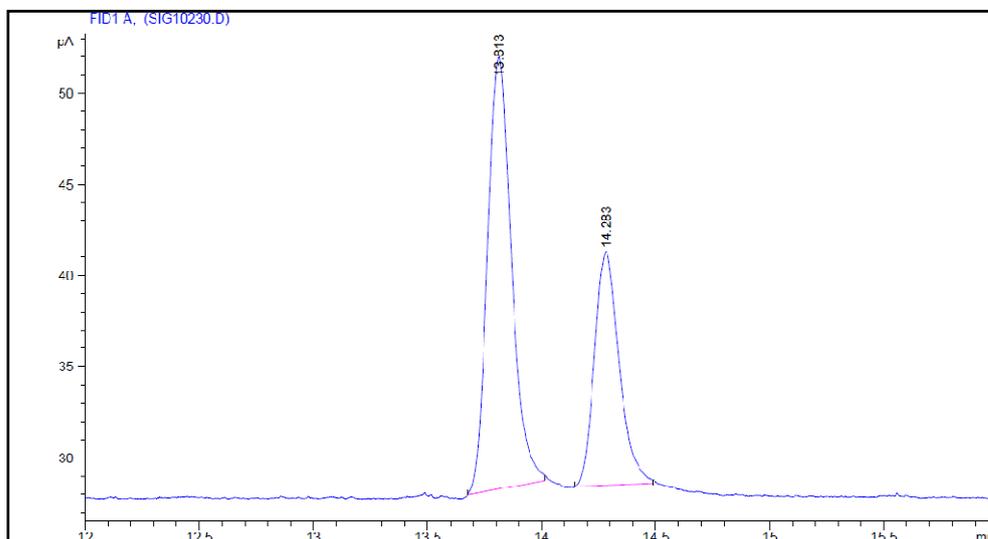
<sup>203</sup> S. Leśniak, A. M. Pieczonka, S. Jarzyński, K. Justyna, M. Rachwalski, *Tetrahedron Asymmetry*, **2013**, *24*, 1341.

100 % de conversión, 85 % de rendimiento y 85 % ee (S) utilizando el Ligando **27**.



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	13.804	MM	0.1220	221.88860	30.30466	92.47449
2	14.275	MM	0.1070	18.05715	2.81232	7.52551
Totals :				239.94575	33.11698	

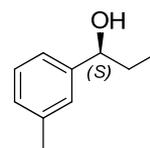
90 % de conversión, 60 % de rendimiento y 29 % ee (S) utilizando el Ligando **12**.



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	13.813	BB	0.1043	173.36786	23.70869	64.33321
2	14.283	BB	0.1108	96.11636	12.77541	35.66679
Totals :				269.48421	36.48410	

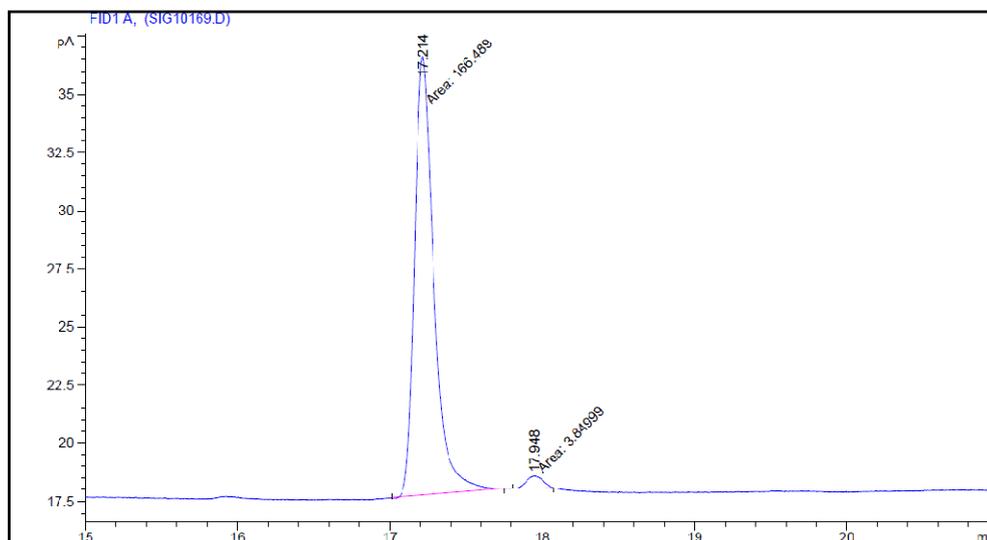
**(S)-1-(*m*-Tolil)-propan-1-ol**

Líquido incoloro.  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.29 – 7.06 (m, 4H,  $\text{PhCH}_3$ ), 4.57 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 2.37 (s, 3H,  $\text{PhCH}_3$ ), 1.87 – 1.71 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.93 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  144.71, 138.18, 128.43, 128.37, 126.79 y 123.17 ( $\text{PhCH}_3$ ), 76.21 ( $\text{CHOH}$ ), 31.98 ( $\text{CH}_2$ ), 21.60 ( $\text{PhCH}_3$ ), 10.35 ( $\text{CH}_3$ ).



El exceso enantiomérico se determinó por CG (Supelco  $\alpha$ -DEX 325, Flujo de Helio: 2 mL/min, Temperatura: isoterma a 110 °C), enantiómero mayoritario (S)  $t_r = 17.2$  min, enantiómero minoritario (R)  $t_r = 17.9$  min.

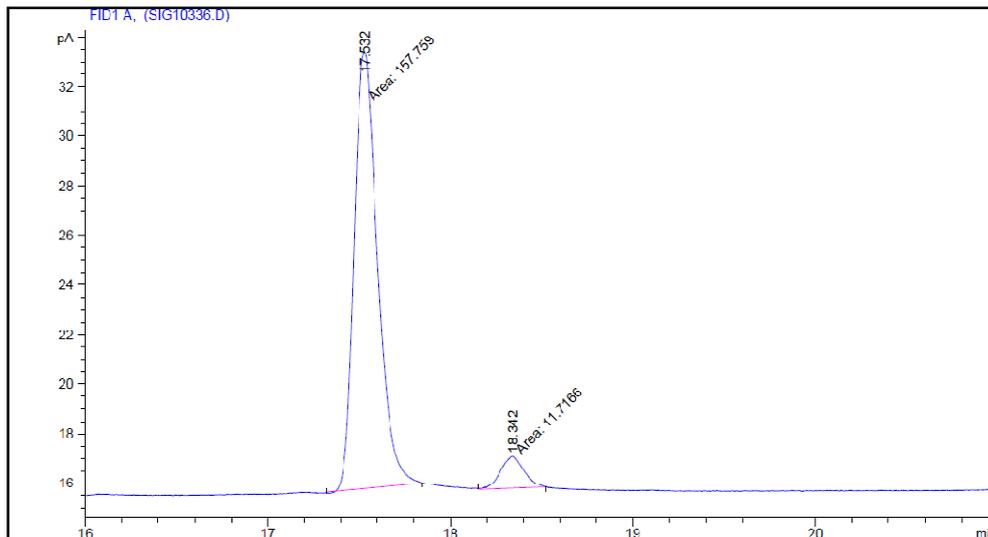
100 % de conversión, 90 % de rendimiento y 96 % ee (S) utilizando el Ligando **44** (30 mol %),  $[\alpha]_D^{29} = -31.4$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ) {Lit<sup>204</sup>  $[\alpha]_D^{23} = +35.6$  (c 0.91,  $\text{CHCl}_3$ ) para 96 % ee (R).}



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	17.214	MM	0.1475	166.48866	18.81780	97.73980
2	17.948	MM	0.1252	3.84999	5.12621e-1	2.26020
Totals :				170.33866	19.33042	

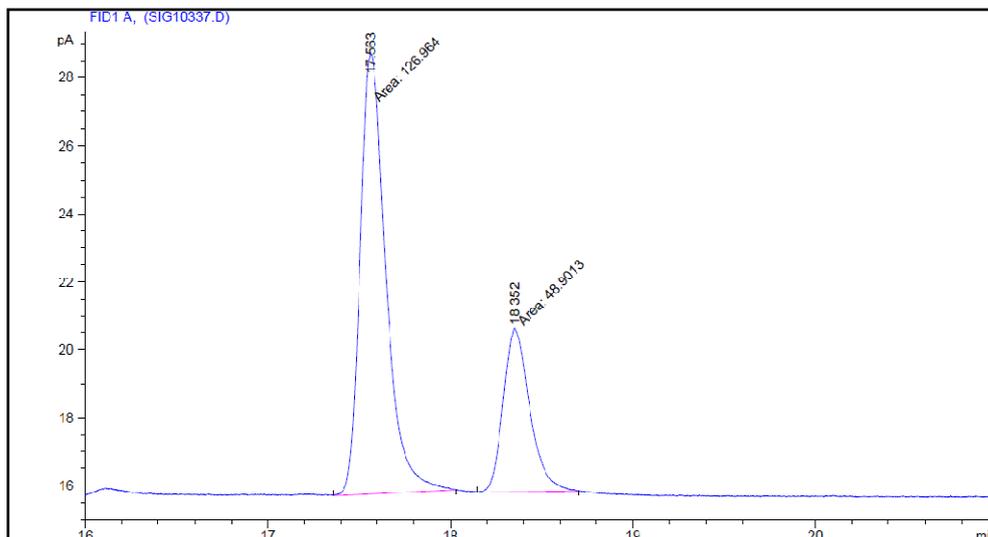
<sup>204</sup> X.-F. Yang, T. Hirose, G.-Y. Zhang, *Tetrahedron Asymmetry*, **2008**, *19*, 1670

100 % de conversión, 85 % de rendimiento y 86 % ee (S) utilizando el Ligando 27.



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	17.532	MM	0.1496	157.75923	17.57973	93.08656
2	18.342	MM	0.1489	11.71660	1.31111	6.91344
Totals :				169.47584	18.89084	

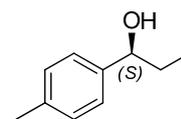
65 % de conversión, 45 % de rendimiento y 47 % ee (S) utilizando el 12.



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	17.563	MM	0.1634	126.96366	12.95035	72.19385
2	18.352	MM	0.1686	48.90126	4.83375	27.80615
Totals :				175.86493	17.78409	

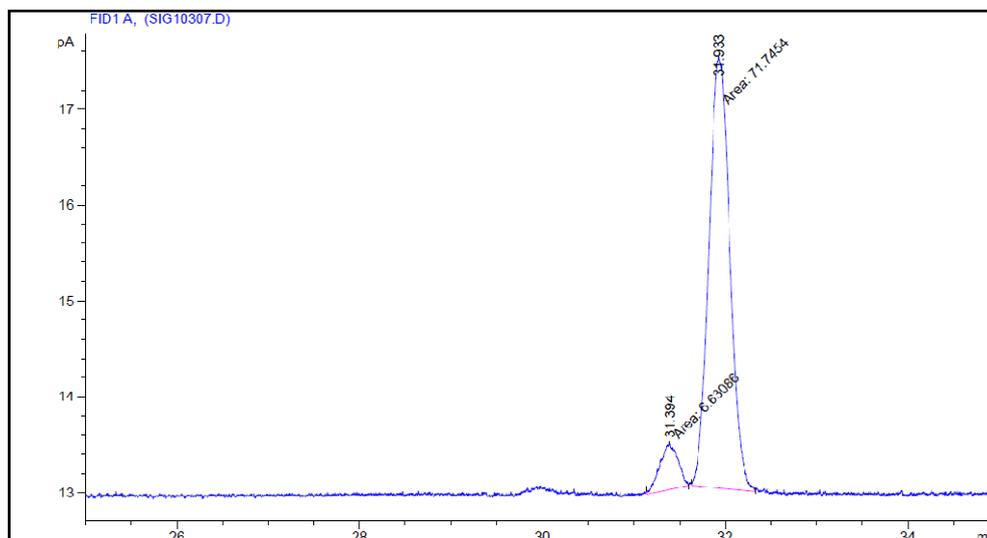
### (S)-1-(p-Tolil)-propan-1-ol

Líquido incoloro.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.22 y 7.14 (2d,  $J = 8.0$  Hz, 4H, Ph), 4.54 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 2.33 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{Ph}$ ), 1.81 – 1.66 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  141.78, 137.27, 129.21 y 126.06 (Ph), 76.03 ( $\text{CHOH}$ ), 31.94 ( $\text{CH}_2$ ), 21.24 ( $\text{PhCH}_3$ ), 10.32 ( $\text{CH}_3$ ).



El exceso enantiomérico se determinó por CG (Supelco  $\gamma$ -DEX 325, Flujo de Helio: 3 mL/min, Temperatura: isoterma a 90 °C), enantiómero mayoritario (S)  $t_r = 31.9$  min, enantiómero minoritario (R)  $t_r = 31.4$  min.

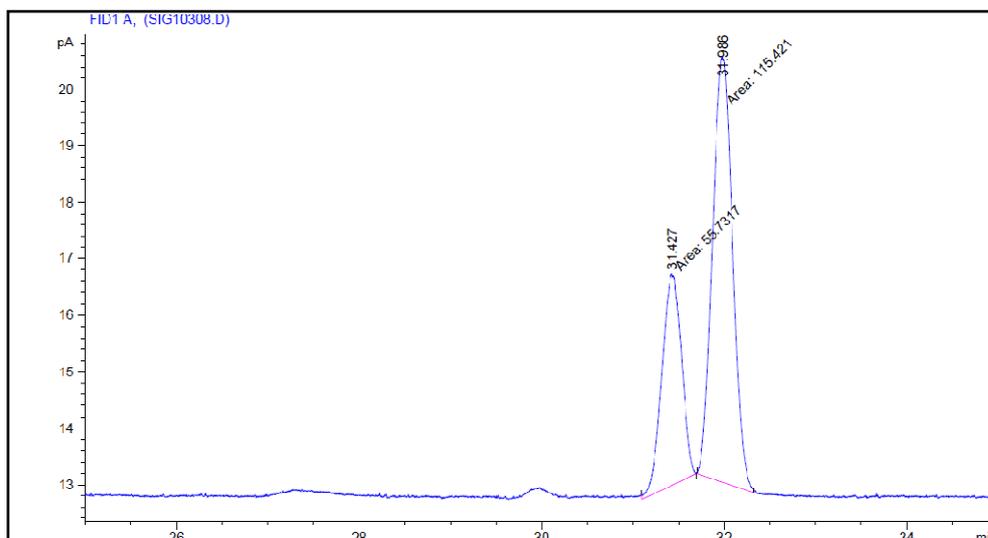
95 % de conversión, 64 % de rendimiento y 83 % ee (S) utilizando el Ligando **44** (20 mol %),  $[\alpha]_D^{29} = -33.5$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ) {Lit<sup>205</sup>  $[\alpha]_D^{31} = -37.8$  (c 1.5,  $\text{CHCl}_3$ ) para 90 % ee (S).}



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	31.394	MM	0.2216	6.63086	4.98797e-1	8.46030
2	31.933	MM	0.2655	71.74538	4.50394	91.53970
Totals :				78.37624	5.00273	

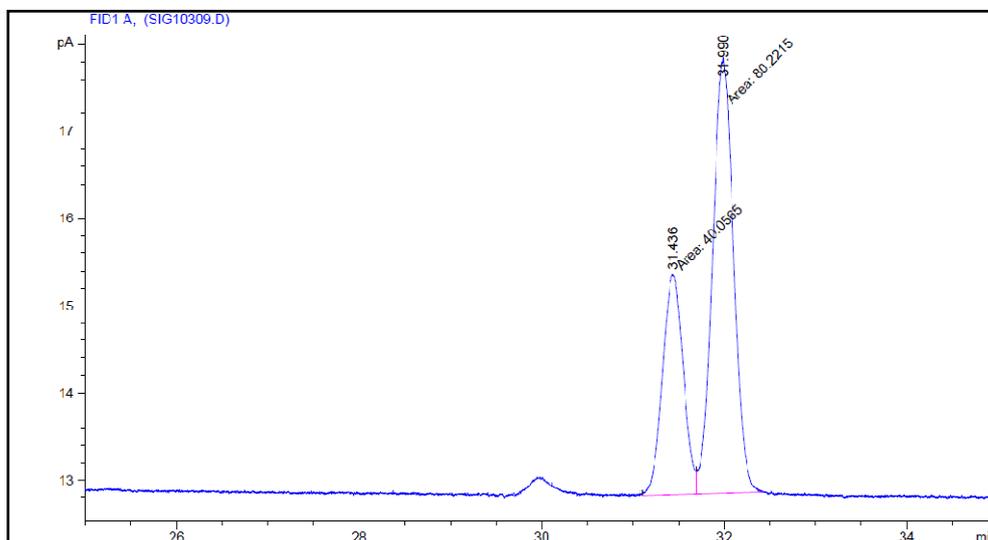
<sup>205</sup> Y.-S. Shih, R. Boobalan, C. Chen, G.-H. Lee, *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, *25*, 327.

98 % de conversión, 68 % de rendimiento y 35 % ee (S) utilizando el Ligando **27**.



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	31.427	MM	0.2484	55.73170	3.73903	32.56250
2	31.986	MM	0.2561	115.42132	7.51057	67.43750
Totals :				171.15302	11.24960	

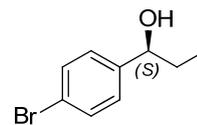
61 % de conversión, 54 % de rendimiento y 33 % ee (S) utilizando el Ligando **12**.



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	31.436	MF	0.2623	40.05655	2.54559	33.30328
2	31.990	FM	0.2664	80.22152	5.01801	66.69672
Totals :				120.27806	7.56360	

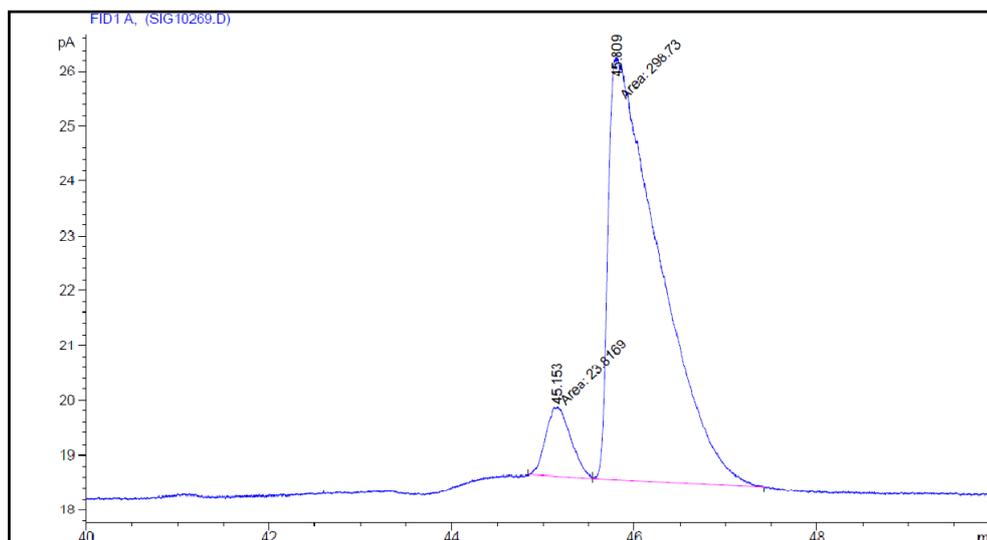
**(S)-1-(p-Bromo)-fenilpropan-1-ol.**

Líquido incoloro.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.44 y 7.18 (2d,  $J = 8.4$  Hz, 4H, Ph), 4.53 (t,  $J = 6.5$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 2.01 (s, 1H, OH), 1.85 – 1.58 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.88 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  143.66, 131.58, 127.83 y 121.30 (Ph), 75.42 ( $\text{CHOH}$ ), 32.03 ( $\text{CH}_2$ ), 10.08 ( $\text{CH}_3$ ).



El exceso enantiomérico se determinó por CG (Supelco  $\beta$ -DEX 325, Flujo de Helio: 3 mL/min, Temperatura: isoterma a 115 °C), enantiómero mayoritario (S) tr = 45.8 min, enantiómero minoritario (R) tr = 45.1 min.

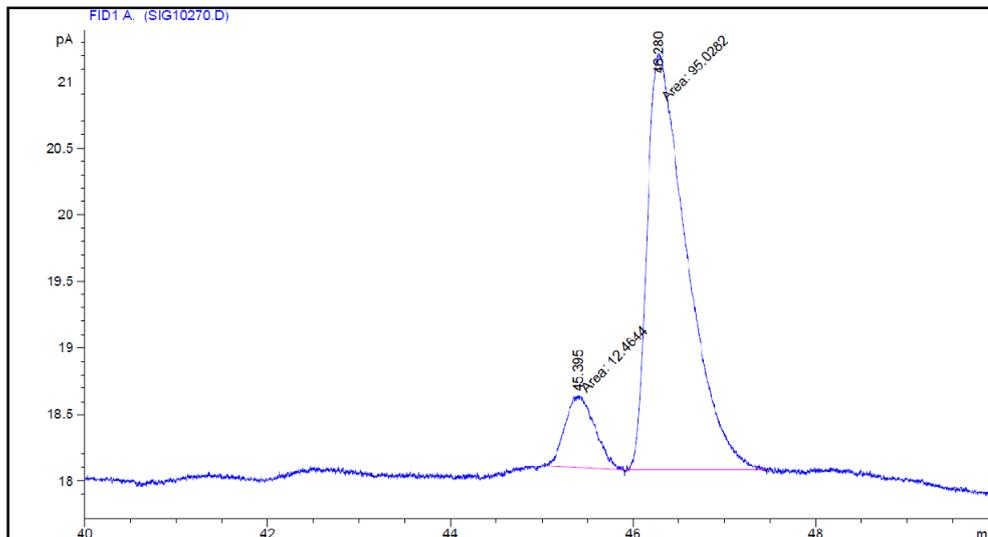
100 % de conversión, 89 % de rendimiento y 85 % ee (S) utilizando el **44** (20 mol %),  $[\alpha]_D^{29} = -30.4$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ) {Lit<sup>206</sup>  $[\alpha]_D^{25} = +23.4$  (c 0.61,  $\text{CHCl}_3$ ) para 71 % ee (R).}



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	45.153	MM	0.3198	23.81690	1.24105	7.38400
2	45.809	MM	0.6465	298.73044	7.70077	92.61600
Totals :				322.54734	8.94183	

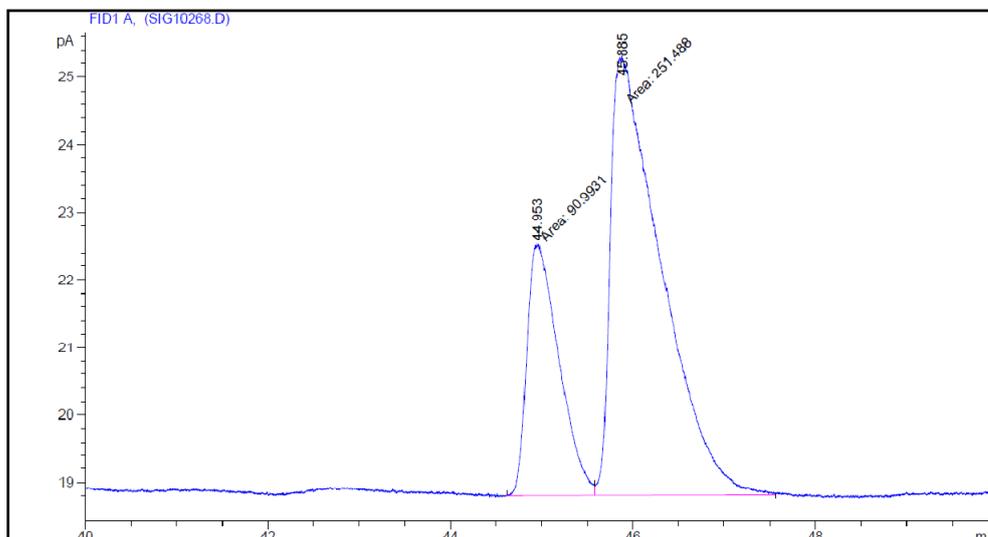
<sup>206</sup> G. Qi, Z. M. A. Judeh, *Tetrahedron Asymmetry* **2010**, 21, 429.

100 % de conversión, 89 % de rendimiento y 77 % ee (S) utilizando el Ligando **27**



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	45.395	MM	0.3779	12.46442	5.49652e-1	11.59560
2	46.280	MM	0.5058	95.02821	3.13149	88.40440
Totals :				107.49263	3.68114	

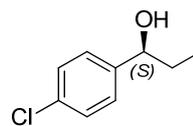
92 % de conversión, 79 % de rendimiento y 47 % ee (S) utilizando el Ligando **12**.



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	44.953	MF	0.4062	90.99313	3.73340	26.56878
2	45.885	FM	0.6444	251.48831	6.50471	73.43122
Totals :				342.48144	10.23811	

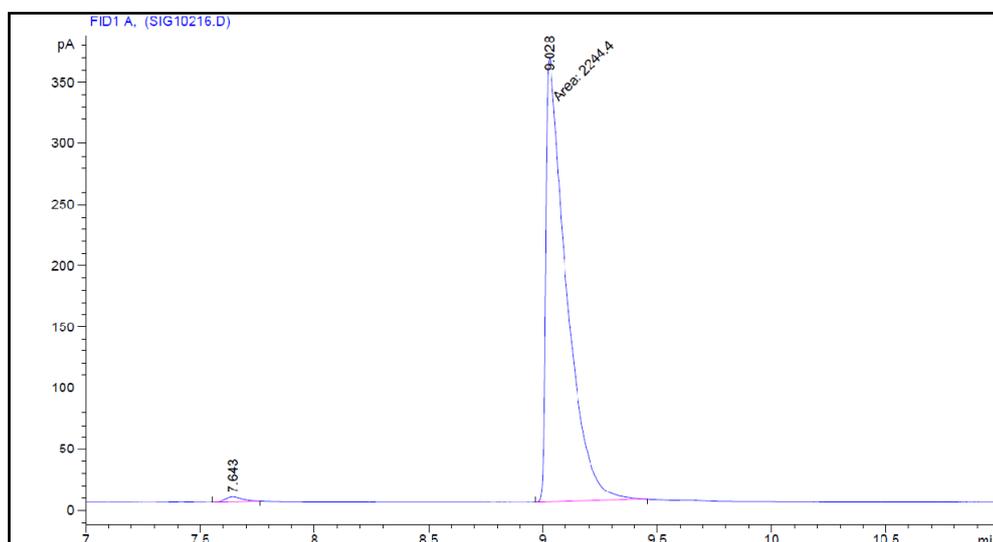
**(S)-1-(p-Cloro)-fenilpropan-1-ol.**

Líquido incoloro.  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{cdCl}_3$ )  $\delta$  7.34 – 7.24 (m, 4H, Ph), 4.59 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 1.85 – 1.66 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.91 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$   $^{13}\text{C}$  NMR (126 MHz,  $\text{cdCl}_3$ )  $\delta$  143.18, 133.20, 128.63 y 127.47 (Ph), 75.39 ( $\text{CHOH}$ ), 32.09 ( $\text{CH}_2$ ), 10.10 ( $\text{CH}_3$ ).



El exceso enantiomérico se determinó por CG (Supelco  $\alpha$ -DEX 325, Flujo de Helio: 3 mL/min, Temperatura: isoterma a 135 °C), enantiómero mayoritario (S)  $\text{tr} = 9.1$  min, enantiómero minoritario (R)  $\text{tr} = 7.6$  min.

90 % de conversión, 68 % de rendimiento y 98 % ee (S) utilizando el Ligando **44** (20 mol %),  $[\alpha]_D^{29} = -29.8$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ) {Lit<sup>207</sup>  $[\alpha]_D^{26} = +30.6$  (c 2.08,  $\text{CHCl}_3$ ) para 96 % ee (R).}

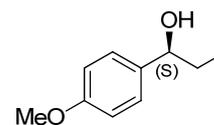


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	7.643	BB	0.0739	19.50645	3.73744	0.86163
2	9.028	MM	0.1032	2244.40454	362.63837	99.13837
Totals :				2263.91099	366.37581	

<sup>207</sup> J. C. Zhang, H. C. Guo, M. G. Wang, M. M. Yin, M. Wang, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 734

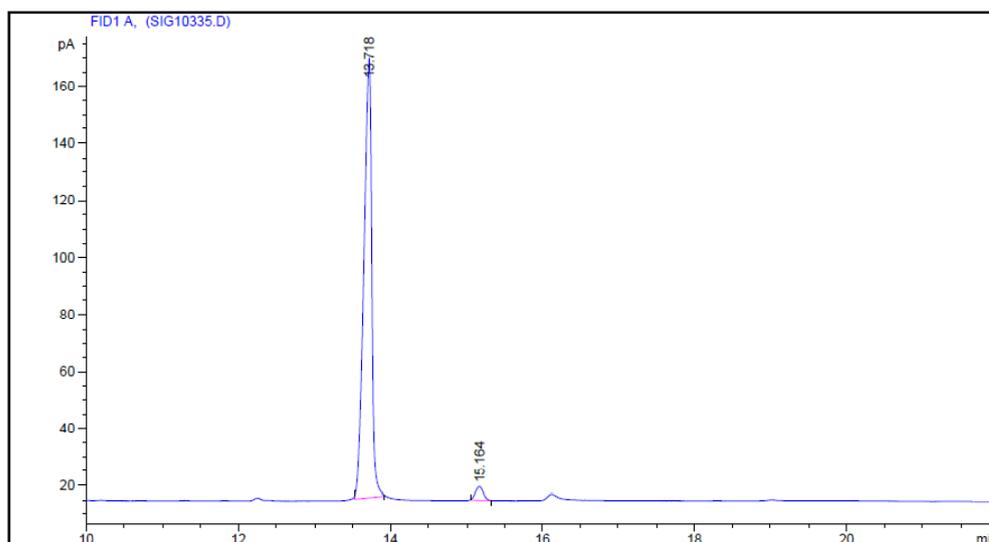
**(S)-1-(p-Metoxi)-fenilpropan-1-ol.**

Líquido incoloro.  $^1\text{H}$  NMR (500 MHz,  $\text{cdCl}_3$ )  $\delta$  7.31 – 7.20 y 6.92 – 6.84 (2m, 4H, Ph), 4.54 (t,  $J = 6.7$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 3.81 (s,  $\text{OCH}_3$ ), 1.90 – 1.65 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.90 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{cdCl}_3$ )  $\delta$  159.13, 136.92, 127.33 y 113.89 (Ph), 75.77 ( $\text{CHOH}$ ), 55.39 ( $\text{OCH}_3$ ), 31.92 ( $\text{CH}_2$ ), 10.33 ( $\text{CH}_3$ ).



El exceso enantiomérico se determinó por CG (Supelco  $\alpha$ -DEX 325, Flujo de Helio: 2 mL/min, Temperatura: isoterma a 110  $^\circ\text{C}$ ), enantiómero mayoritario (S)  $t_r = 13.7$  min, enantiómero minoritario (R)  $t_r = 15.2$  min.

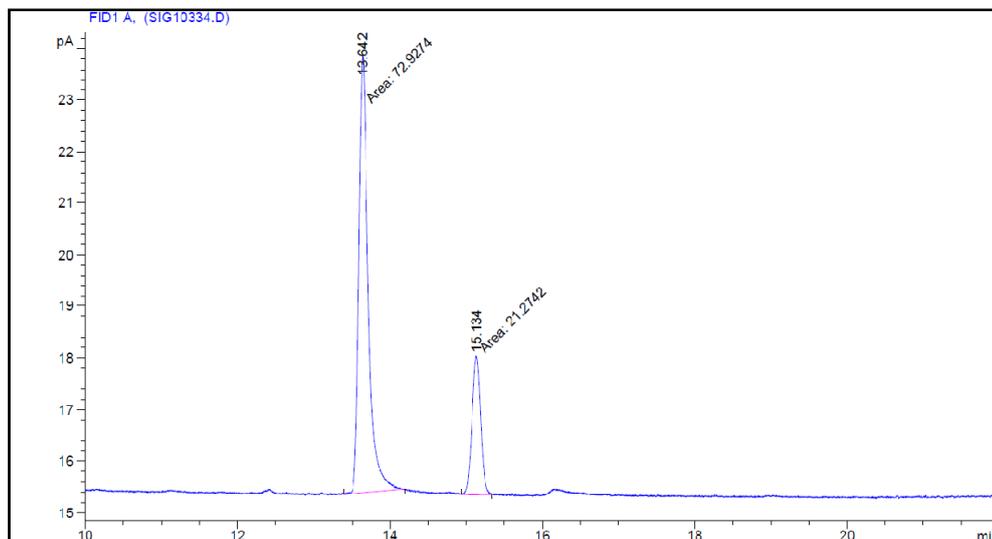
95 % de conversión, 78 % de rendimiento y 92 % ee (S) utilizando el Ligando **44** (20 mol %),  $[\alpha]_D^{29} = -31.8$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ) {Lit<sup>208</sup>  $[\alpha]_D^{20} = -23.4$  (c 0.30,  $\text{CHCl}_3$ ) para 65 % ee (S).}



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	13.718	BB	0.1055	1115.02136	153.96388	97.15522
2	15.164	BB	0.1056	32.64869	4.50291	2.84478

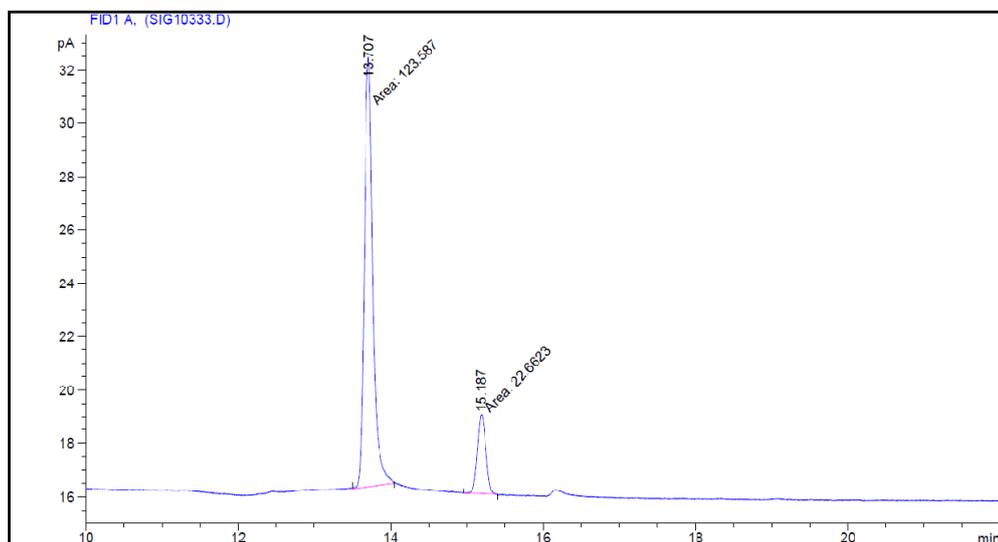
<sup>208</sup> M. A. Dean, S. R. Hitchcock, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2008**, *19*, 2563.

100 % de conversión, 82 % de rendimiento y 55 % ee (S) utilizando el Ligando **27**



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	13.642	MM	0.1434	72.92737	8.47324	77.41631
2	15.134	MM	0.1317	21.27418	2.69265	22.58369
Totals :				94.20155	11.16589	

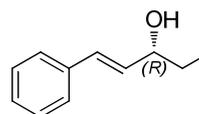
80 % de conversión, 65 % de rendimiento y 69 % ee (S) utilizando el Ligando **12**.



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	13.707	MM	0.1280	123.58727	16.09289	84.50437
2	15.187	MM	0.1283	22.66230	2.94449	15.49563
Totals :				146.24956	19.03738	

**(1E, 3R)-1-phenylpent-1-en-3-ol**

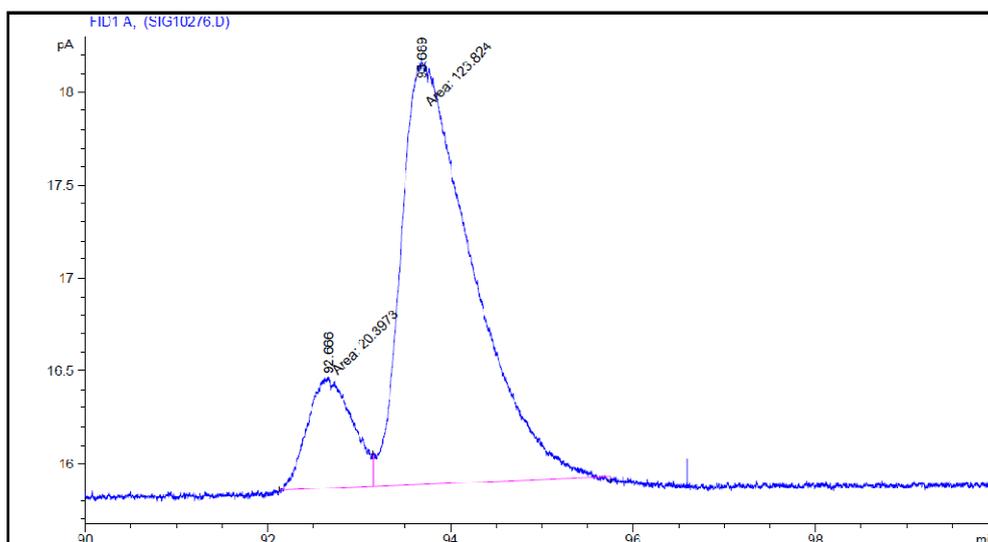
Líquido incoloro.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.46 – 7.16 (m, 5H, Ph), 6.56 (d,  $J = 15.9$  Hz, 1H, PhCH), 6.21 (dd,  $J = 15.9, 6.7$



Hz, 1H, C=CH), 4.20 (q,  $J = 6.5$  Hz, 1H, CHOH), 1.72 – 1.58 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.96 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{cdCl}_3$ )  $\delta$  136.90, 132.42, 130.55, 128.69, 127.73 y 126.58 (PhCH=CH), 74.52 (CHOH), 30.36 ( $\text{CH}_2$ ), 9.87 ( $\text{CH}_3$ ).

El exceso enantiomérico se determinó por CG (Supelco  $\beta$ -DEX 325, Flujo de Helio: 1 mL/min, Temperatura: isoterma a 110 °C), enantiómero mayoritario (R)  $t_r = 93.7$  min, enantiómero minoritario (S)  $t_r = 92.7$  min.

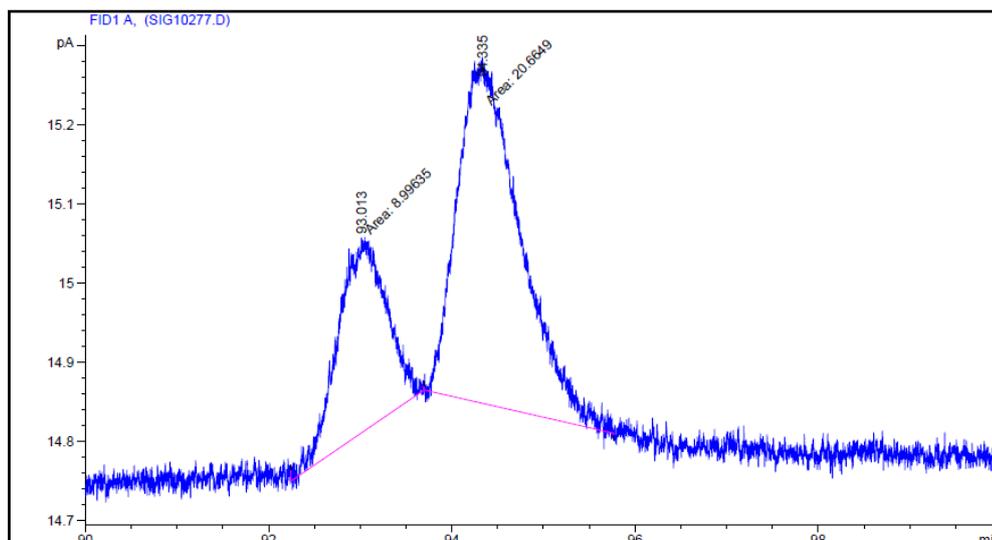
95 % de conversión, 85 % de rendimiento y 72 % ee (R) utilizando el Ligando **44** (20 mol %),  $[\alpha]_D^{29} = +13.8$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ) {Lit<sup>209</sup>  $[\alpha]_D^{20} = -9.6$  (c 1.64,  $\text{CHCl}_3$ ) para 85 % ee (S).}



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	92.666	MF	0.5720	20.39729	5.94338e-1	14.14304
2	93.689	FM	0.8999	123.82412	2.29323	85.85696
Totals :				144.22141	2.88757	

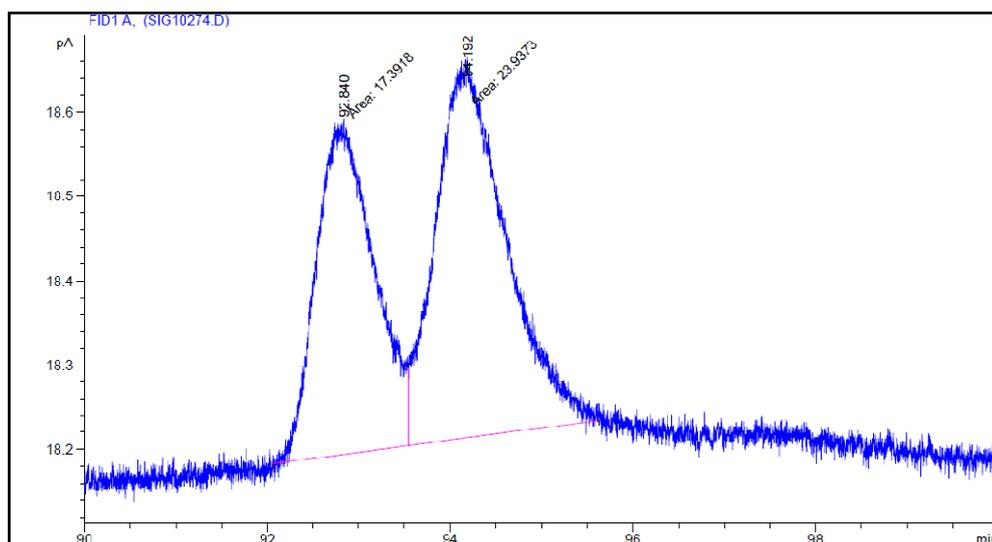
<sup>209</sup> Y.-S. Shih, R. Boobalan, C. Chen, G.-H. Lee, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2014**, *25*, 327.

95 % de conversión, 76 % de rendimiento y 40 % ee (*R*) utilizando el Ligando **27**



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	93.013	MM	0.6064	8.99635	2.47269e-1	30.33032
2	94.335	MM	0.7872	20.66490	4.37507e-1	69.66968
Totals :				29.66125	6.84776e-1	

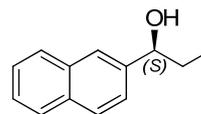
90 % de conversión, 72 % de rendimiento y 16 % ee (*R*) utilizando el Ligando **12**.



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	92.840	MF	0.7333	17.39181	3.95301e-1	42.08126
2	94.192	FM	0.8872	23.93729	4.49667e-1	57.91874

**(S)-1-(Naftalen-2-il)propan-1-ol**

Sólido blanco.  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.90 – 7.40 (m, 7H, Aromáticos), 4.74 (t,  $J = 6.6$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 2.00 – 1.73 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ),

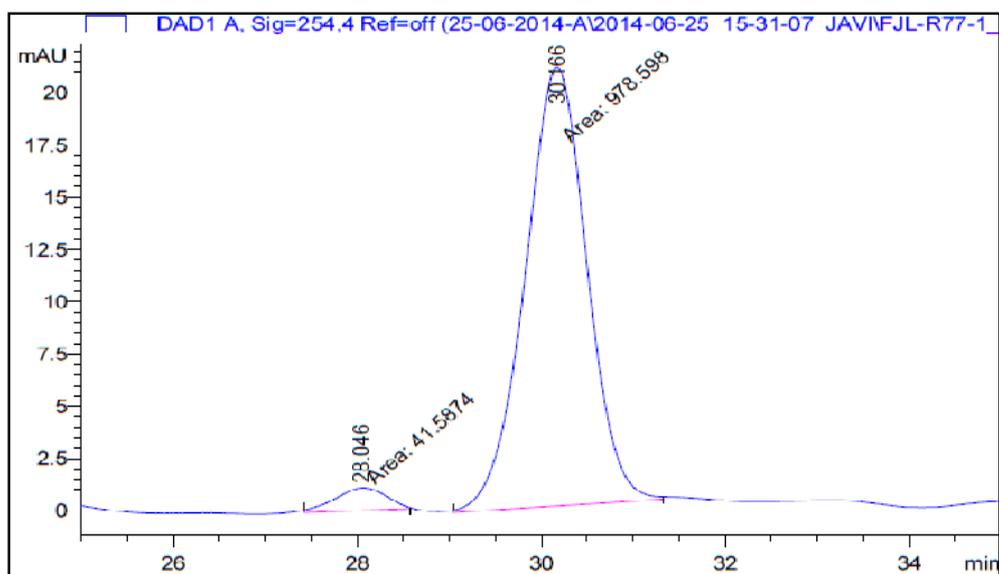


0.99 – 0.87 (m, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  (101 MHz,  $\text{cdcl}_3$ )  $\delta$  141.92, 133.25,

132.96, 128.18, 127.90, 127.65, 126.06, 125.73, 124.69 y 124.12 (Aromáticos), 76.07 ( $\text{CHOH}$ ), 31.74 ( $\text{CH}_2$ ), 10.12 ( $\text{CH}_3$ ).

El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (CHIRALPAK IA, Flujo: 0.7 mL/min, isocrática hexano:isopropanol 99:1, tiempo total: 40 min. c: 0.1 mg/mL,  $\lambda$ : 254 nm), enantiómero mayoritario (S)  $t_r = 30.1$  min, enantiómero minoritario (R)  $t_r = 28$  min.

99 % de conversión, 84 % de rendimiento y 92 % ee (S) utilizando el Ligando **44** (20 mol %),  $[\alpha]_D^{29} = -29.1$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ) {Lit<sup>210</sup>  $[\alpha]_D^{20} = +35.1$  (c 2.40,  $\text{CHCl}_3$ ) para



92 % ee (R).}

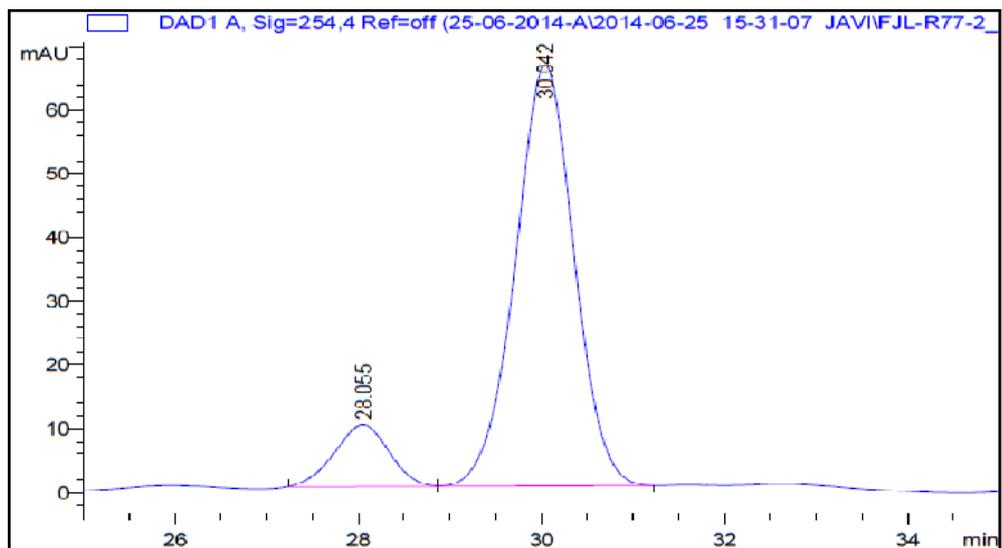
Signal 1: DAD1 A, Sig=254,4 Ref=off

<sup>210</sup> A. Bl

Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	28.046	MM	0.6424	41.58740	1.07892	4.0765
2	30.166	MM	0.7766	978.59814	21.00304	95.9235

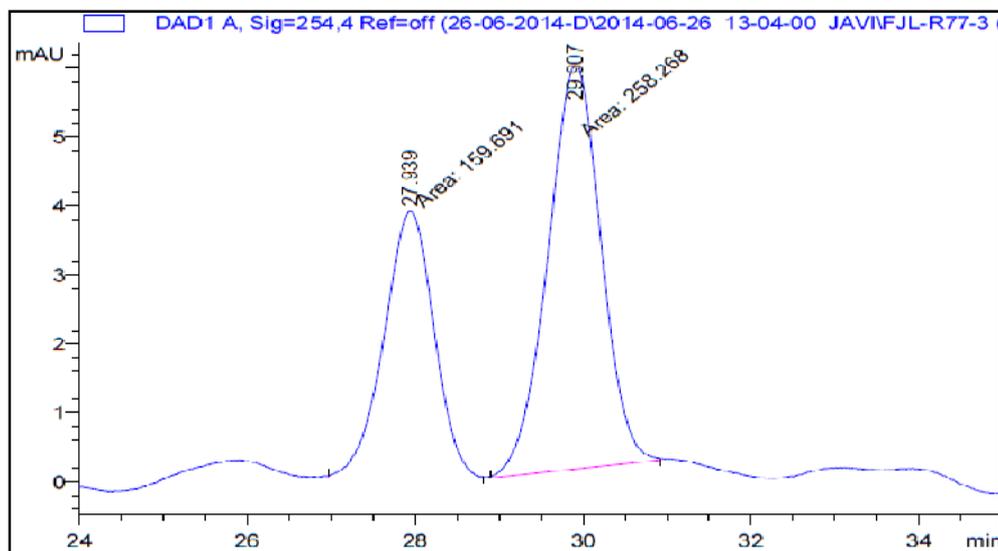
Totals : 1020.18555 22.08196

100 % de conversión, 79 % de rendimiento y 76 % ee (S) utilizando el Ligando **27**



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	28.055	BV	0.5824	397.93393	9.62477	11.9170
2	30.042	VB	0.6533	2941.26831	66.08060	88.0830
Totals :				3339.20224	75.70538	

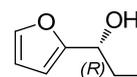
21 % de conversión y 24 % ee (S) utilizando el Ligando **12**.



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [mAU*s]	Height [mAU]	Area %
1	27.939	MM	0.6897	159.69093	3.85886	38.2073
2	29.907	MM	0.7351	258.26825	5.85583	61.7927
Totals :				417.95918	9.71469	

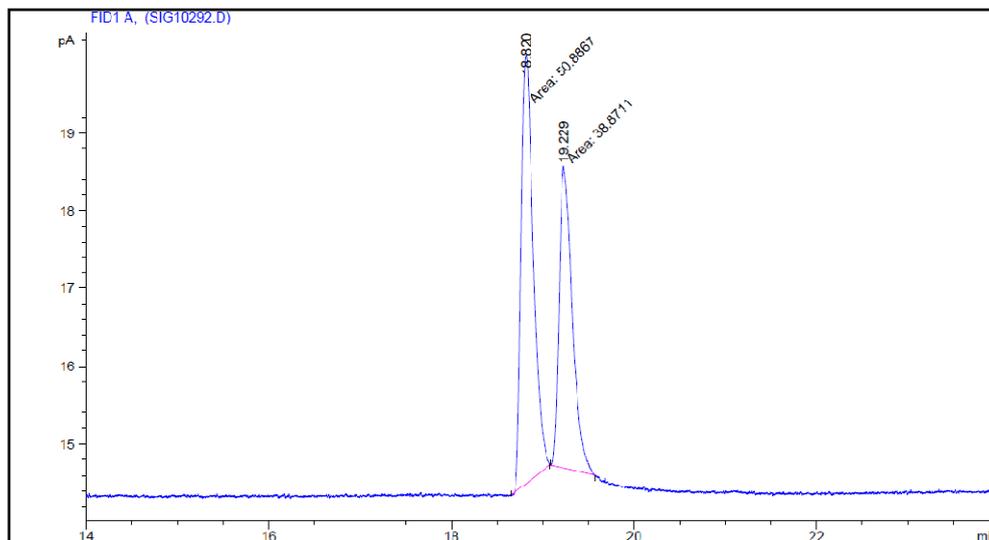
**(R)-1-(furan-2-yl)propan-1-ol**

Líquido incoloro.  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.38 (dd,  $J = 1.8, 0.8$  Hz, 1H), 6.34 (dd,  $J = 3.2, 1.8$  Hz, 1H), 6.25 (dt,  $J = 3.2, 0.6$  Hz, 1H), 4.62 (t,  $J = 6.8$  Hz, 1H,  $\text{CHOH}$ ), 1.97 – 1.81 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ), 0.97 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H,  $\text{CH}_3$ ).  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156.81 (C-1'), 142.04 (C-4'), 110.23 (C-3'), 106.01 (C-2'), 69.39 ( $\text{CHOH}$ ), 28.78 ( $\text{CH}_2$ ), 10.06 ( $\text{CH}_3$ ).



El exceso enantiomérico se determinó por CG (Supelco  $\alpha$ -DEX 325, Flujo de Helio: 2 mL/min, Temperatura: isoterma a 70 °C), enantiómero mayoritario (*R*)  $t_r = 18.8$  min, enantiómero minoritario (*S*)  $t_r = 19.2$  min.

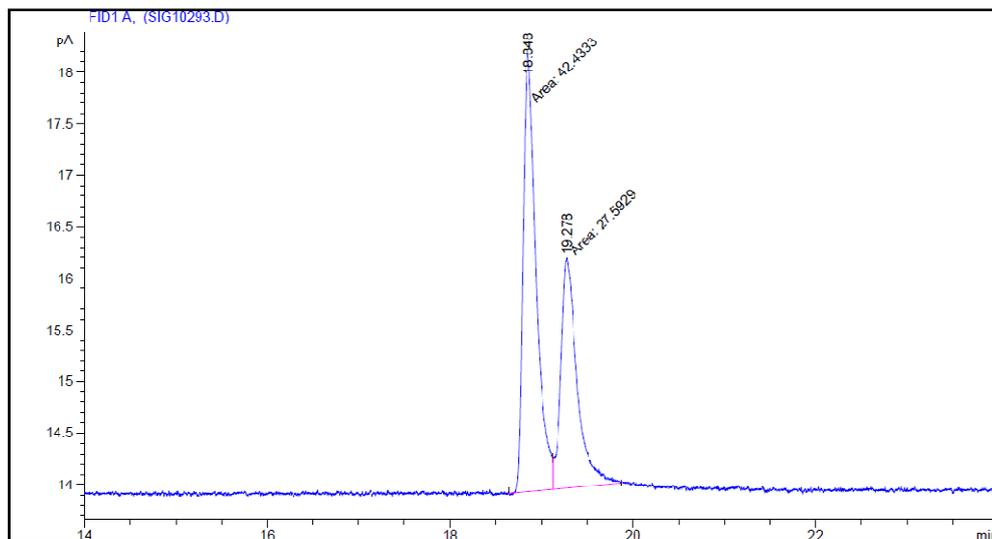
100 % de conversión, 62 % de rendimiento y 13 % ee (*R*) utilizando el Ligando **44** (20 mol %),  $[\alpha]_D^{29} = + 4.7$  ( $c$  1,  $\text{CHCl}_3$ ) {Lit<sup>211</sup>  $[\alpha]_D^{20} = + 25.9$  ( $c$  2.1,  $\text{CHCl}_3$ ) para 90 % ee (*R*).}



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	18.820	MM	0.1541	50.88673	5.50237	56.69339
2	19.229	MM	0.1673	38.87106	3.87326	43.30661
Totals :				89.75779	9.37564	

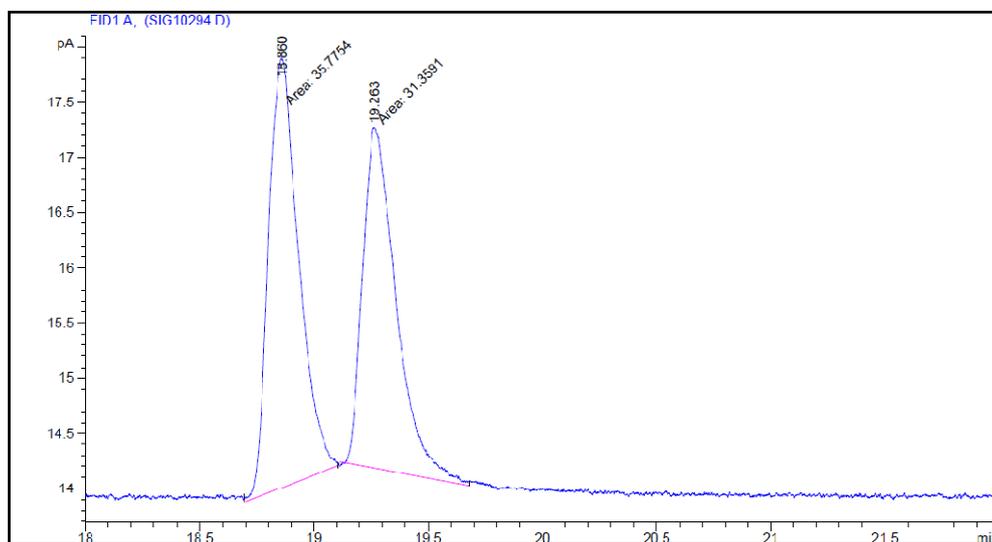
<sup>211</sup> T. Tanaka, Y. Sano, M. Hayashi, *Chem. –Asian J.* **2008**, *3*, 1465–1471.

100 % de conversión, 71 % de rendimiento y 21 % ee (*R*) utilizando el Ligando **27**



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	18.848	MF	0.1668	42.43332	4.23919	60.59636
2	19.278	FM	0.2062	27.59286	2.22996	39.40364
Totals :				70.02618	6.46915	

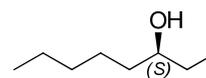
89 % de conversión, 65 % de rendimiento y 10 % ee (*S*) utilizando el Ligando **12**.



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	6.688	MM	0.1722	7.97814	7.72313e-1	10.62157
2	18.860	MM	0.1536	35.77536	3.88136	47.62897
3	19.263	MM	0.1690	31.35911	3.09245	41.74947
Totals :				75.11260	7.74612	

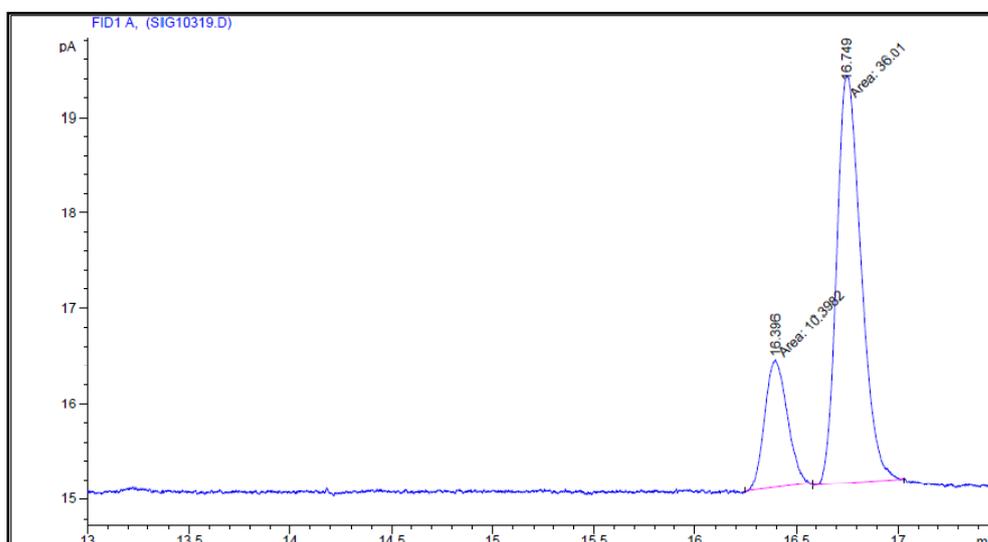
**(S)-octan-3-ol**

Líquido incoloro.  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  3.56 – 3.48 (m, 1H), 1.55 – 1.23 (m, 10H), 0.94 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H), 0.89 (t,  $J = 6.8$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  73.50 (CHOH), 37.08, 32.08, 30.29, 25.49 y 22.80 ( $5\text{CH}_2$ ), 14.19 y 10.02 ( $2\text{CH}_3$ ).



El exceso enantiomérico se determinó por CG (Supelco  $\alpha$ -DEX 325, Flujo de Helio: 1 mL/min, Temperatura: isoterma a 80 °C), enantiómero mayoritario (S)  $t_r = 16.7$  min, enantiómero minoritario (R)  $t_r = 16.4$  min.

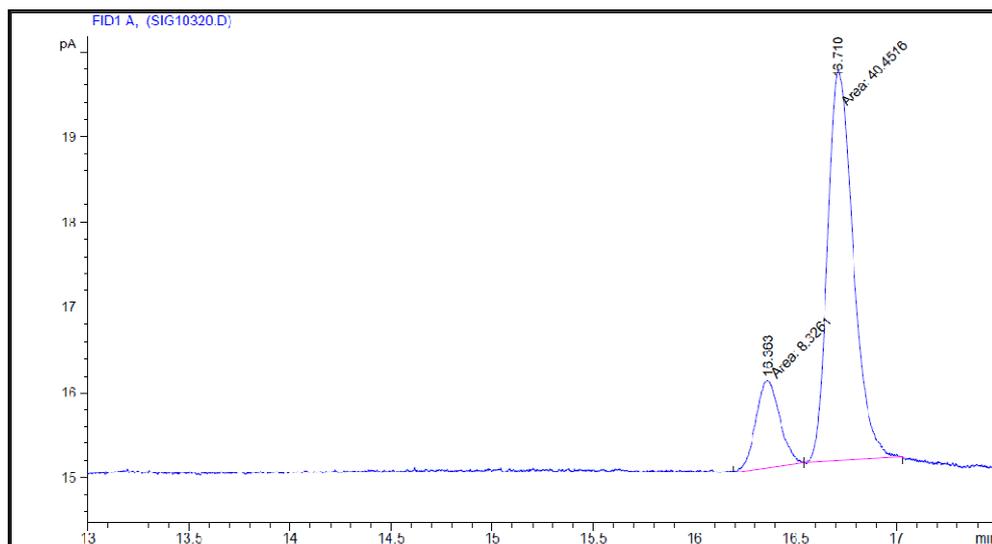
81 % de conversión, 57 % de rendimiento y 62 % ee (S) utilizando el **44** (20 mol %),  $[\alpha]_D^{29} = + 11.2$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ) {Lit<sup>212</sup>  $[\alpha]_D^{20} = + 12.5$  (c 1.29,  $\text{CHCl}_3$ ) para 56 % ee (S).}



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	5.639	MM	0.0717	11.39233	2.64972	19.70973
2	16.396	MM	0.1292	10.39824	1.34144	17.98987
3	16.749	MM	0.1404	36.00996	4.27441	62.30040
Totals :				57.80054	8.26557	

<sup>212</sup> O. Prieto, D. J. Ramón, M. Yus, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 1629

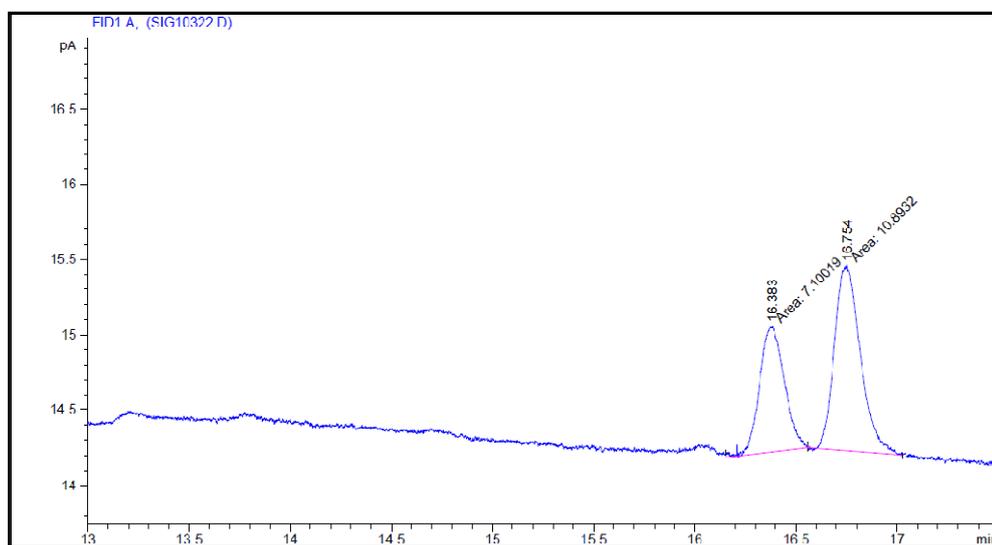
96 % de conversión, 68 % de rendimiento y 76 % ee (S) utilizando el Ligando **27**



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	5.640	MM	0.0817	2.20262	4.49501e-1	4.32054
2	16.363	MM	0.1359	8.32610	1.02126	16.33199
3	16.710	MM	0.1471	40.45157	4.58348	79.34747

Totals : 50.98029 6.05424

47 % de conversión y 23 % ee (S) utilizando el Ligando **12**.

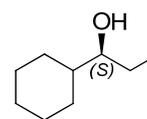


Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	5.623	MM	0.0702	46.07565	10.94229	53.02019
2	16.343	MM	0.1299	15.81769	2.02892	18.20174
3	16.709	MM	0.1384	25.00874	3.01166	28.77806

Totals : 86.90208 15.98288

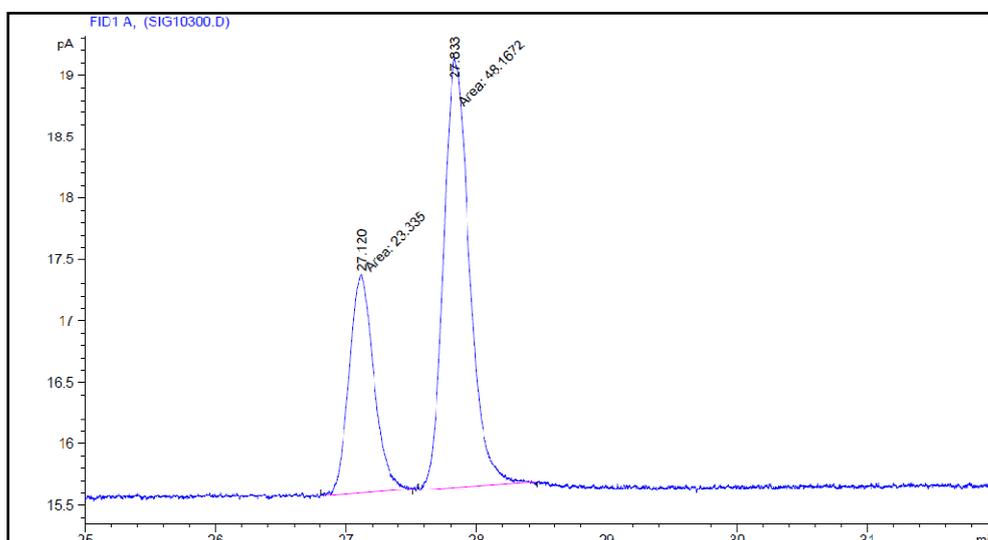
**(S)-1-ciclohexil-propan-1-ol**

Líquido incoloro.  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{cdCl}_3$ )  $\delta$  3.32 – 3.23 (m, 1H), 1.88 – 1.27 (m, 13H), 0.95 (t,  $J = 7.4$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$  (126 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  77.80 (CHOH), 43.31 (CH), 29.48, 27.87, 27.00, 26.72, 26.54 y 26.37 ( $6\text{CH}_2$ ), 10.37 ( $\text{CH}_3$ ).



El exceso enantiomérico se determinó por CG (Supelco  $\alpha$ -DEX 325, Flujo de Helio: 1 mL/min, Temperatura: isoterma a 90 °C), enantiómero mayoritario (S)  $t_r = 27.8$  min, enantiómero minoritario (R)  $t_r = 27.1$  min.

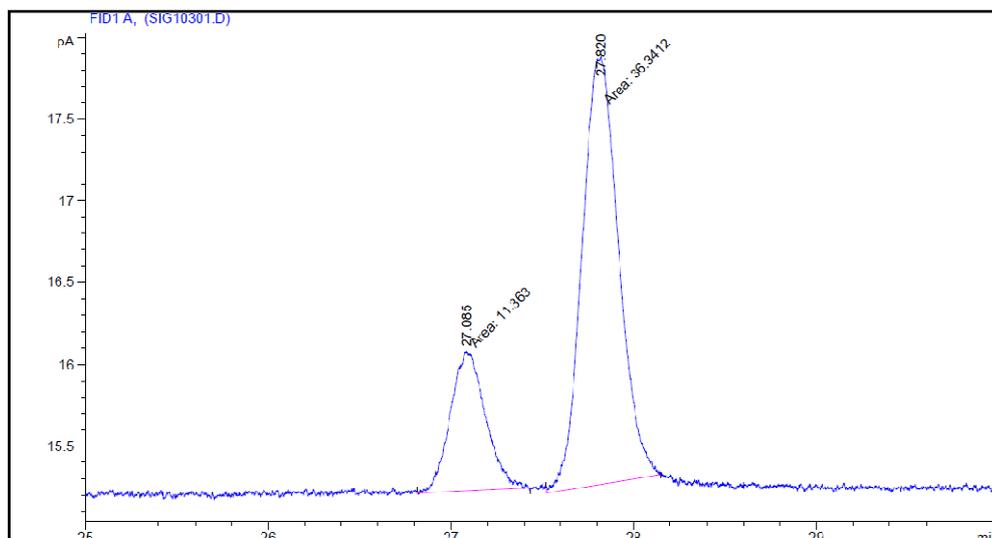
70 % de conversión, 59 % de rendimiento y 35 % ee (S) utilizando el Ligando **44** (20 mol %),  $[\alpha]_D^{29} = -3.3$  (c 1,  $\text{CHCl}_3$ ) {Lit<sup>213</sup>  $[\alpha]_D^{32} = -3.7$  (c 0.50,  $\text{CHCl}_3$ ) para 48 % ee (S).}



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	8.913	MM	0.0940	32.23002	5.71276	31.07040
2	27.120	MM	0.2192	23.33502	1.77461	22.49543
3	27.833	MM	0.2296	48.16721	3.49645	46.43417
Totals :				103.73224	10.98382	

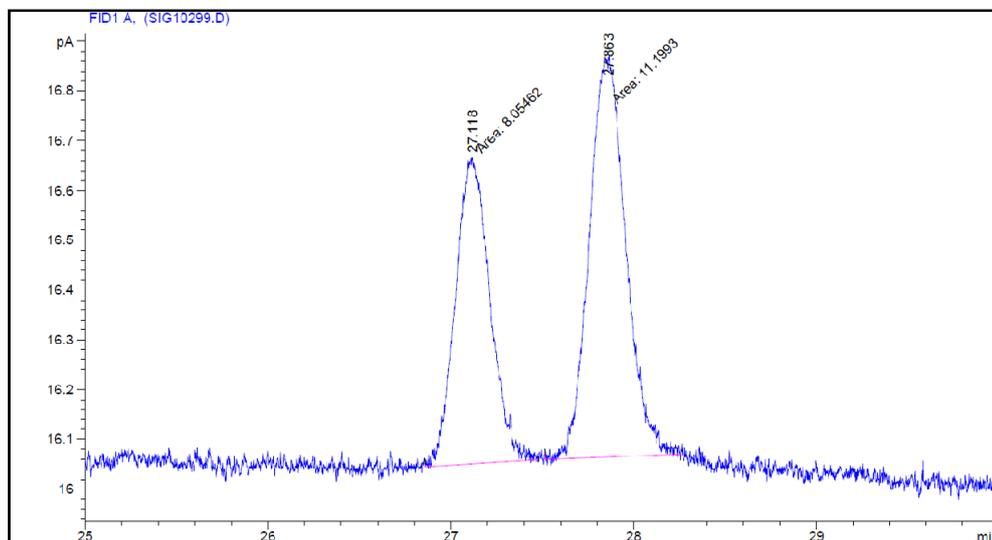
<sup>213</sup> K. Michigami, M. Hayashi, *Tetrahedron*, **2013**, 69, 4221.

70 % de conversión, 66 % de rendimiento y 58 % ee (S) utilizando el Ligando **27**.



Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	8.892	MM	0.0977	23.65095	4.03621	33.93937
2	27.085	MM	0.2011	9.69379	8.03237e-1	13.91069
3	27.820	MM	0.2318	36.34116	2.61319	52.14994
Totals :				69.68590	7.45264	

22 % de conversión y 18 % ee (S) utilizando el Ligando **12**.



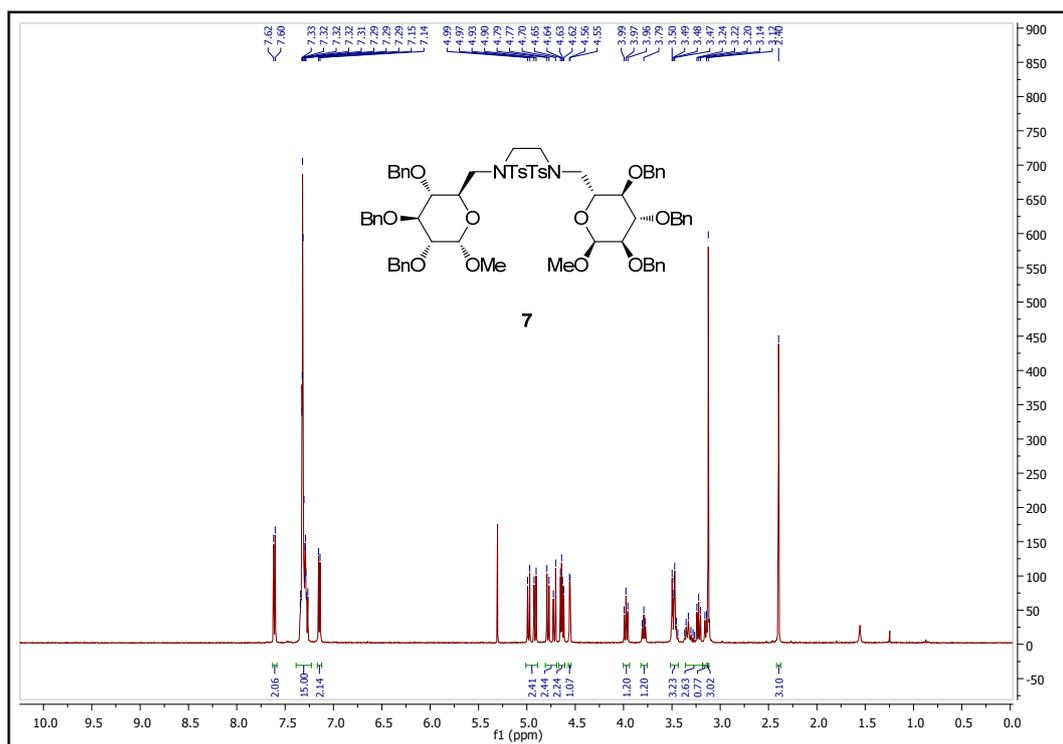
Peak #	RetTime [min]	Type	Width [min]	Area [pA*s]	Height [pA]	Area %
1	8.898	MM	0.0995	62.26405	10.42797	78.24232
2	27.116	MM	0.2016	7.09517	5.86483e-1	8.91594
3	27.865	MM	0.2185	10.21926	7.79624e-1	12.84174
Totals :				79.57848	11.79408	



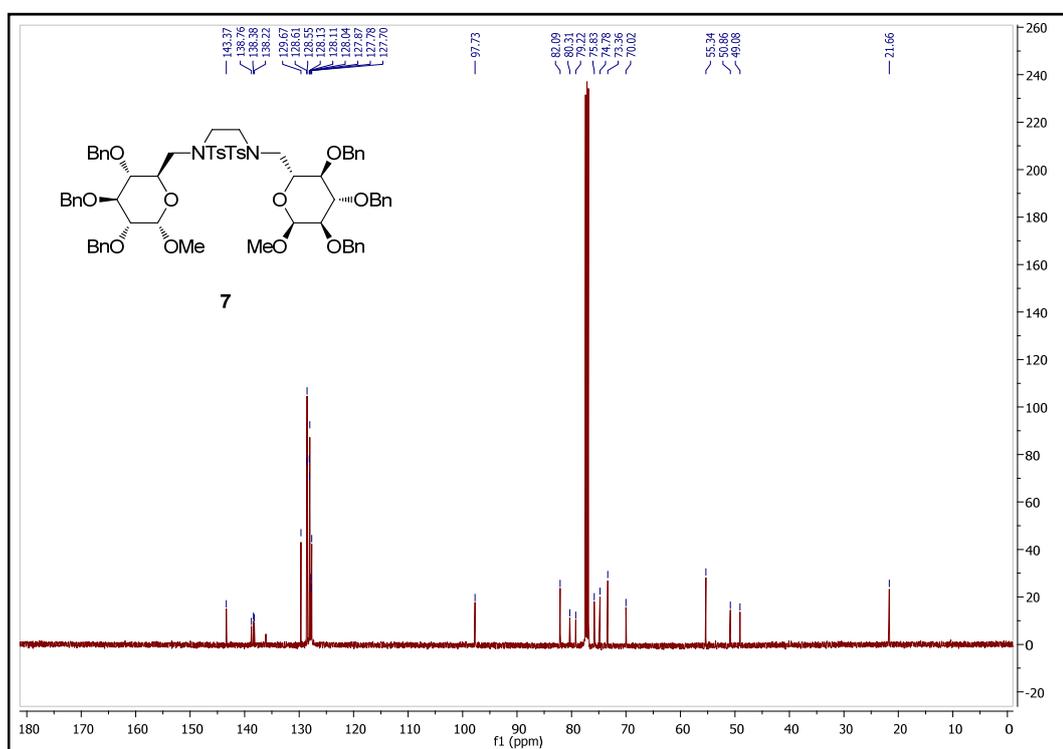
**7.ANEXO I.1.**  
**SELECCIÓN DE ESPECTROS DE RMN**



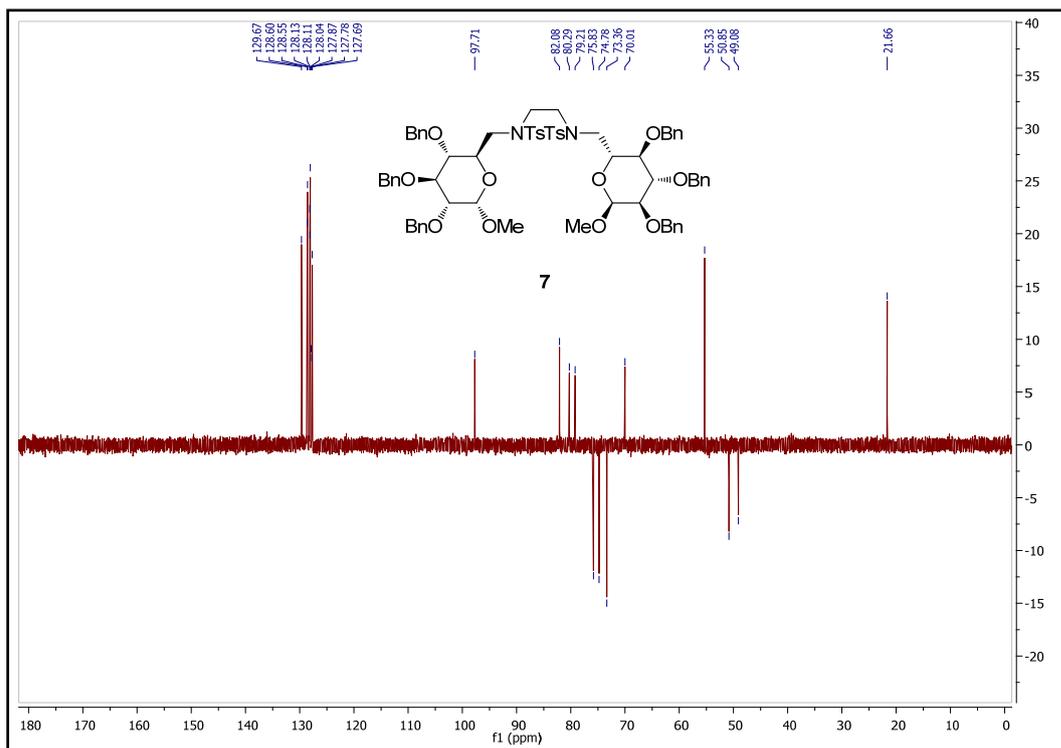
## 7. ANEXO I.1. SELECCIÓN DE ESPECTROS DE RMN



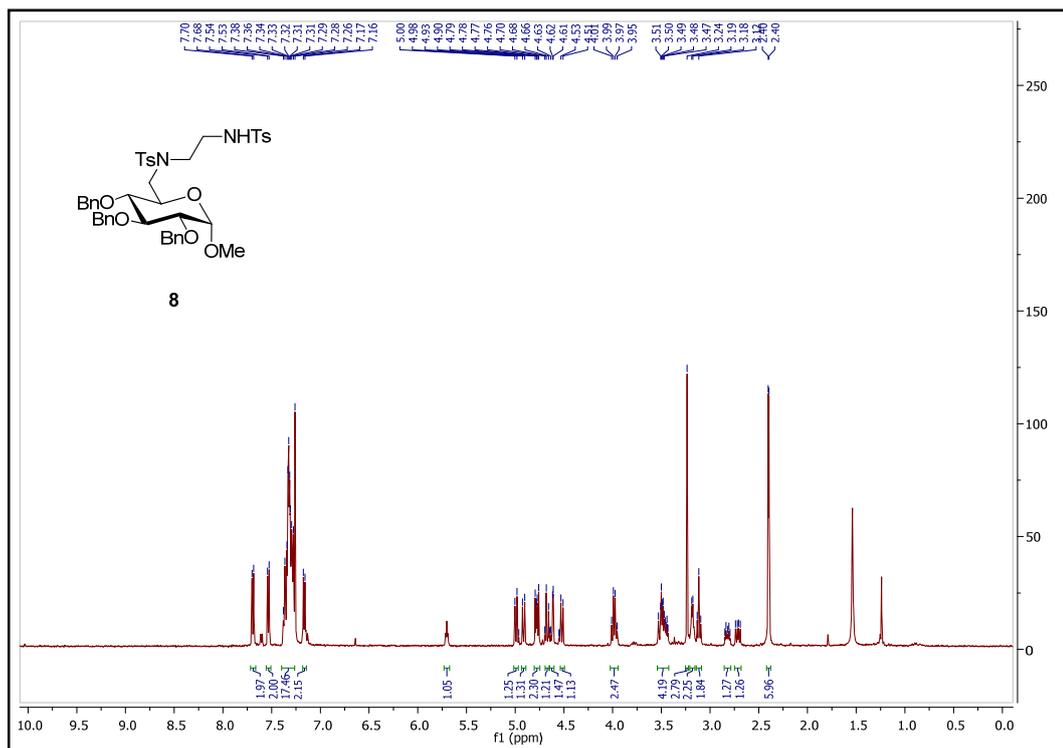
**<sup>1</sup>H-RMN. *N,N'*-Bis-tosil-*N,N'*-bis-(metil 2,3,4-tri-*O*-bencil-6-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosid-6-il)-1,2-etilendiamina (7)**



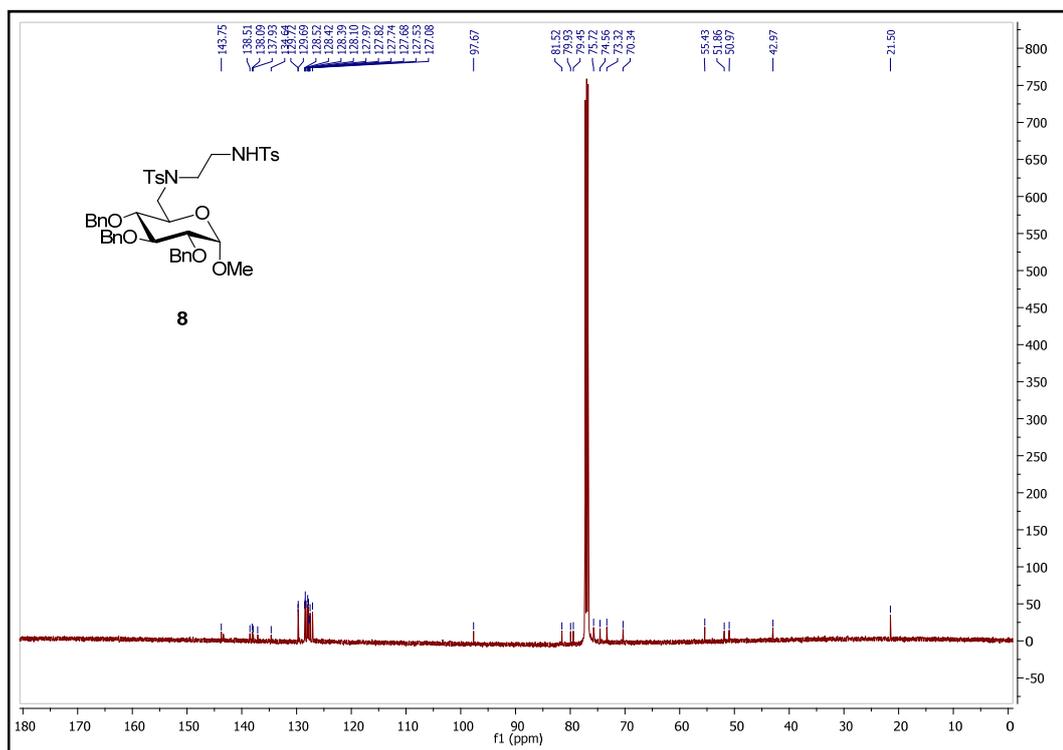
**<sup>13</sup>C-RMN. *N,N'*-Bis-tosil-*N,N'*-bis-(metil 2,3,4-tri-*O*-bencil-6-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosid-6-il)-1,2-etilendiamina (7)**

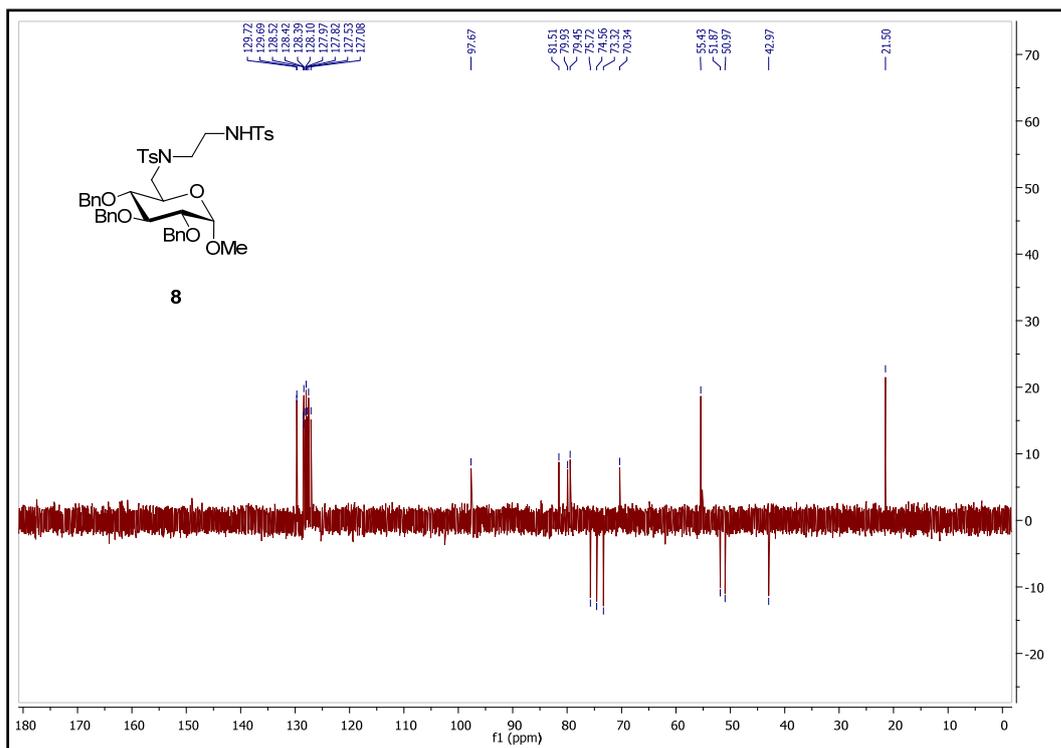


DEPT. *N,N'*-Bis-tosil-*N,N'*-bis-(metil 2,3,4-tri-*O*-bencil-6-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosid-6-il)-1,2-etilendiamina (7)

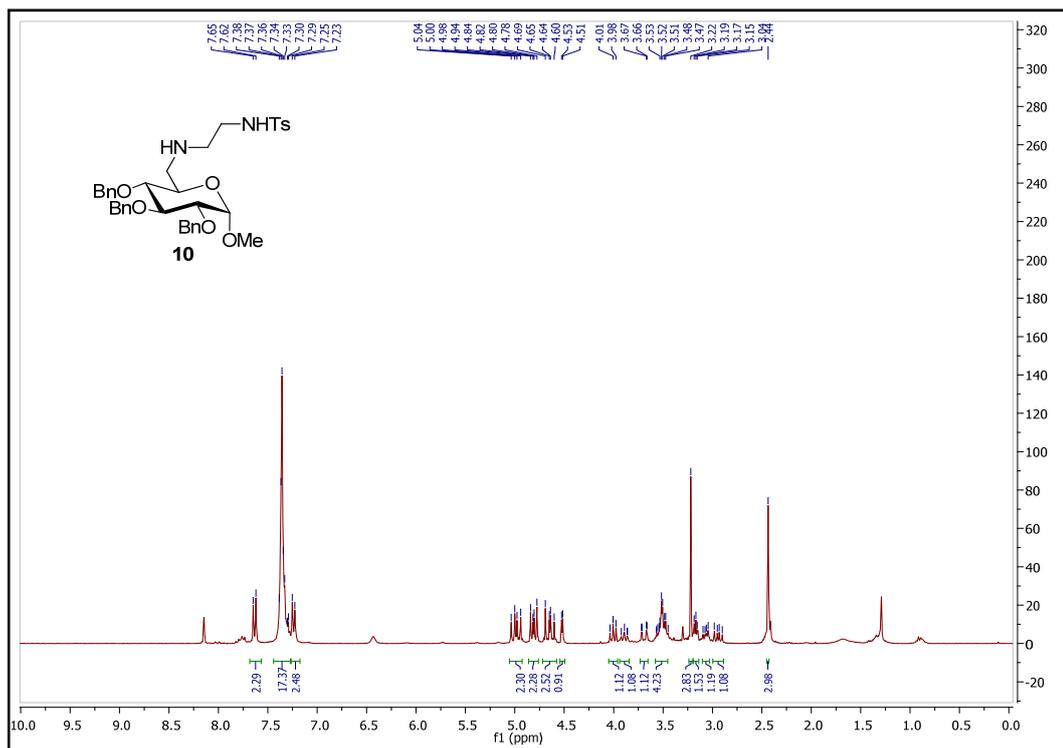


<sup>1</sup>H-RMN. *N,N'*-Bis-tosil-*N*-(metil 2,3,4-tri-*O*-bencil-6-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosid-6-il)-1,2-etilendiamina (**8**)

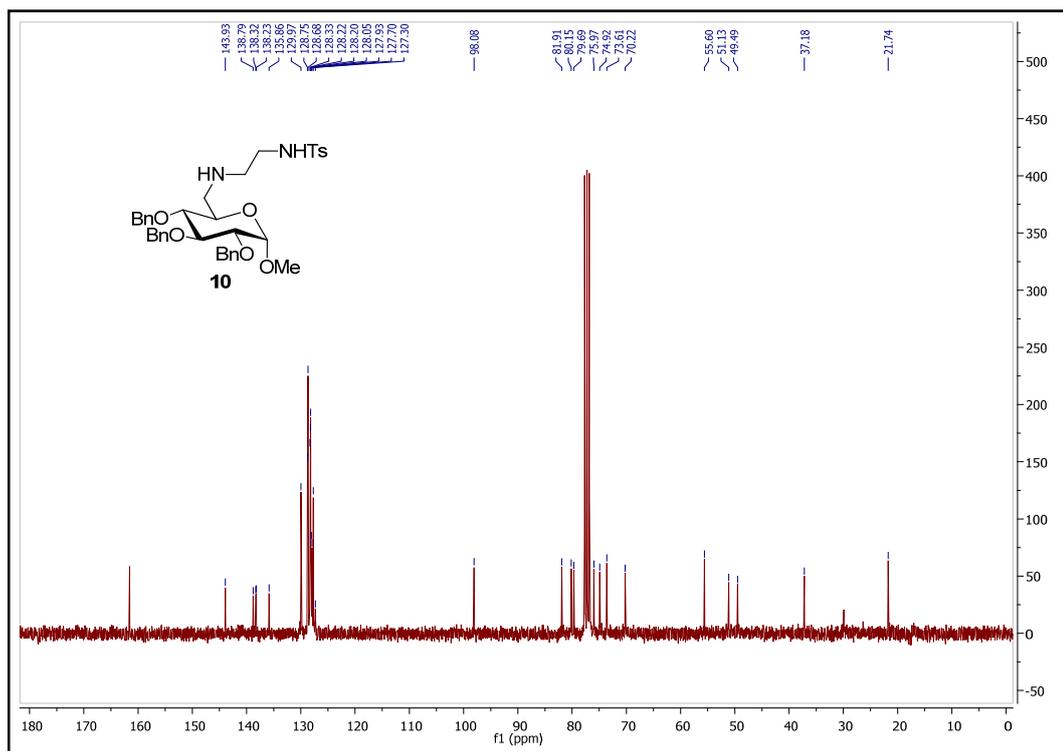




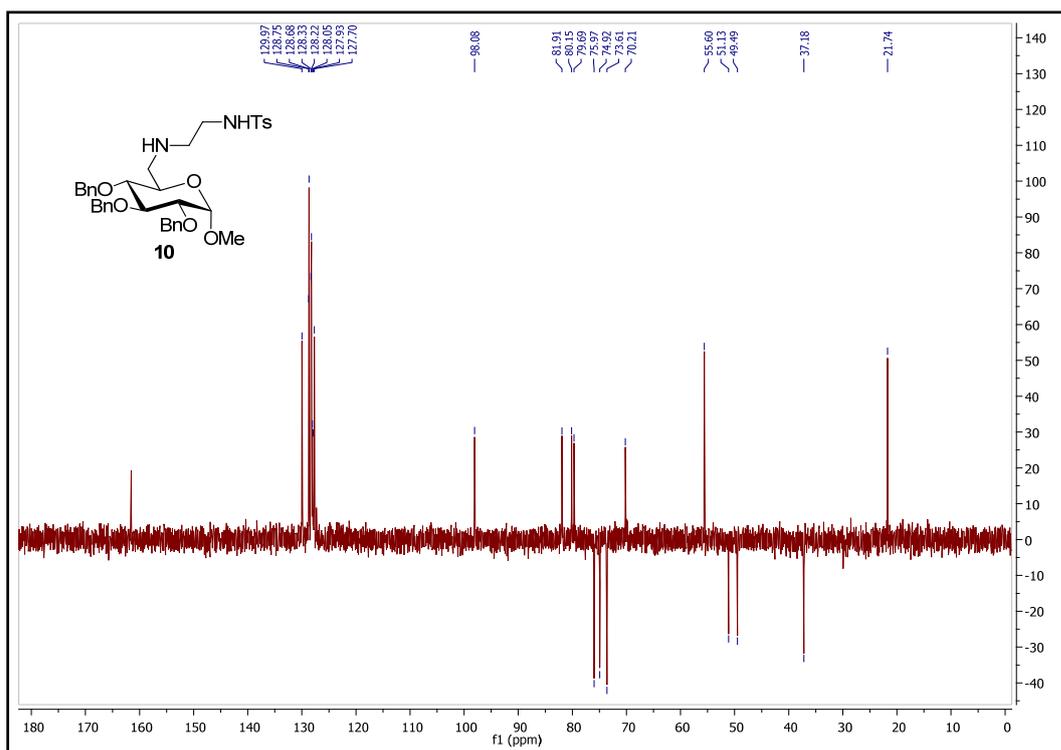
DEPT. *N,N'*-Bis-tosil-*N*-(metil 2,3,4-tri-*O*-bencil-6-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosid-6-il)-1,2-etilendiamina (8)



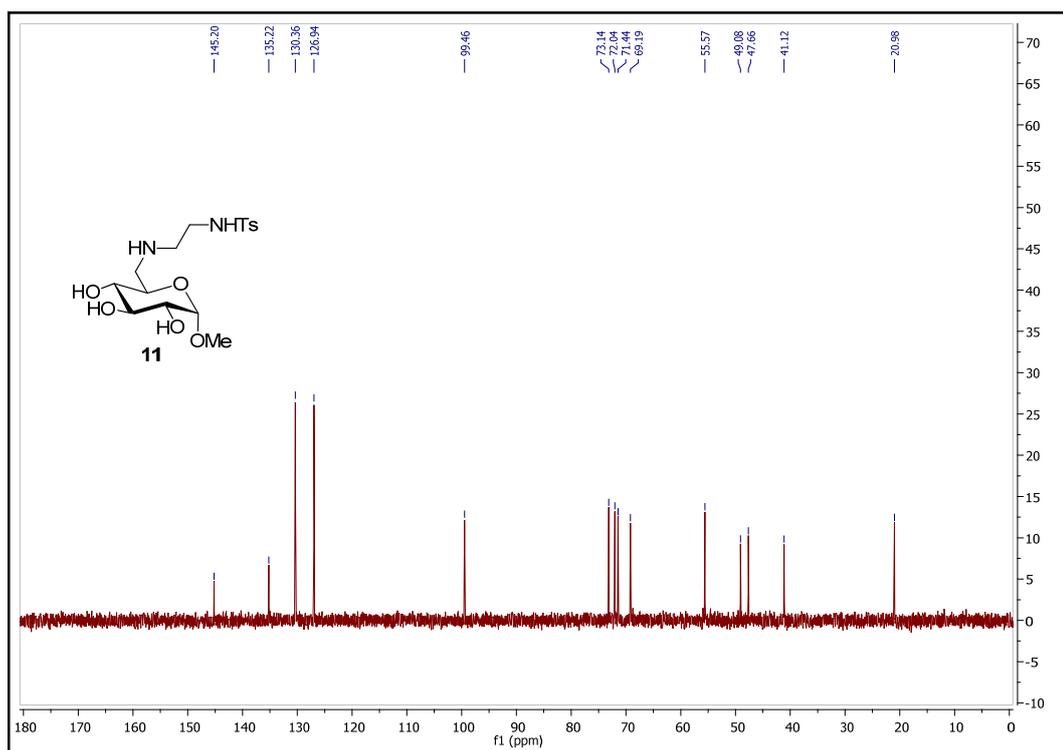
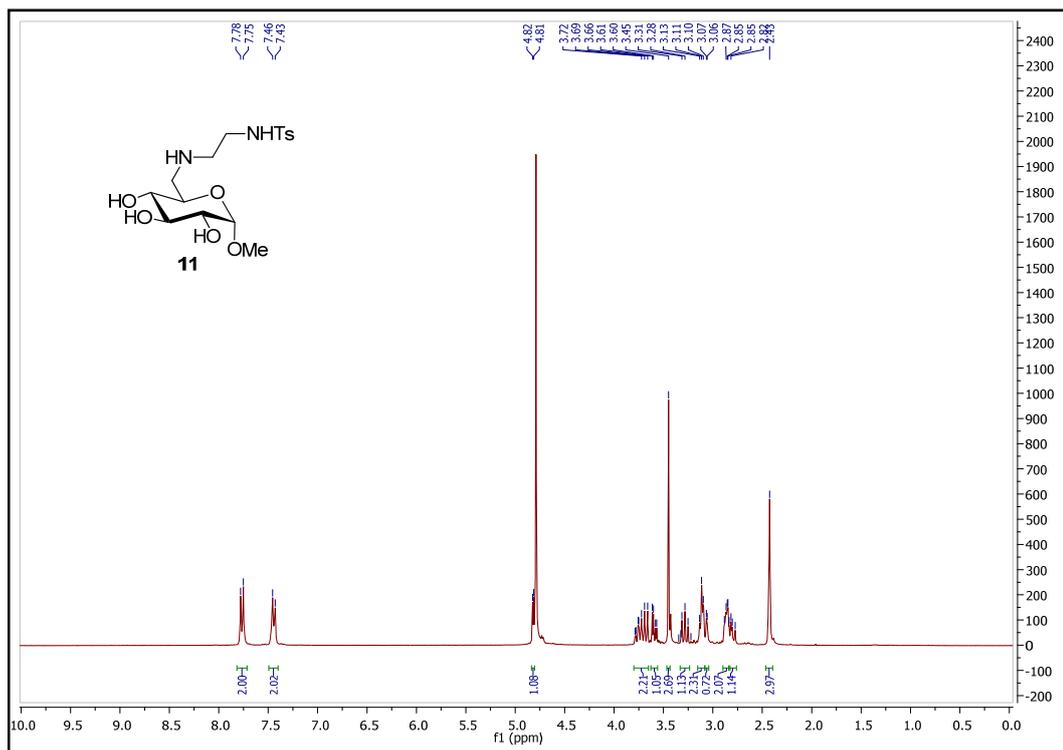
<sup>1</sup>H-RMN. *N*-(Metil 2,3,4-tri-*O*-bencil-6-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosid-6-il)-*N'*-tosil-1,2-etilendiamina (**10**)

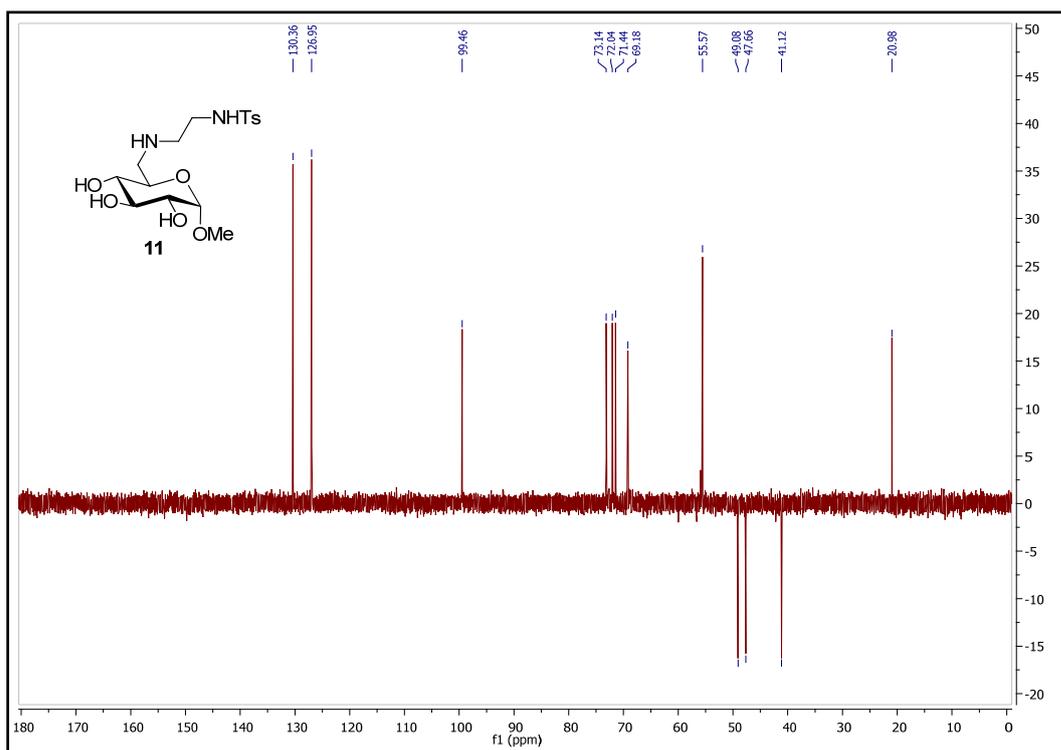


<sup>13</sup>C-RMN. *N*-(Metil 2,3,4-tri-*O*-bencil-6-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosid-6-il)-*N'*-tosil-1,2-etilendiamina (**10**)

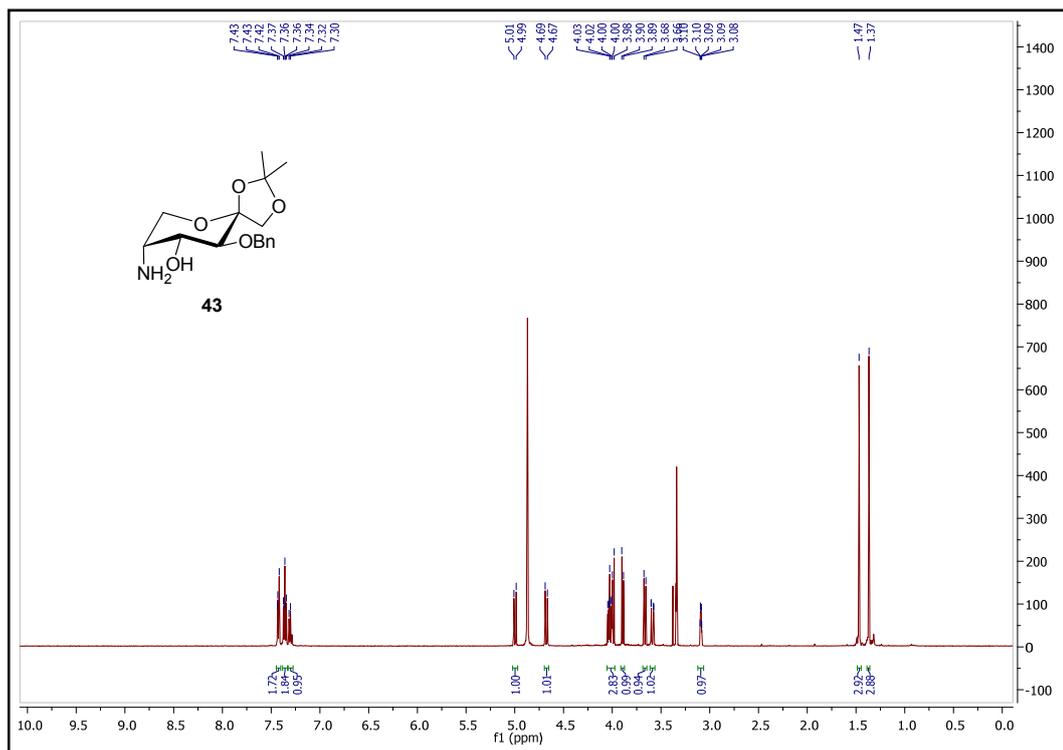


DEPT. *N*-(Metil 2,3,4-tri-*O*-bencil-6-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosid-6-il)-*N'*-tosil-1,2-etilendiamina (10)

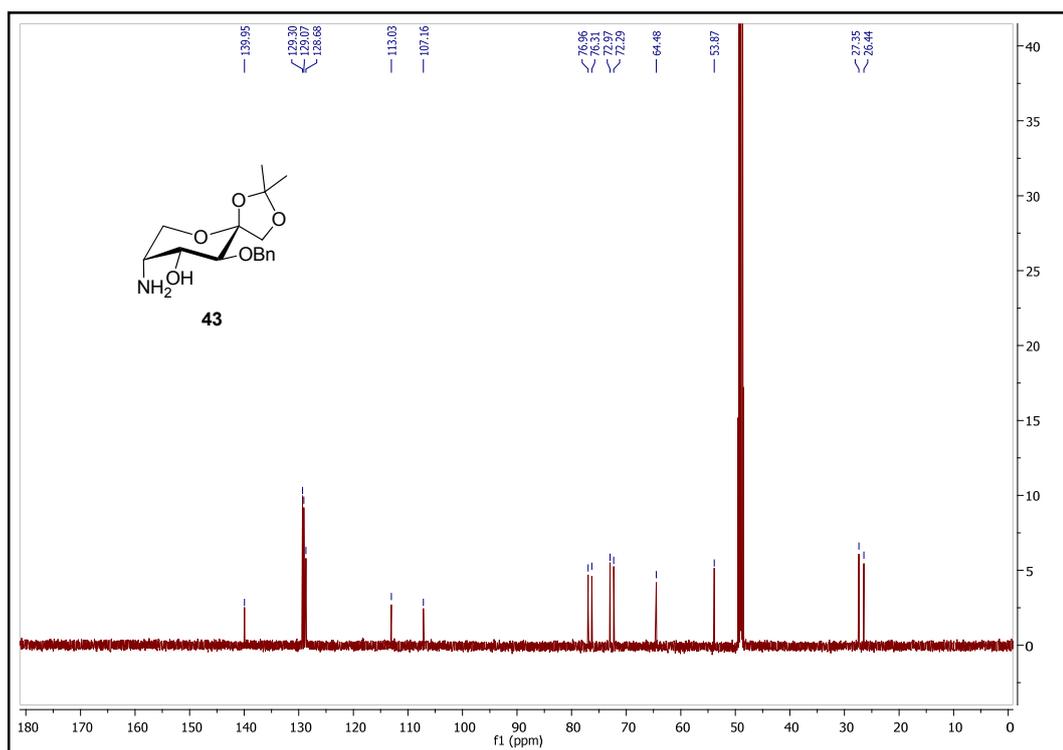




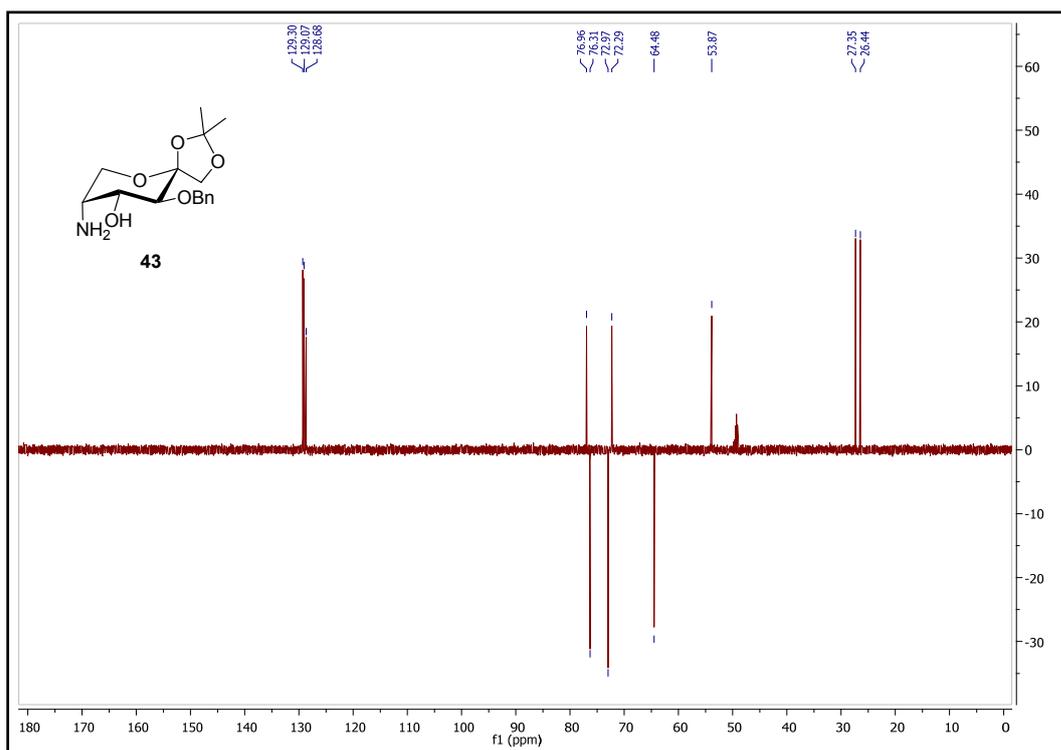
DEPT. *N'*-Tosil-*N*-(metil 6-desoxi- $\alpha$ -D-glucopiranosid-6-il)-1,2-etilendiamina (**11**)



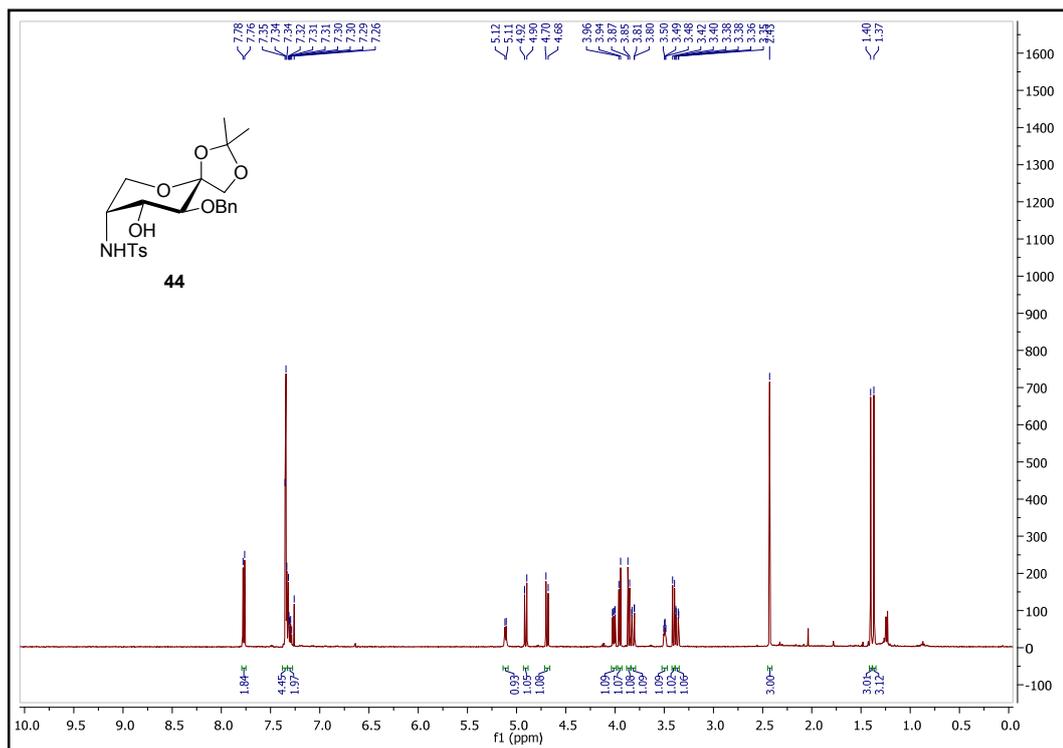
**<sup>1</sup>H-RMN. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (43)**



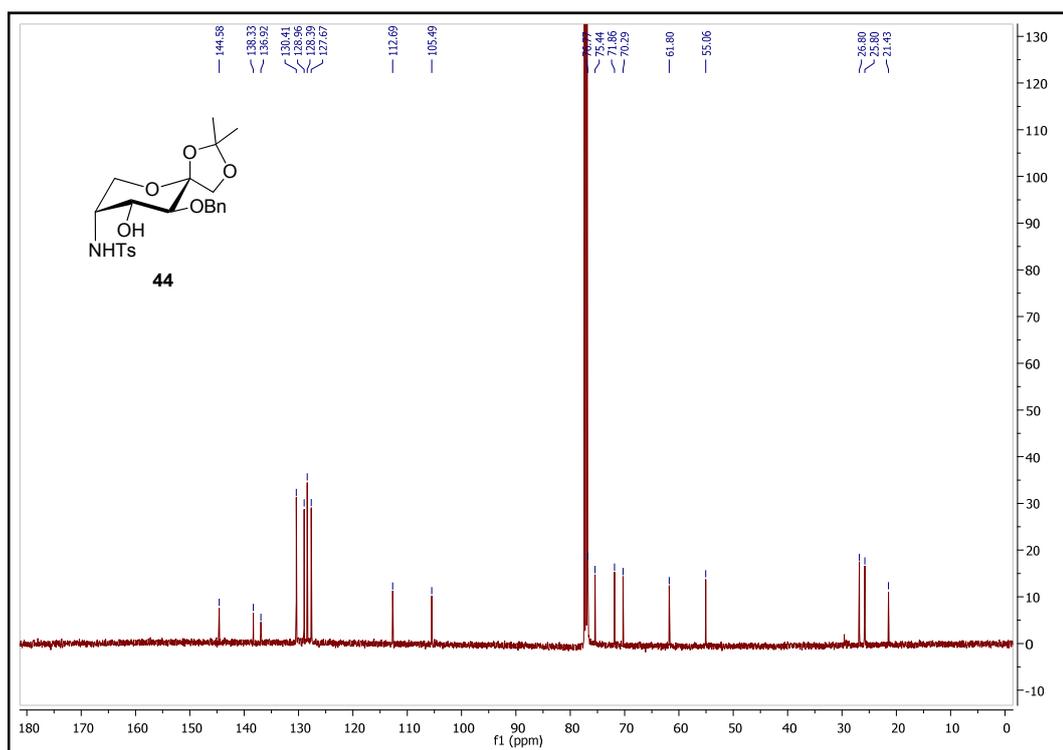
**<sup>13</sup>C-RMN. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (43)**



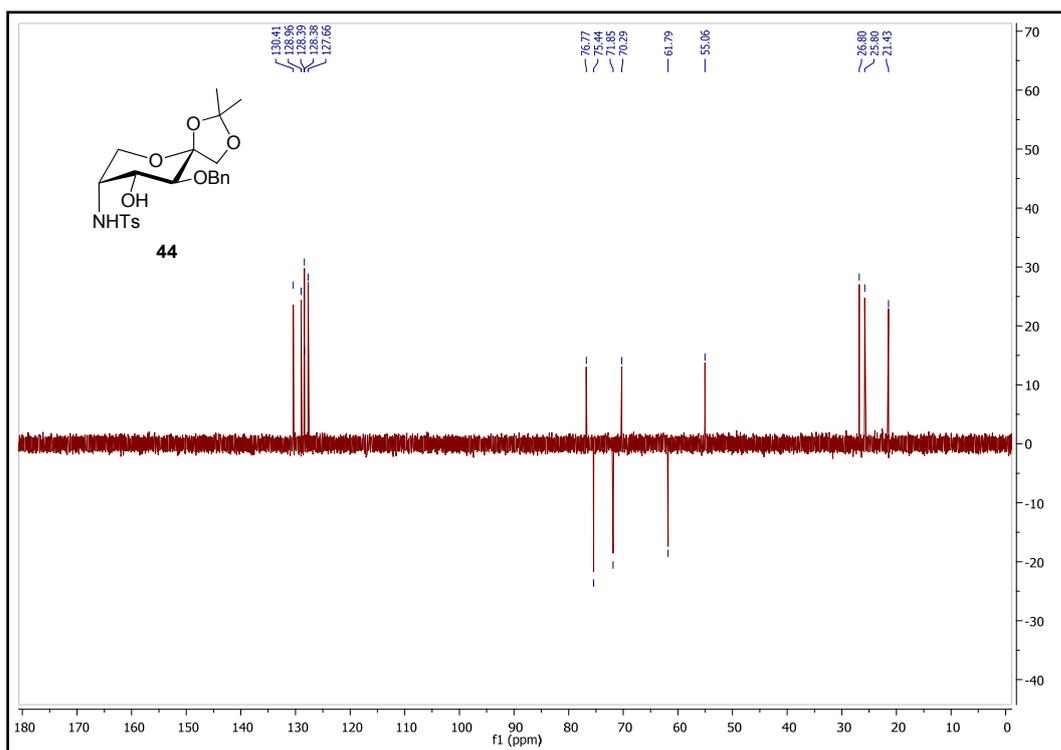
DEPT. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (43)



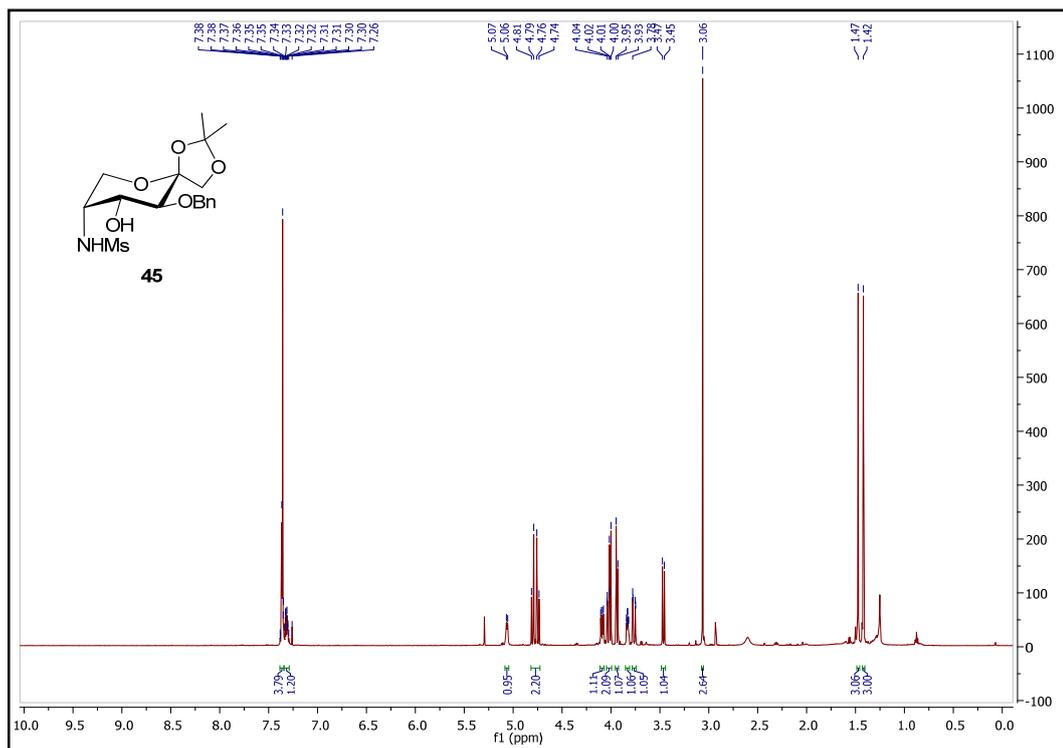
<sup>1</sup>H-RMN. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-N-p-toluensulfonil-β-D-fructopiranososa (44)



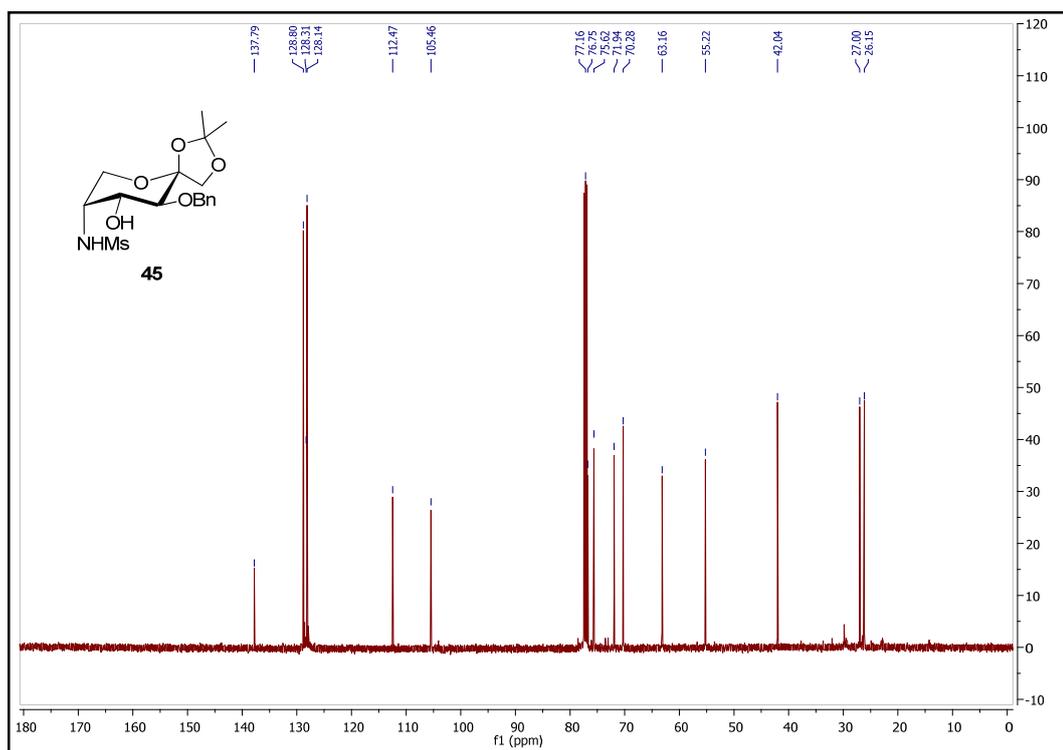
<sup>13</sup>C-RMN. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-N-p-toluensulfonil-β-D-fructopiranososa (44)



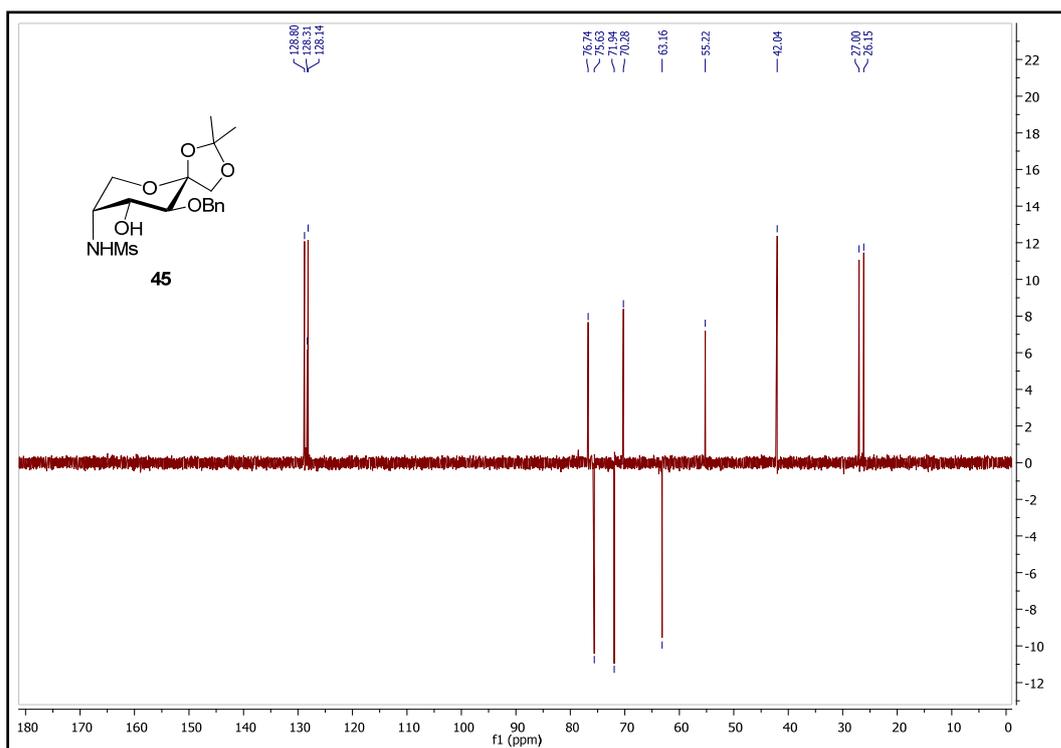
DEPT. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-N-p-toluensulfonil-β-D-fructopiranososa (44)



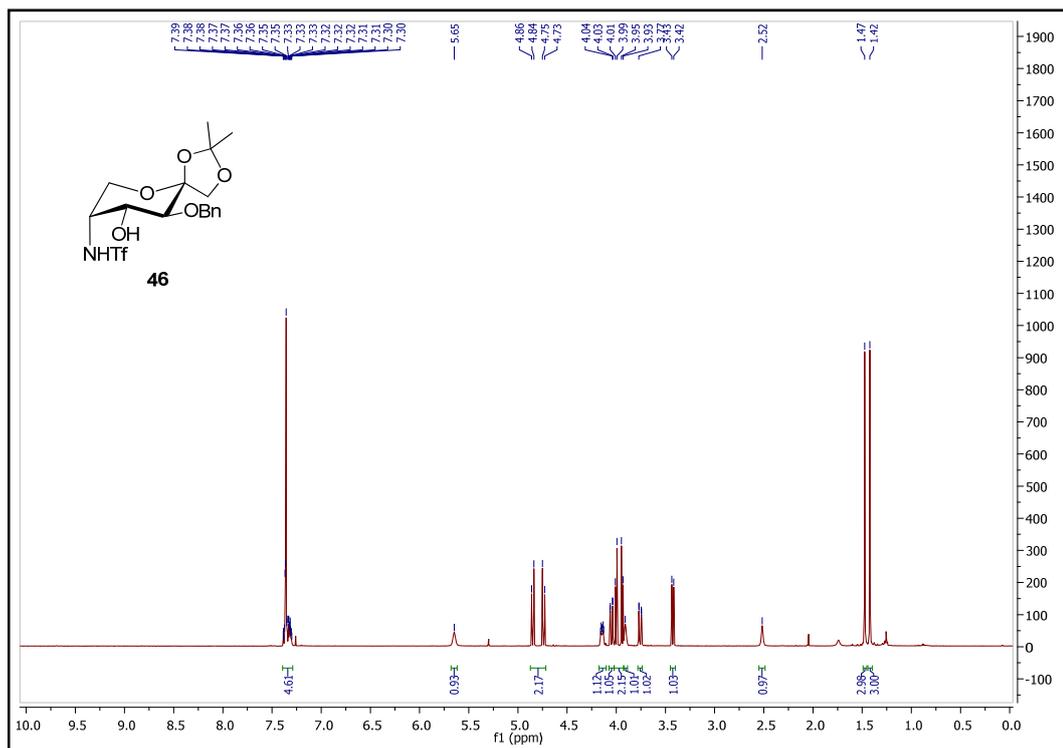
<sup>1</sup>H-RMN. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-N-metanosulfonil-β-D-fructopiranososa (45)



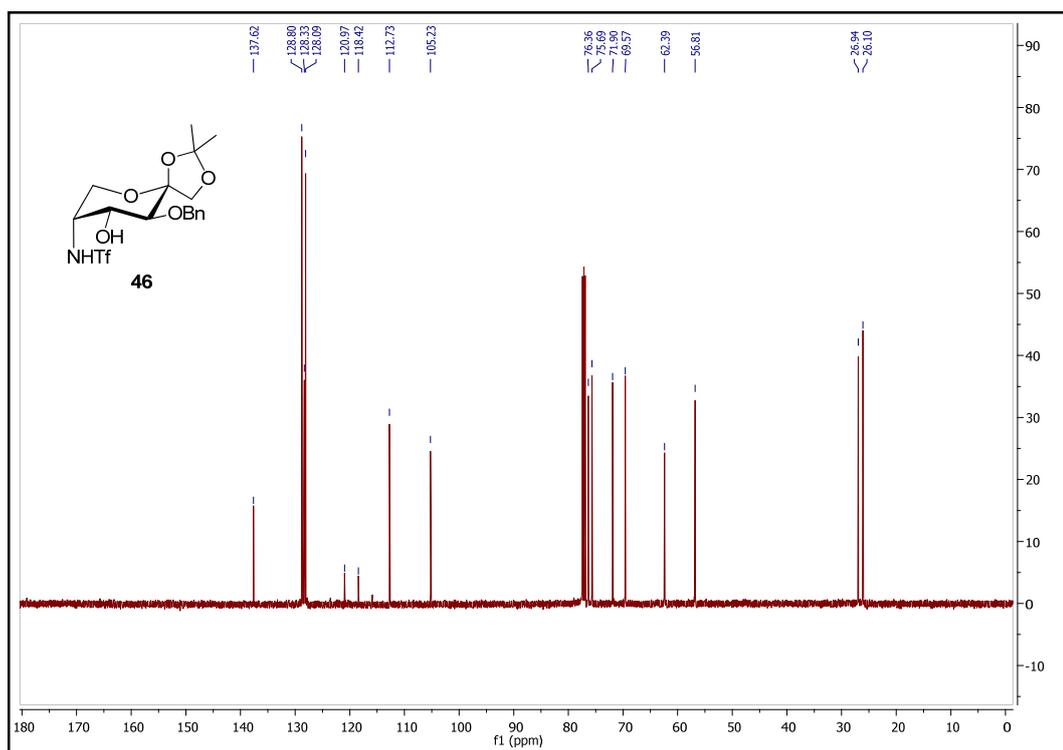
<sup>13</sup>C-RMN. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-N-metanosulfonil-β-D-fructopiranososa (45)



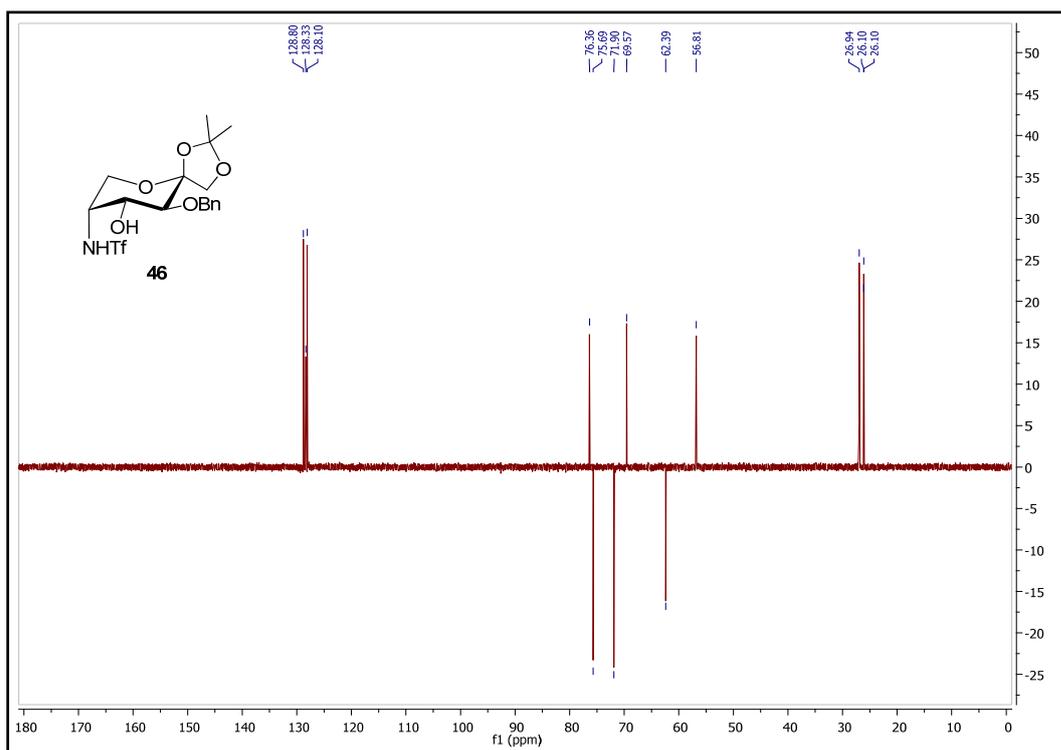
DEPT. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-N-metanosulfonil-β-D-fructopiranososa (45)



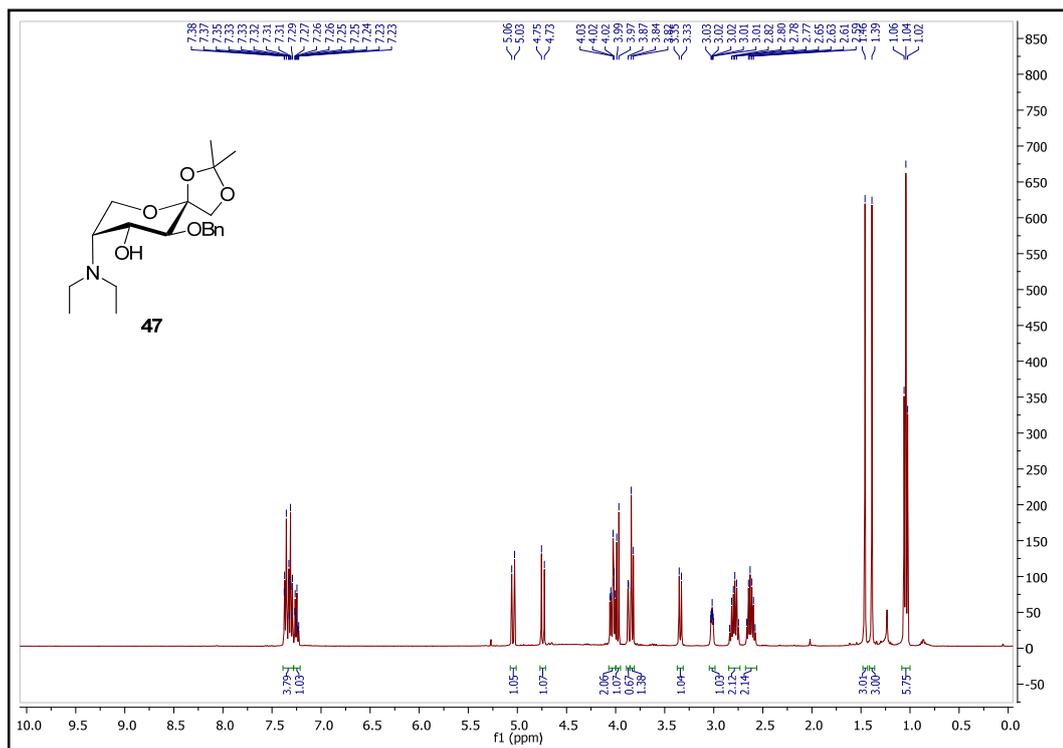
<sup>1</sup>H-RMN. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-N-trifluorometanosulfonil-β-D-fructopiranososa (46)



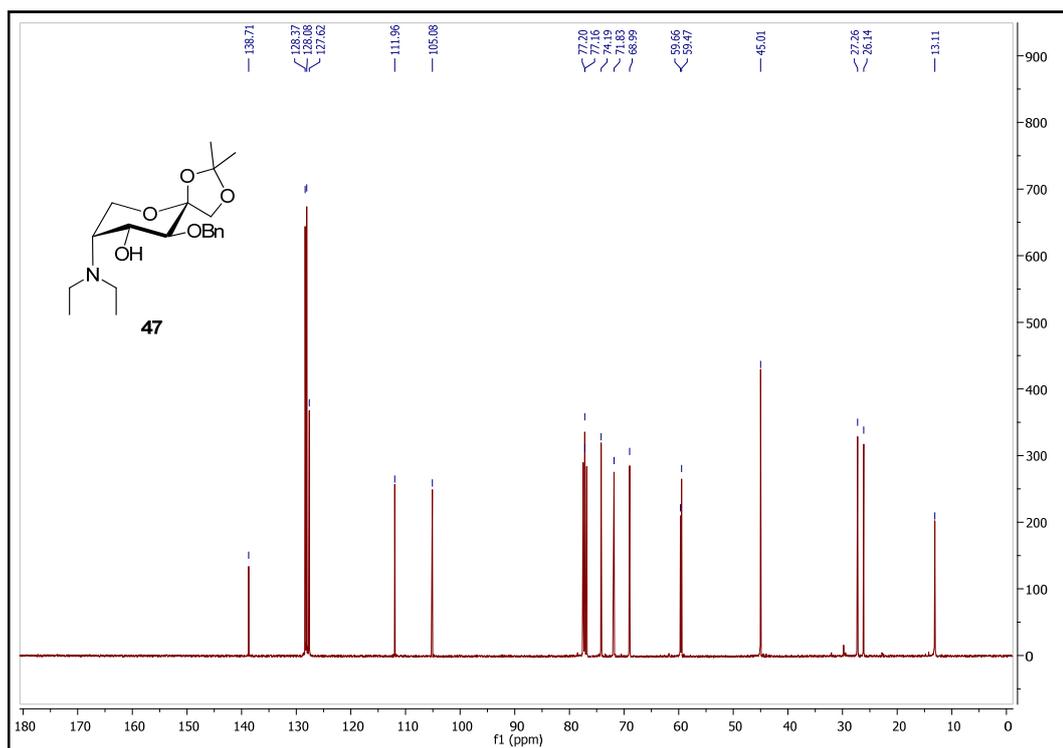
<sup>13</sup>C-RMN. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-N-trifluorometanosulfonil-β-D-fructopiranososa (46)



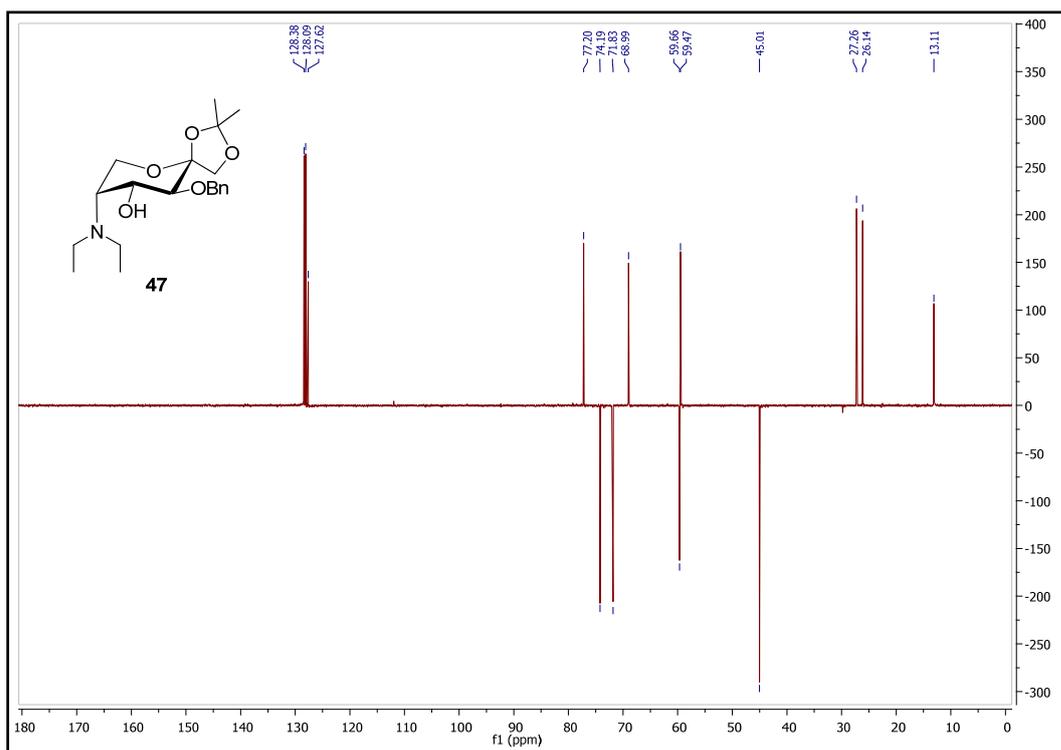
DEPT. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-N-trifluorometanosulfonil-β-D-fructopiranososa (46)



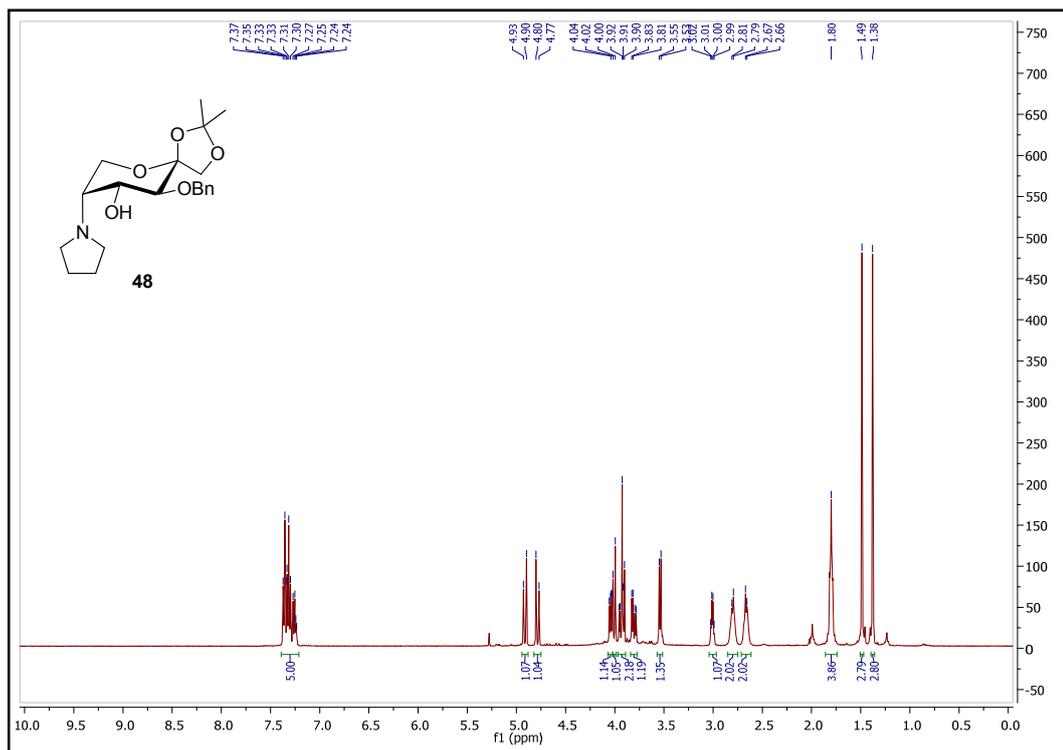
<sup>1</sup>H-RMN. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-*N,N*-dietil-1,2-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (47)



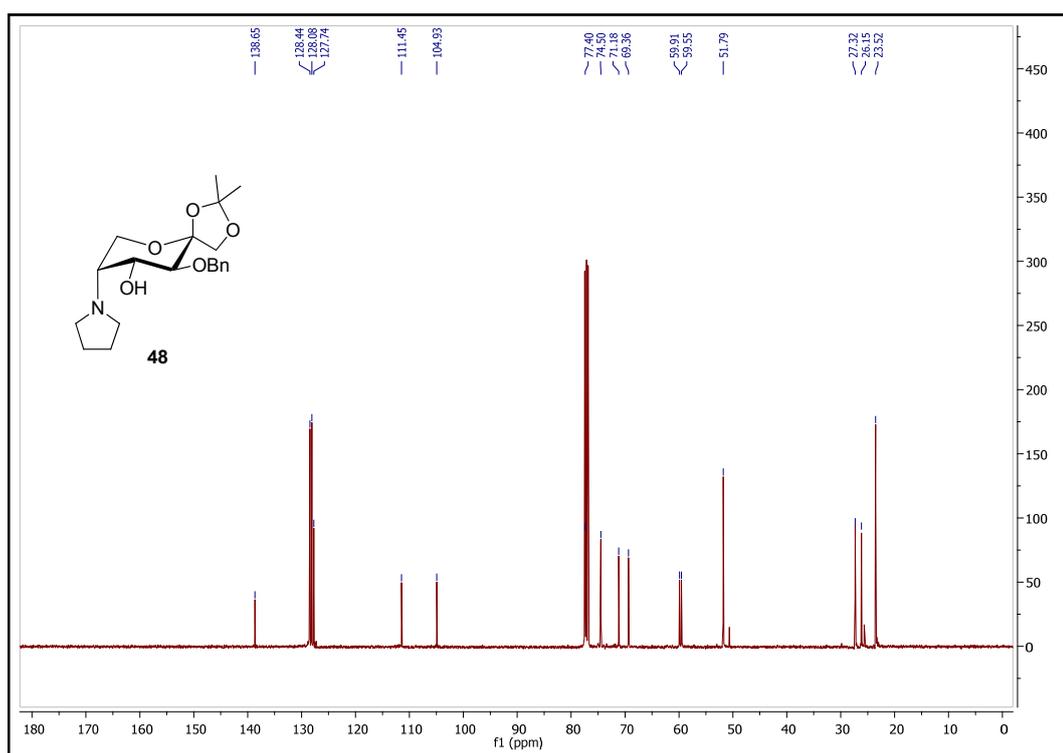
<sup>13</sup>C-RMN. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-*N,N*-dietil-1,2-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (47)



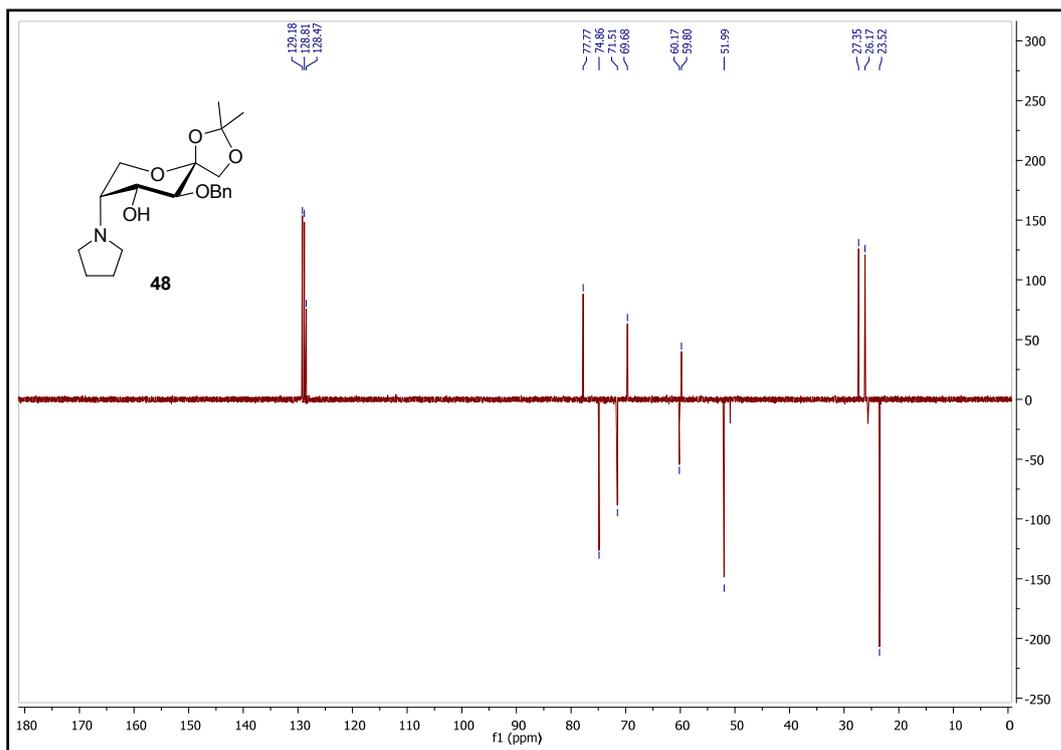
DEPT. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-N,N-dietil-1,2-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (47)



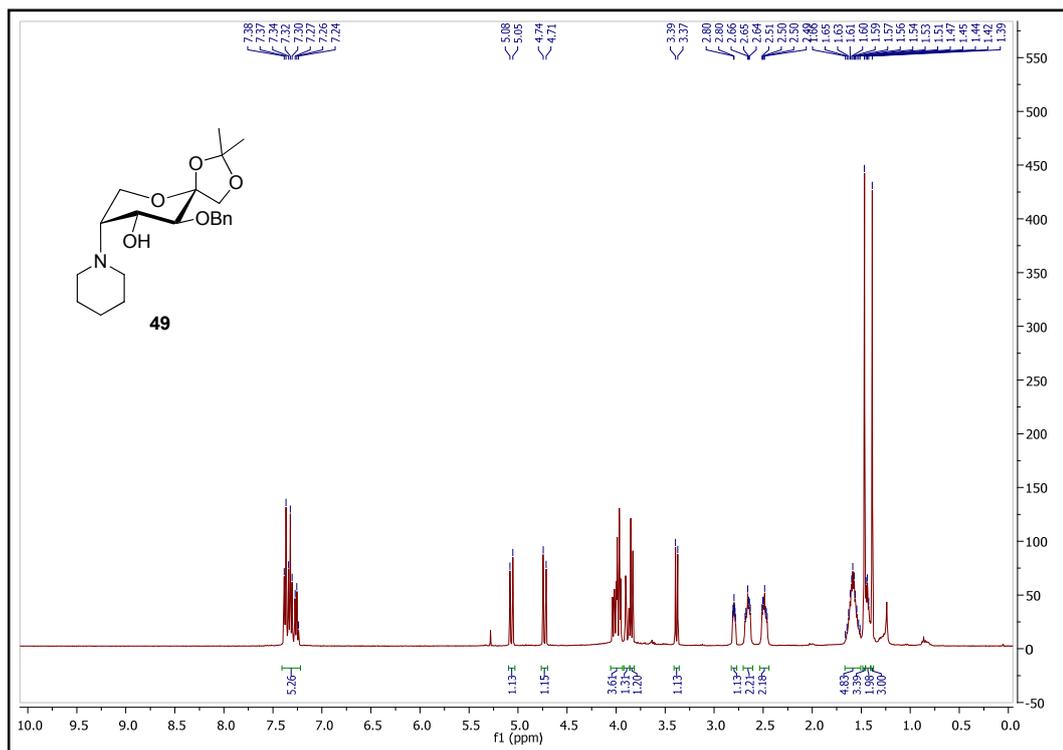
**<sup>1</sup>H-RMN. 3-O-Bencil-5-desoxi-5-(pirrolidin-1-il)-1,2-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (48)**



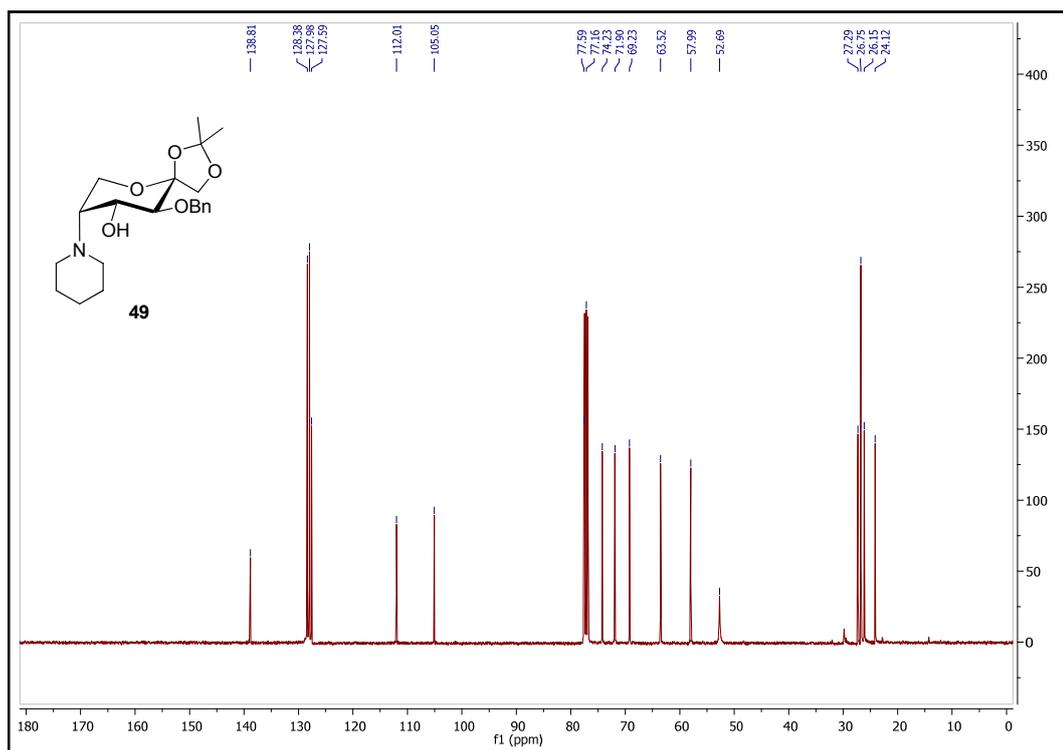
**<sup>13</sup>C-RMN. 3-O-Bencil-5-desoxi-5-(pirrolidin-1-il)-1,2-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (48)**



DEPT. 3-O-Bencil-5-desoxi-5-(pirrolidin-1-il)-1,2-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (48)

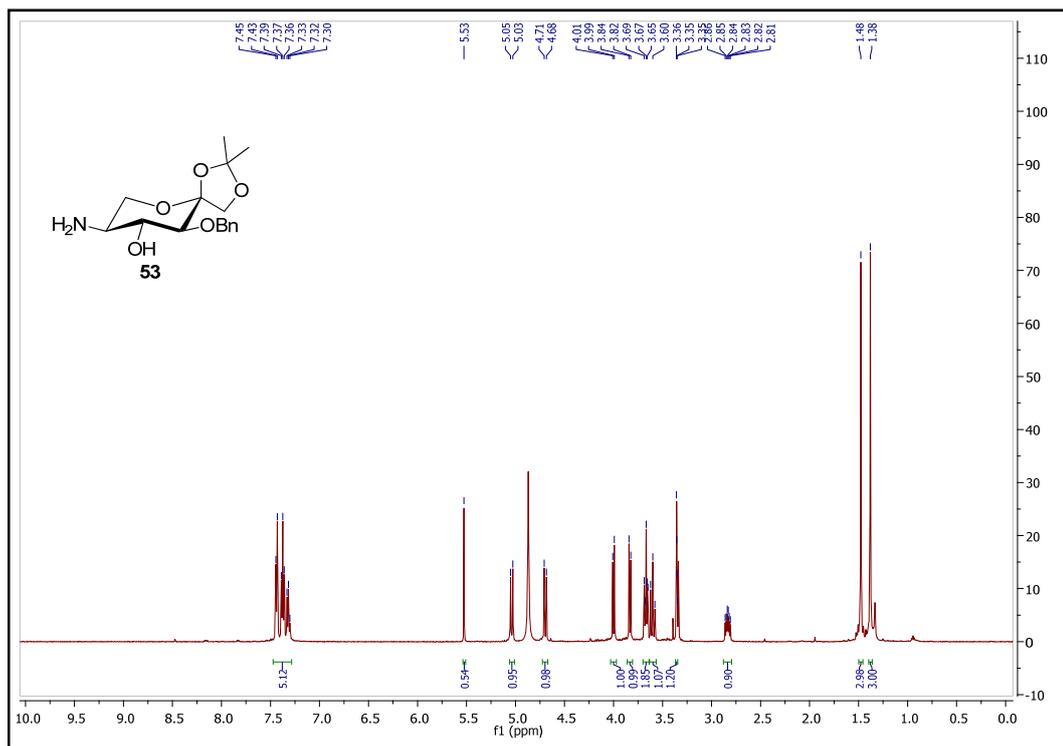


<sup>1</sup>H-RMN. 3-O-Bencil-5-desoxi-5-(piperidin-1-il)-1,2-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (49)

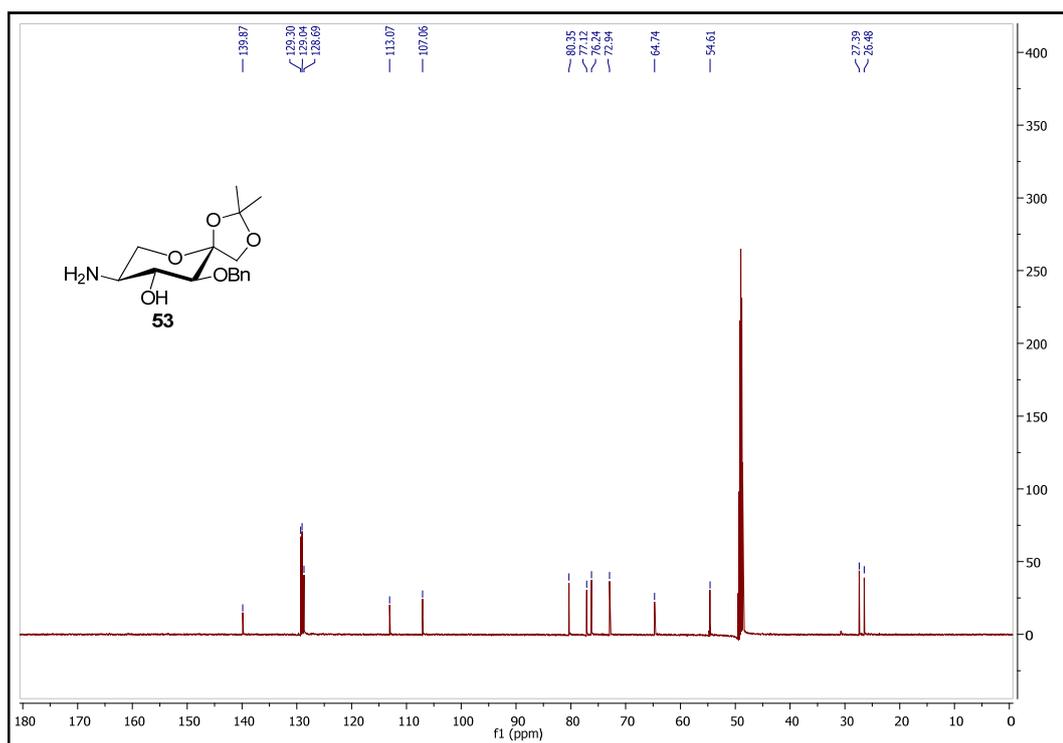


<sup>13</sup>C-RMN. 3-O-Bencil-5-desoxi-5-(piperidin-1-il)-1,2-O-isopropilidén-β-D-fructopiranososa (49)

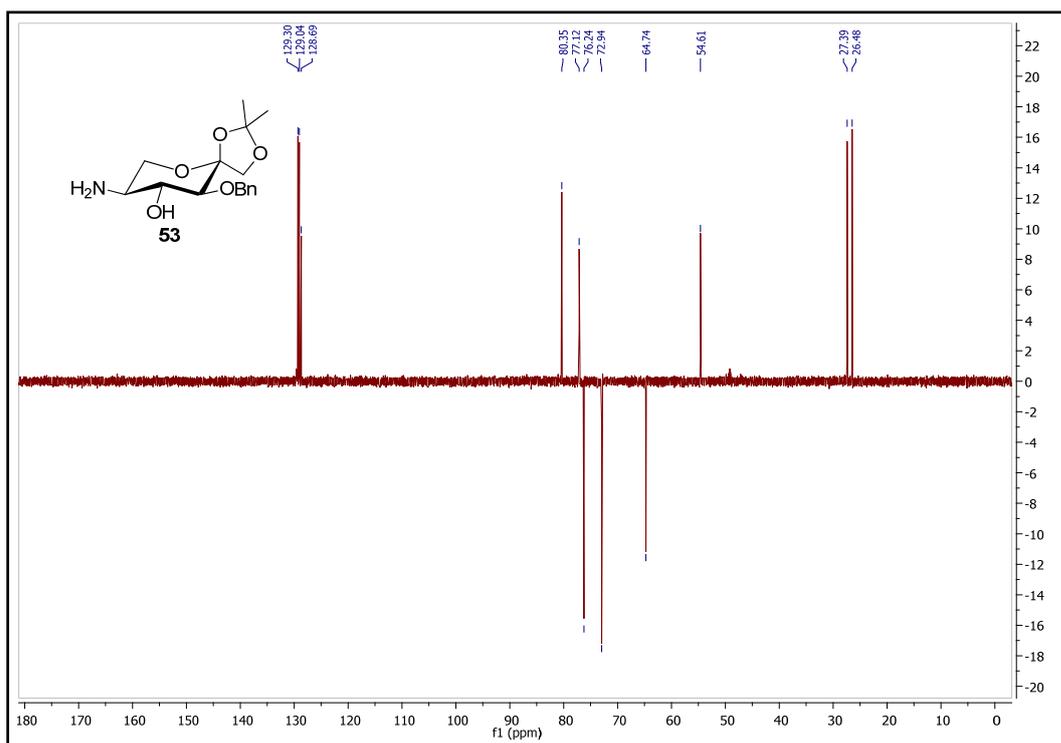




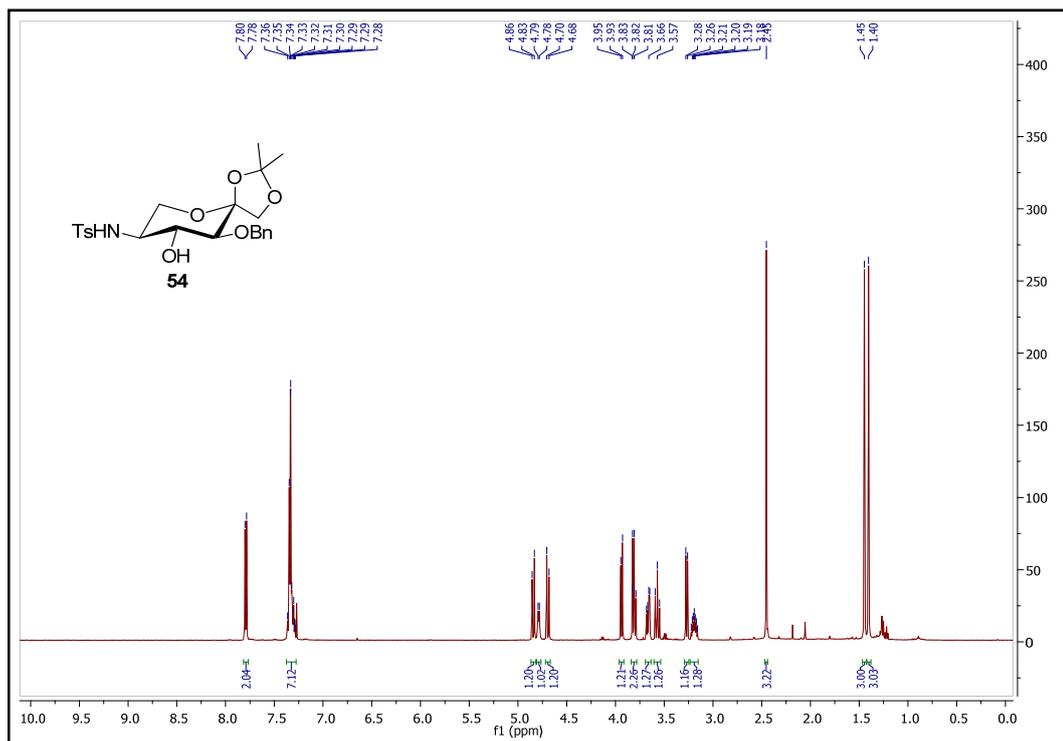
<sup>1</sup>H-RMN. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén- $\alpha$ -L-sorbopiranososa (53)



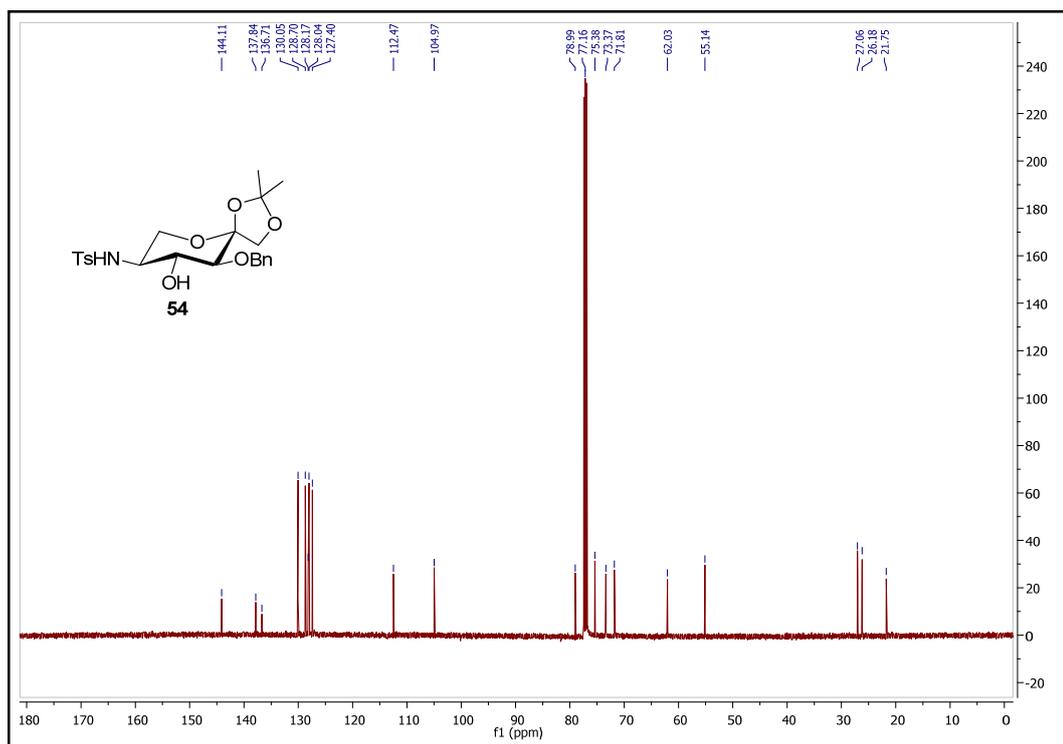
<sup>13</sup>C-RMN. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén- $\alpha$ -L-sorbopiranososa (53)



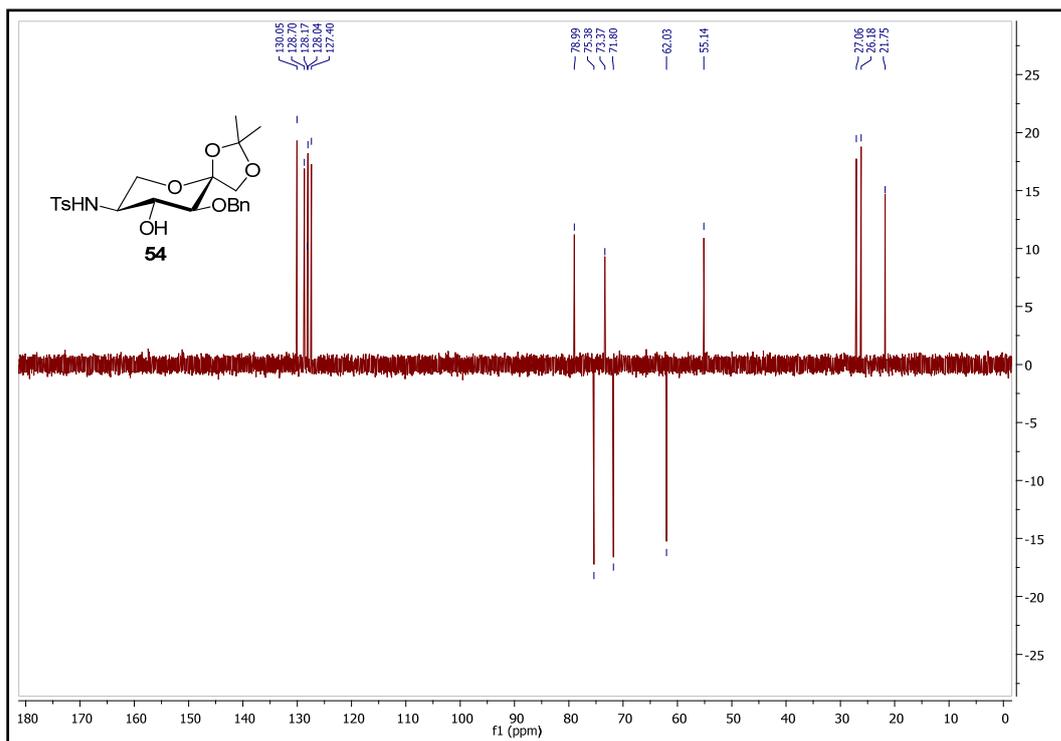
DEPT. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén- $\alpha$ -L-sorbopiranososa (53)



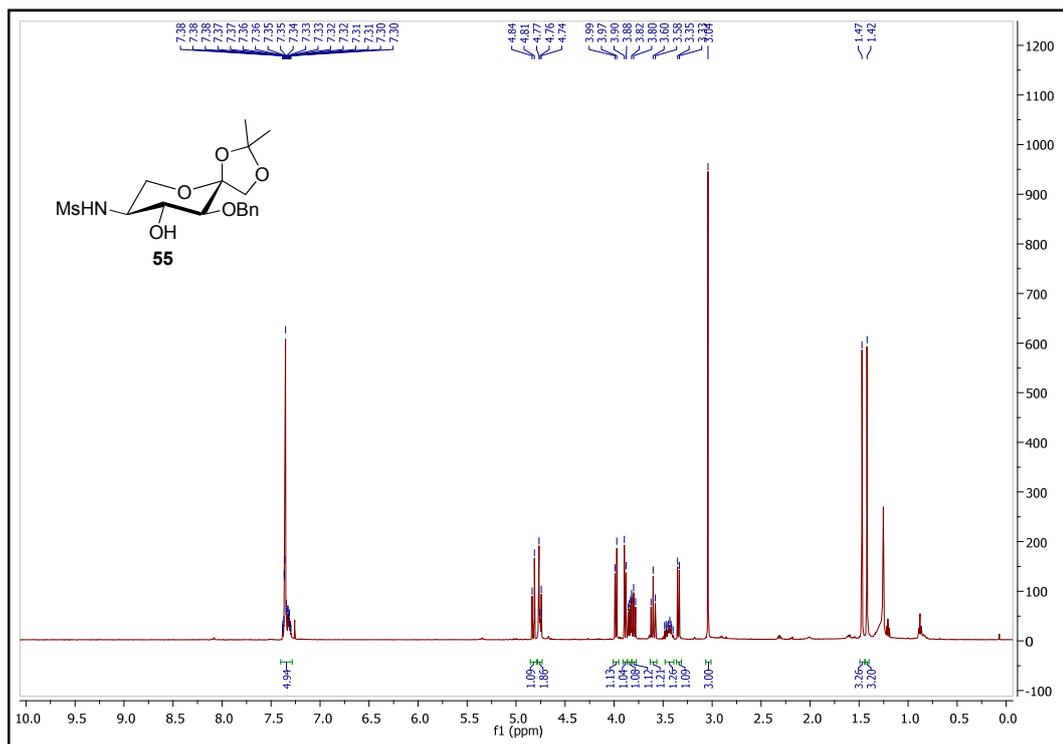
<sup>1</sup>H-RMN. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-N-p-toluenosulfonil-1,2-O-isopropilédén- $\alpha$ -L-sorbopiranososa (54)



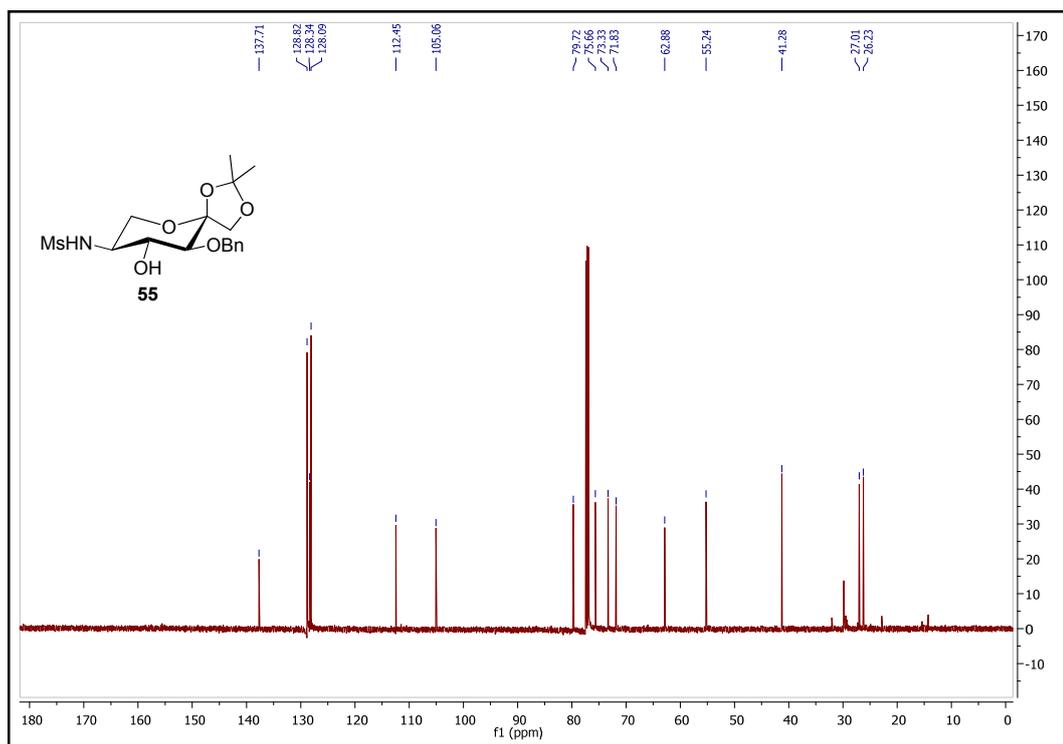
<sup>13</sup>C-RMN. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-N-p-toluenosulfonil-1,2-O-isopropilédén- $\alpha$ -L-sorbopiranososa (54)



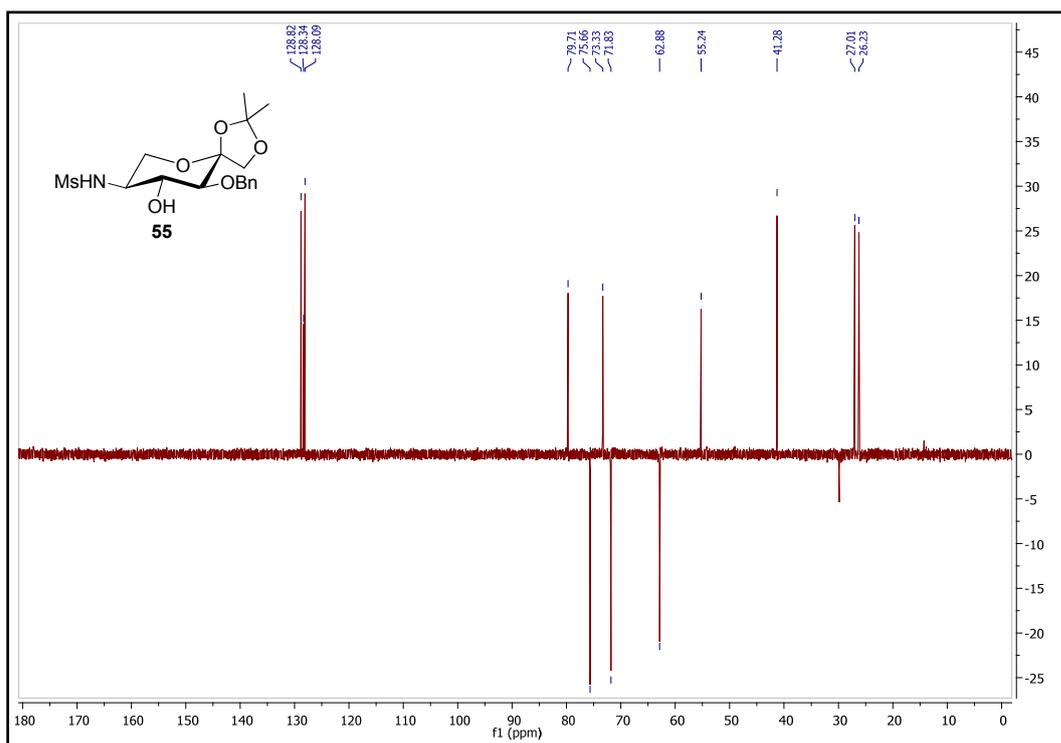
DEPT. **5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-N-p-toluenosulfonil-1,2-O-isopropilédén- $\alpha$ -L-sorbopiranososa (54)**



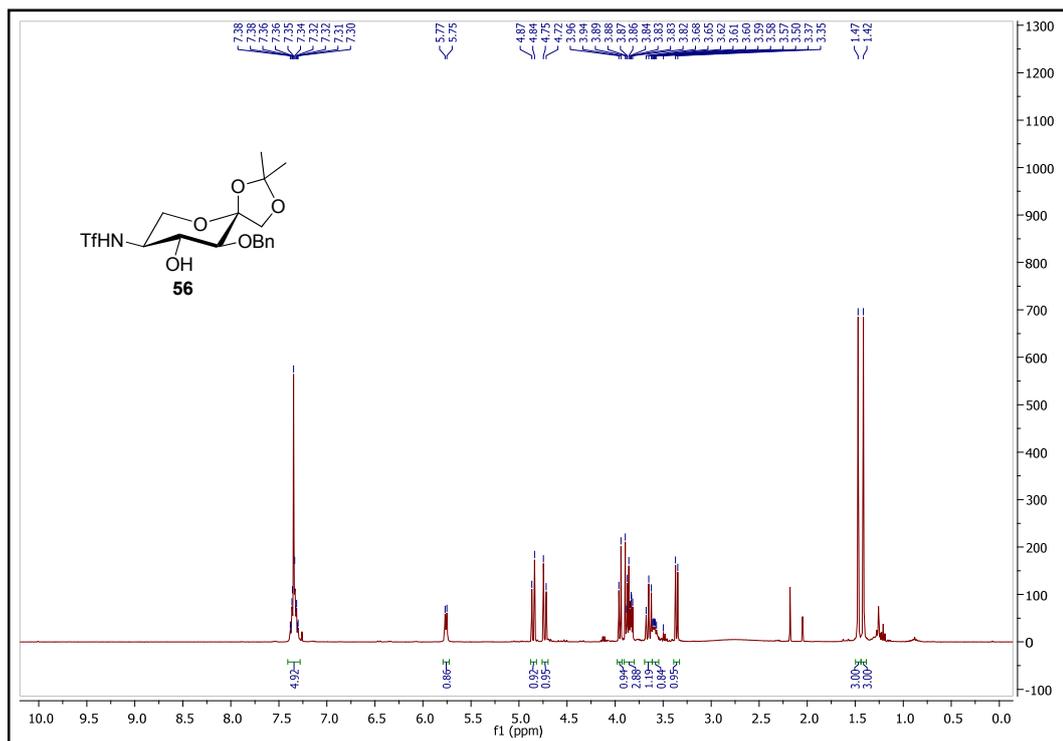
<sup>1</sup>H-RMN. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-N-metanosulfonil- $\alpha$ -L-sorbopiranos (55)



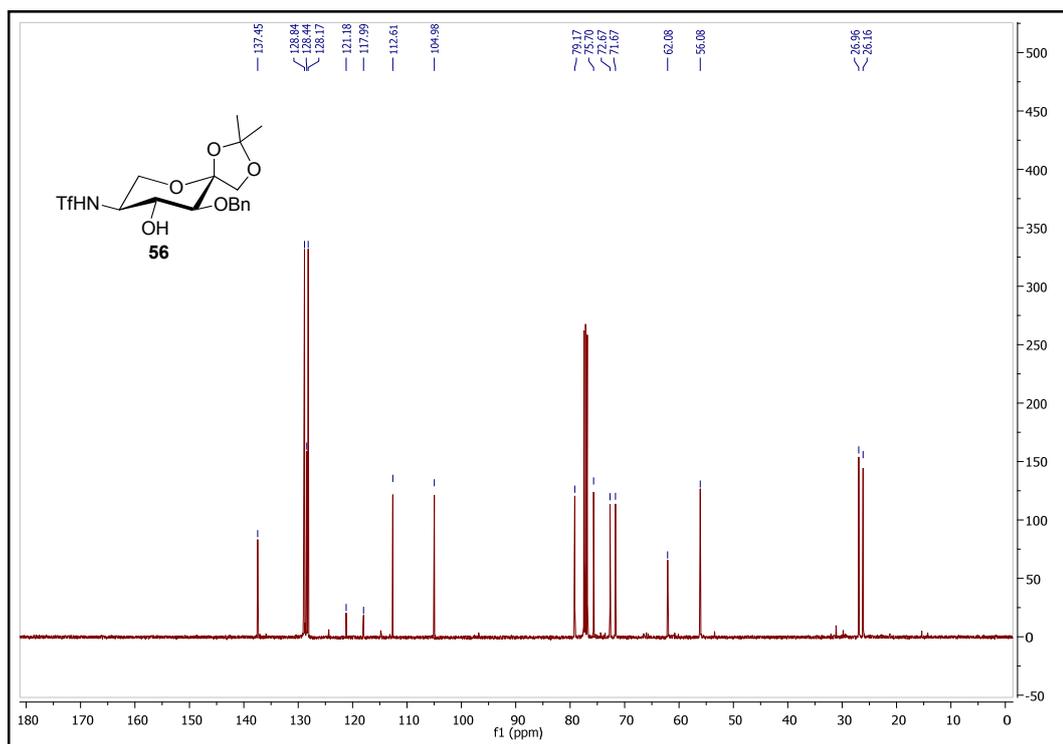
<sup>13</sup>C-RMN. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-N-metanosulfonil- $\alpha$ -L-sorbopiranos (55)



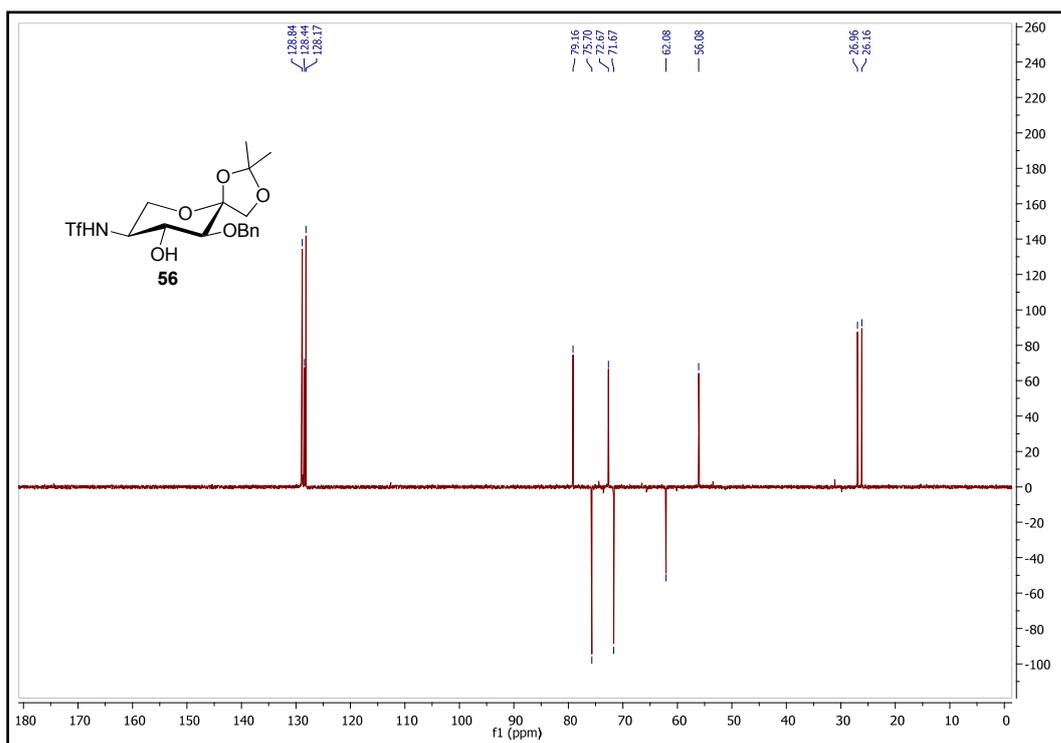
DEPT. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-N-metanosulfonil-- $\alpha$ -L-sorbopiranososa (55)



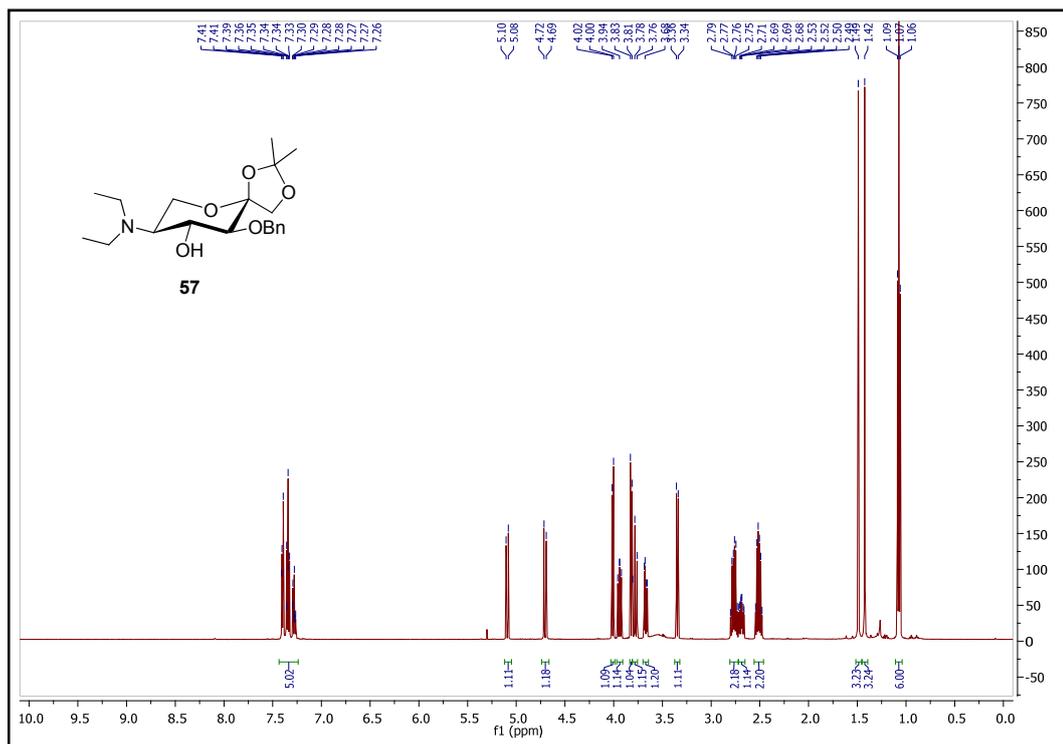
<sup>1</sup>H-RMN. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-N-trifluorometanosulfonyl- $\alpha$ -L-sorbopiranososa (56)



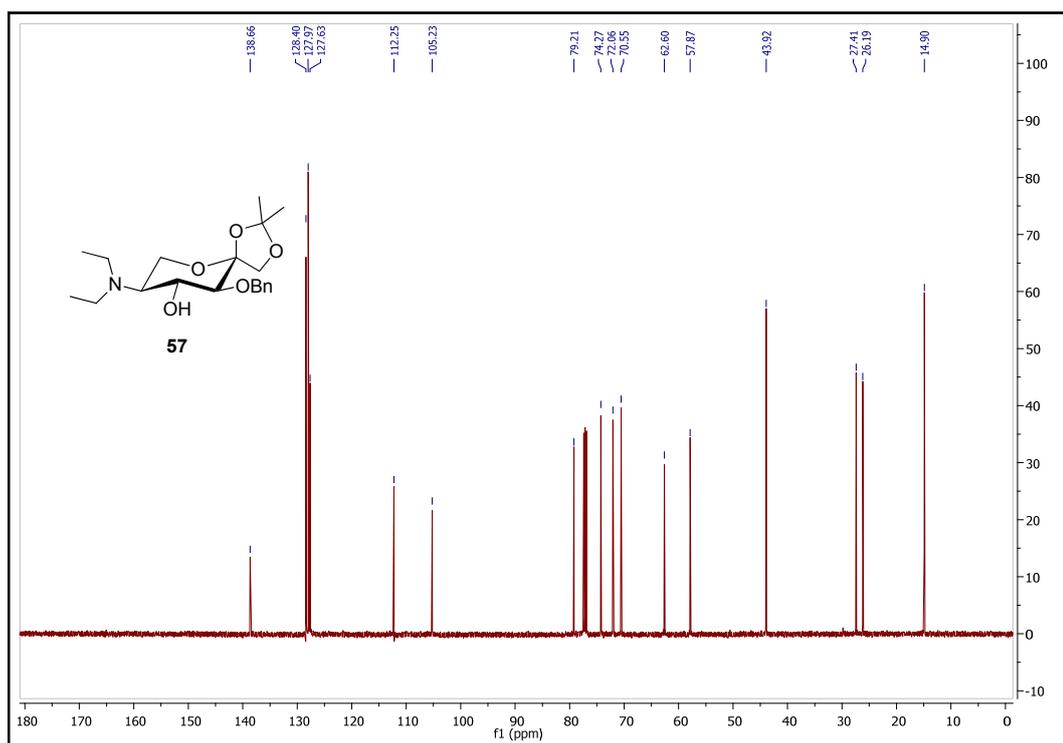
<sup>13</sup>C-RMN. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-N-trifluorometanosulfonyl- $\alpha$ -L-sorbopiranososa (56)



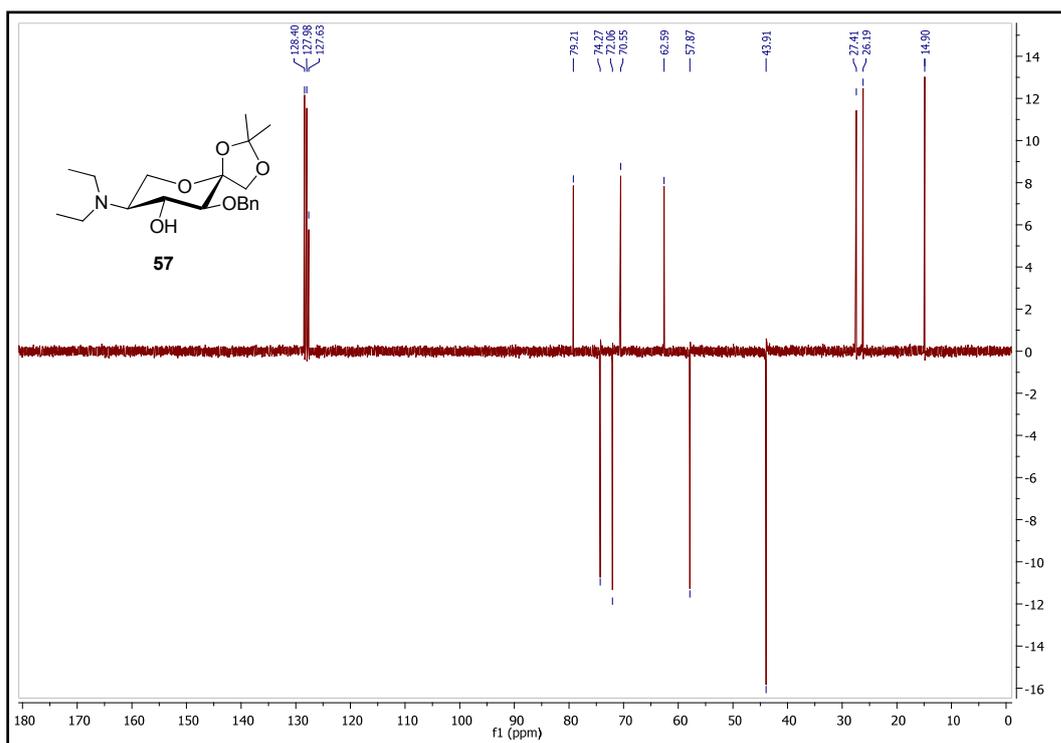
DEPT. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-N-trifluorometanosulfonil- $\alpha$ -L-sorbopiranososa (56)



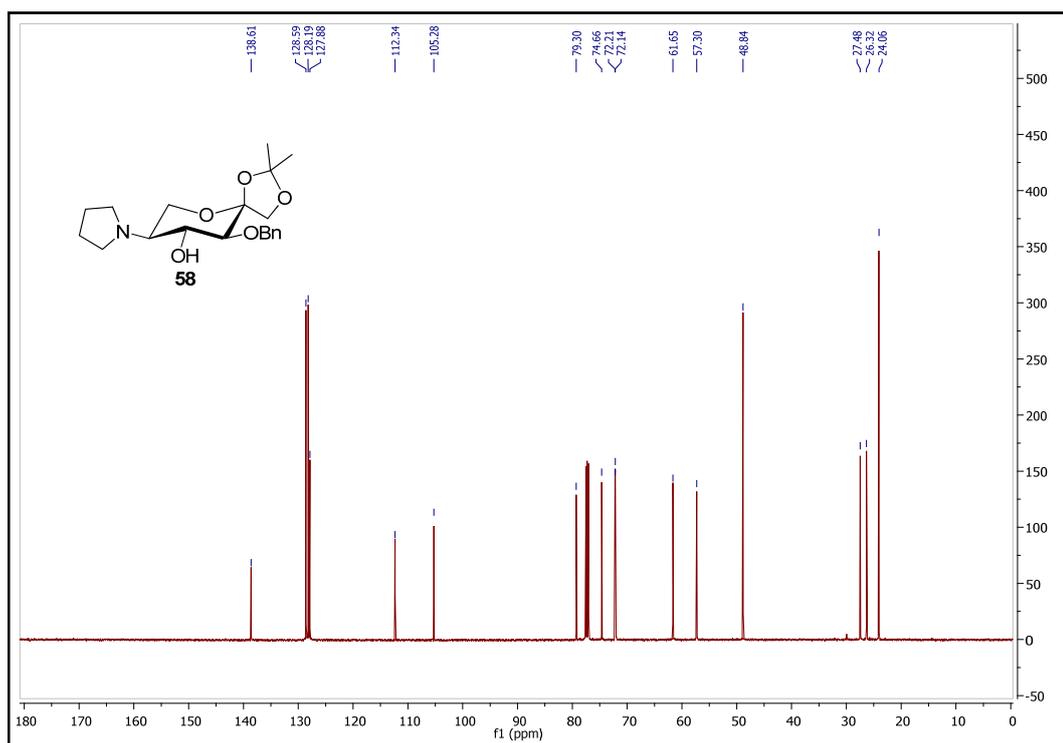
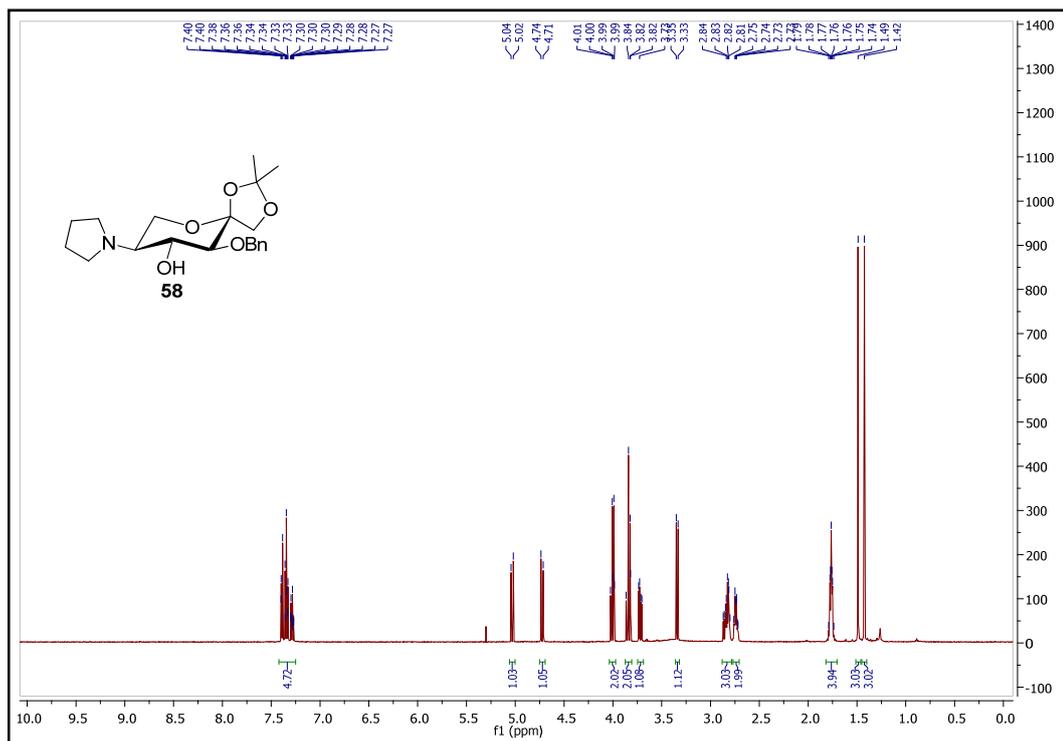
**<sup>1</sup>H-RMN.** 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-*N,N*-dietil-1,2-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -L-sorbopiranosa (57)

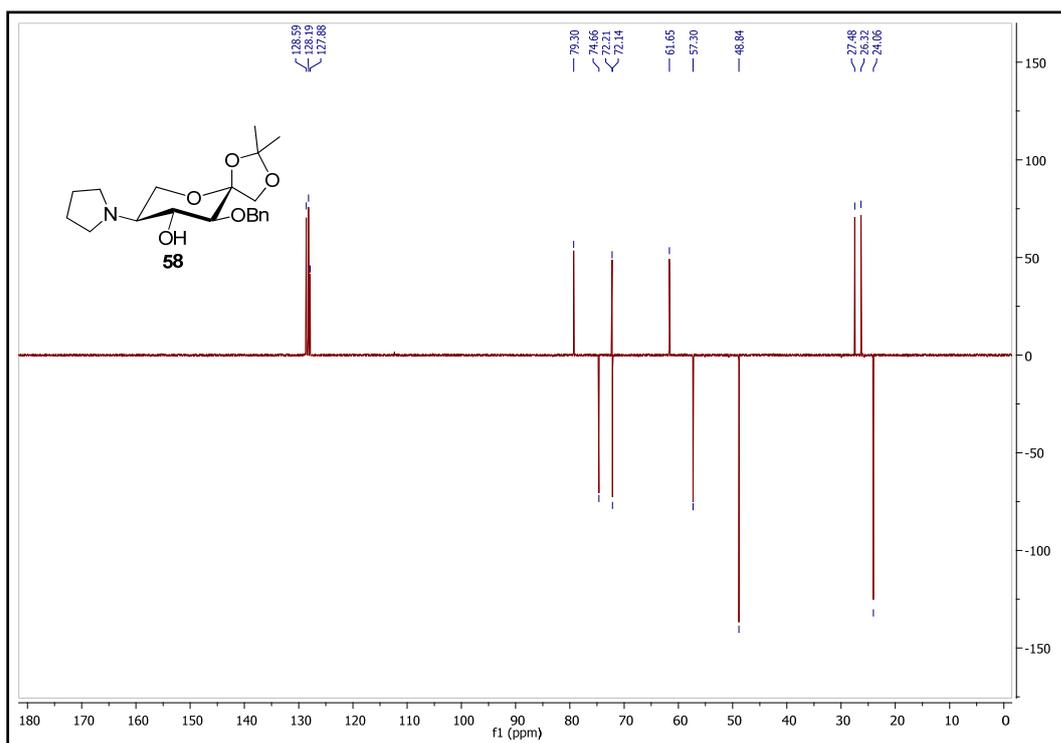


**<sup>13</sup>C-RMN.** 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-*N,N*-dietil-1,2-*O*-isopropilidén- $\alpha$ -L-sorbopiranosa (57)

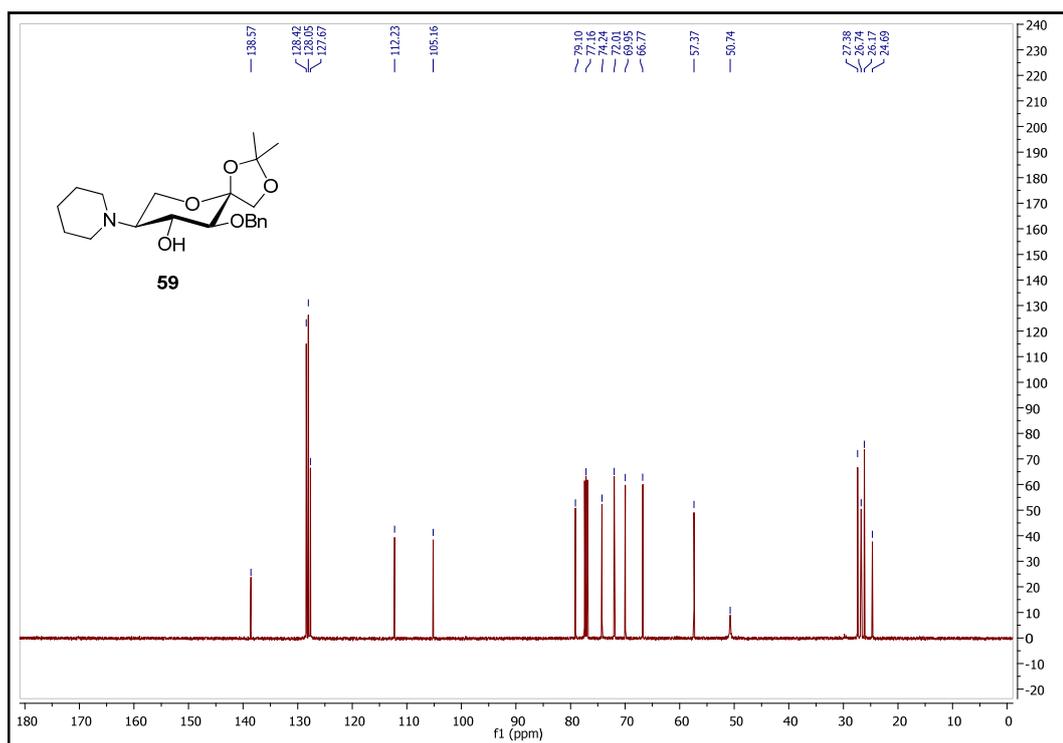
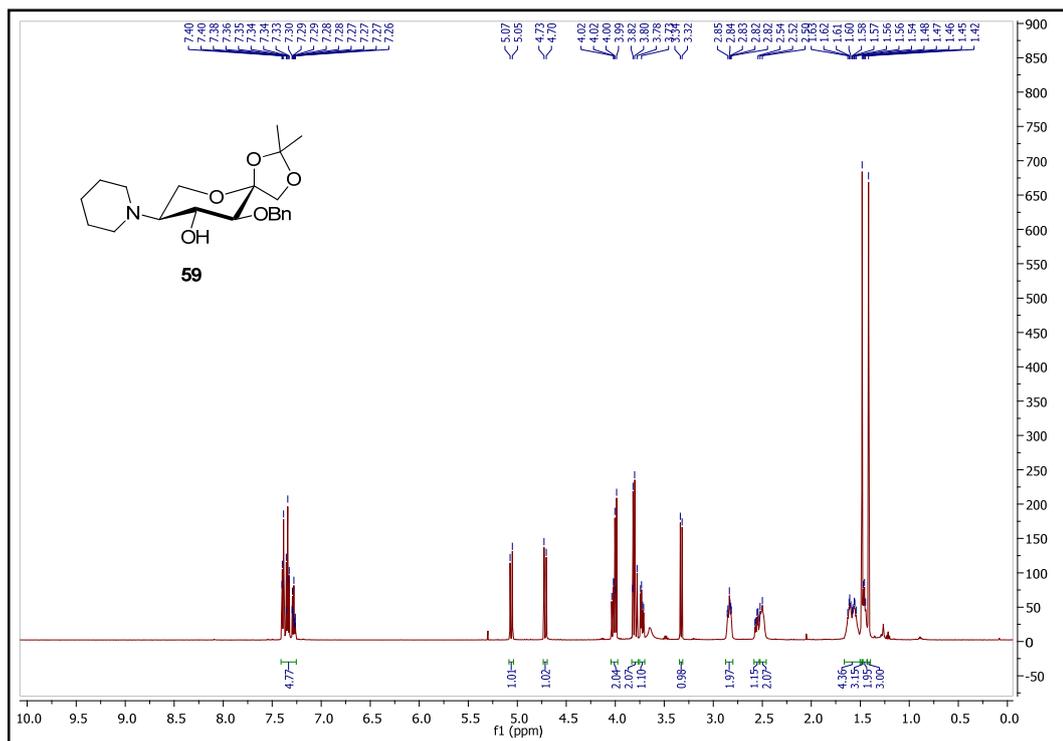


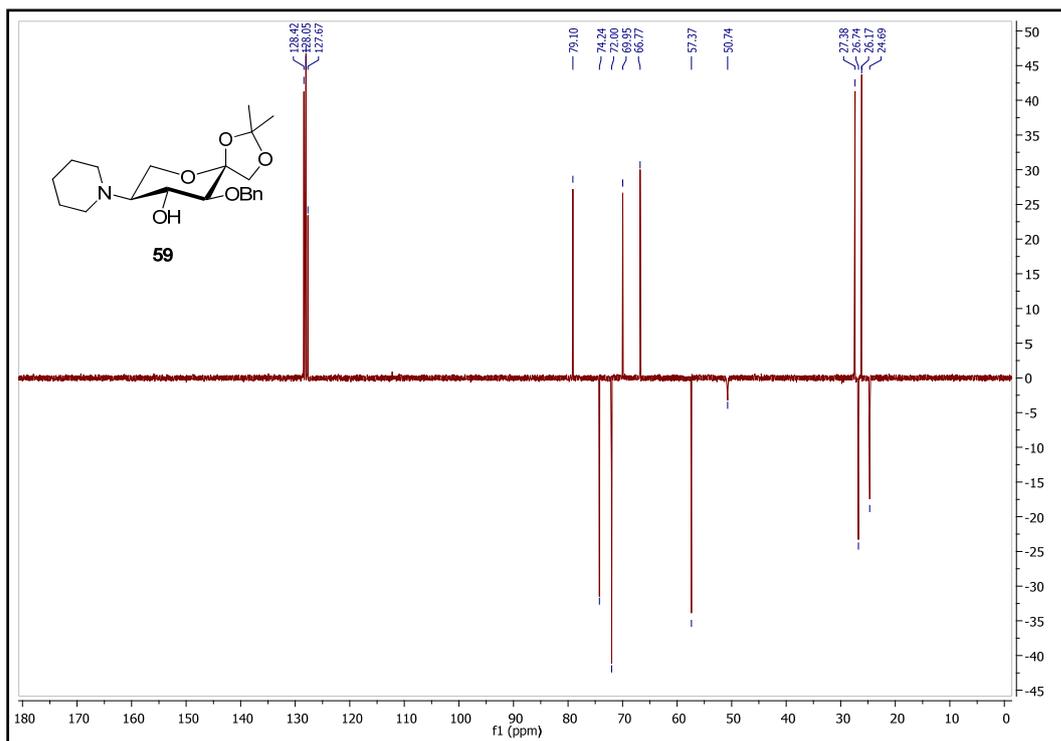
DEPT. 5-Amino-3-O-bencil-5-desoxi-*N,N*-diethyl-1,2-O-isopropilidén- $\alpha$ -L-sorbopiranososa (57)





DEPT. 3-O-Bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-5-(pirrolidin-1-il)- $\alpha$ -L-sorbopiranosa (58)





DEPT. 3-O-Bencil-5-desoxi-1,2-O-isopropilidén-5-(piperidin-1-il)- $\alpha$ -L-sorbopiranosa (59)

## **CAPÍTULO II.**

### ***REDUCCIONES RADICALARIAS MEDIADAS POR TTMSS***



# **1.INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES**



## 1. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

La química de radicales libres juega un papel muy importante en la actualidad en síntesis orgánica, debido sobre todo a su fácil generación bajo condiciones de reacción suaves y a la selectividad que presentan ante distintas transformaciones.

De entre los diferentes tipos de reacciones que involucran radicales libres, las reacciones radicalarias mediadas por hidruros de estaño ocupan una posición destacada en síntesis orgánica. Desoxigenaciones, descarboxilaciones y deshalogenaciones radicalarias así como distintas reducciones y estrategias de ciclación radicalarias mediadas por hidruros de estaño son algunas de las herramientas sintéticas más utilizadas por un químico orgánico.

Sin embargo, a pesar de la elevada utilidad de los hidruros de estaño y las reacciones que éstos promueven, el empleo excesivo de estos reactivos está hoy día desaconsejado. Las principales desventajas de los compuestos de organoestaño son: i) su elevada toxicidad, y por lo tanto inaceptable para aplicaciones farmacéuticas y, ii) la dificultad para su completa eliminación de los productos de reacción que conducen a la contaminación por metales de los productos finales. Es por ello, además de la intención de dirigir la síntesis química hacia procesos cada vez más verdes, que se demanda en mayor medida el desarrollo de nuevas alternativas para las reacciones radicalarias basadas en hidruros de estaño. En este sentido, los silanos orgánicos, tales como tris(trimetil)silil silano (TTMSS), han resultado ser una valiosa alternativa a los hidruros de estaño.

### 1.1. QUÍMICA RADICALARIA MEDIADA POR ORGANOSILANOS

Los primeros intentos para sustituir los hidruros de estaño por trietilsilano fracasaron, debido a la alta energía del enlace Si-H,  $90.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ . Sin embargo, Chatgililoglu y col. demostraron que el reactivo de TTMSS podría ser un sustituto valioso para los reactivos de estaño comúnmente utilizados en procesos radicalarios.<sup>214</sup> La energía de disociación del enlace Si-H en TTMSS de  $79 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  es muy similar a la energía de disociación del enlace Sn-H de  $74$

<sup>214</sup> C. Chatgililoglu, *Organosilanes in Radical Chemistry: Principles, Methods and Applications*, John Wiley & Sons, Chichester, **2004**.

Kcal·mol<sup>-1</sup> en Bu<sub>3</sub>SnH.<sup>215</sup> Además, la fácil purificación de las reacciones y la baja toxicidad de TTMSS hacen de este reactivo una atractiva alternativa al estaño como agente reductor. En este sentido, TTMSS ha resultado ser una fuente de hidruros altamente útil, que puede combinarse con distintos métodos de iniciación radicalaria tales como por ejemplo, AIBN y calor, irradiación UV y mediante dosificación de oxígeno.

TTMSS fue sintetizado por Gilman y col. en 1965 y desde entonces ha estado casi totalmente olvidado durante casi 20 años,<sup>216</sup> hasta que el grupo de Chatgililoglu descubrió que este material podría servir como un agente reductor radicalario.<sup>217</sup>

Desde entonces, distintos grupos de investigación de todo el mundo han puesto de manifiesto el potencial de este reactivo, estimulando así un mayor interés en los organosilanos como reactivos seguros y eficientes para la química radicalaria. De hecho, TTMSS ha encontrado múltiples aplicaciones tanto en síntesis orgánica como en polímeros y en ciencia de materiales.

### 1.1.1. Utilización de TTMSS como agente reductor en reacciones radicalarias.

Muchas de las reacciones radicalarias que tienen lugar bajo condiciones reductoras son procesos en cadena. Este tipo de procesos se lleva a cabo en 3 etapas: *Iniciación, propagación y terminación*.

En el Esquema 1.1,<sup>218</sup> se muestra de manera general, el mecanismo de la reducción de un grupo funcional utilizando TTMSS como agente reductor. La reducción radicalaria, descrita como un proceso en cadena, se inicia generando los radicales (TMS)<sub>3</sub>Si• por algún proceso de iniciación radicalaria, como los mencionados anteriormente (AIBN y calor, irradiación UV o mediante dosificación de oxígeno). Posteriormente, en la etapa de propagación, tiene lugar la eliminación del grupo funcional Z en el sustrato orgánico (RZ) por la acción del radical (TMS)<sub>3</sub>Si• (generado en la etapa de iniciación o en la etapa de

---

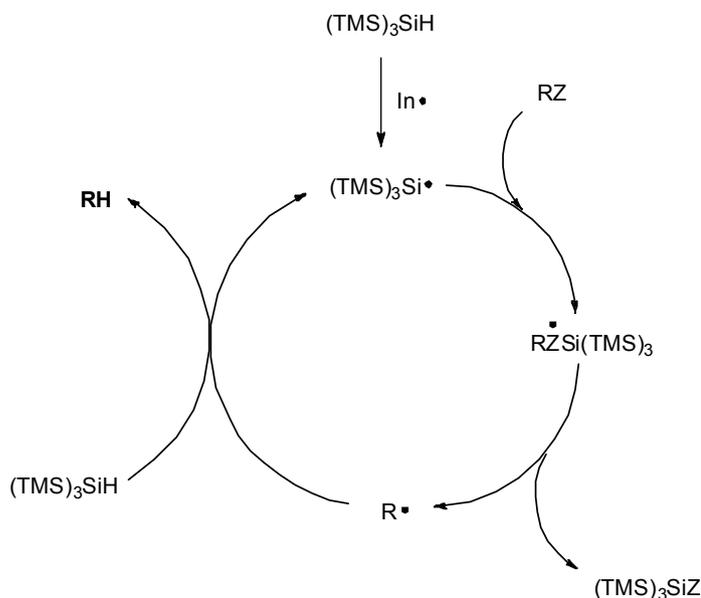
<sup>215</sup> J. M. Kanabus-Kaminska, J. A. Hawari, D. Griller, C. Chatgililoglu, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5267

<sup>216</sup> H. Gilman, W. H. Atwell, P. K. Sen, C. L. Smith, *J. Organomet. Chem.* **1965**, *4*, 163.

<sup>217</sup> a) Ver referencia 215, Pág. 270. b) C. Chatgililoglu, D. Griller, M. Lesage, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 3641.

<sup>218</sup> a) C. Chatgililoglu, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 188. b) C. Chatgililoglu, C. Ferreri, T. Gimisis, *Tris(trimethylsilyl)silane in organic synthesis. In The Chemistry of Organic Silicon Compounds*; (Eds.: Z. Rappoport, Y. Apeloig), John Wiley & Sons, Ltd, **1998**, pp. 1539. c) Ver referencia 214, Pág. 269. d) C. Chatgililoglu, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 2310. e) C. Chatgililoglu, V.I. Timokhin, *Adv. Organomet. Chem.* **2008**, *57*, 117.

propagación) a través de un intermedio o un estado de transición reactivo. Así, se genera un radical  $R^\bullet$  que reacciona con TTMSS (que actúa como fuente de hidruro) y da el producto reducido (RH), junto con nuevos radicales  $(TMS)_3Si^\bullet$  para reiniciar el ciclo. Las reacciones en cadena terminan por reacciones de dismutación o por combinación radical-radical.



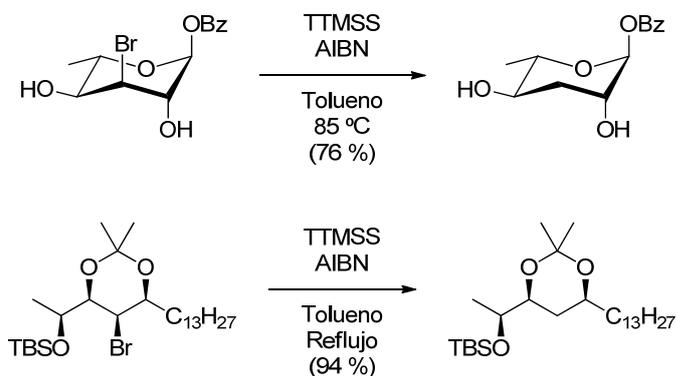
Esquema 1.1. Mecanismo de la reducción de un grupo funcional por TTMSS

Entre los iniciadores térmicos que se pueden utilizar para generar los correspondientes radicales libres, el más popular es el azodiisobutironitrilo (AIBN), con una vida media de 1 hora a  $81^\circ C$ . Aunque, dependiendo de las condiciones de reacción, se pueden utilizar otros azocompuestos. O incluso, para las reacciones que se llevan a cabo en temperaturas más bajas (hasta  $-78^\circ C$ ), el  $Et_3B$  en presencia de cantidades muy pequeñas de oxígeno es un excelente iniciador de radicales.

TTMSS se considera un agente reductor eficaz en la eliminación de diferentes grupos funcionales, como es el caso de la eliminación reductora de grupos calcógenos (SR y SeR) o en deshalogenaciones radicalarias (Cl, Br y I).<sup>5</sup>

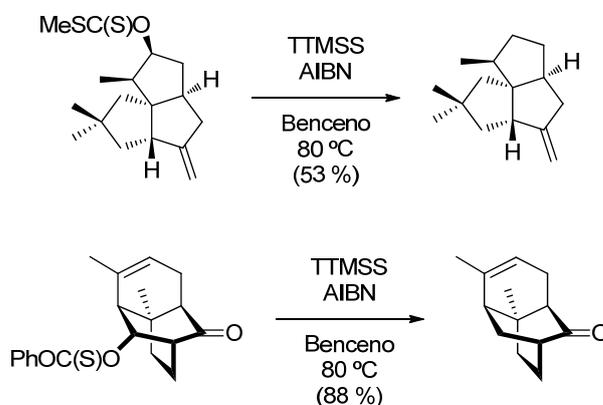
Como ejemplo del uso de TTMSS como agente reductor en deshalogenaciones radicalarias, en el Esquema 1.2 se muestran algunos

ejemplos recientes de desbromación a partir de los correspondientes bromuros.<sup>219</sup>



Esquema 1.2. Desbromación por reacción con TTMSS

Por otro lado, la estrategia para eliminar un grupo hidroxilo consiste en derivatizar dicho grupo a un derivado calcógeno (SR) de tipo tiocarbonilo (por ejemplo, *O*-ariltiocarbonato, *O*-tioxocarbamato, tiocarbonilo imidazol o xantato)<sup>5,220</sup> y llevar a cabo la correspondiente eliminación reductora. En el Esquema 1.3 se muestran dos ejemplos de eliminación de un grupo hidroxilo a través de un tiocarbonil derivado de alcoholes secundarios por reacción con TTMSS.<sup>221</sup>



Esquema 1.3. Eliminación de grupos hidroxilo a través de derivados de tiocarbonilo por reacción con TTMSS

Chatgililoglu y col. comprobaron la utilidad de TTMSS en la reducción de nitroxidos a aminas secundarias<sup>222</sup> y de los sulfuros de fosfina<sup>10a</sup> a fosfinas. Posteriormente Oshima y col. en 2010 mostraron la capacidad de TTMSS para

<sup>219</sup> a) M. Shan, Y. Xing, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 5961. b) J. Esteve, A. Lorente, P. Romea, F. Urpí, C. Ríos-Luci, J. M. Padrón, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 960. c) G.R. Krow, R. Edupuganti, D. Gandla, F. Yu, M. Sender, P.E. Sonnet, M.J. Zdilla, C. DeBrosse, K.C. Cannon, C.W. Ross, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 3626.

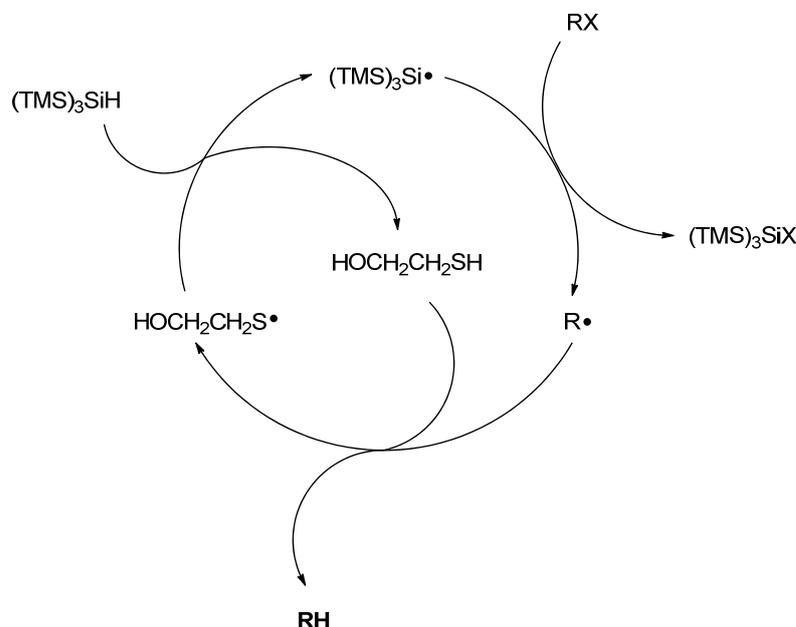
<sup>220</sup> C. Chatgililoglu, C. Ferreri, *Res. Chem. Intermed.* **1993**, *19*, 755.

<sup>221</sup> a) P. Kraft, C. Weymuth, C. Nussbaumer, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1403. b) S. G. Sethofer, S.T. Staben, O.Y. Hung, F.D. Toste, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 4315.

<sup>222</sup> M. Lucarini, E. Marchesi, G.F. Pedulli, C. Chatgililoglu, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1687.

reducir los sulfuros de fosfina y los seleniuros de fosfina para dar las correspondientes fosfinas<sup>223</sup>.

Asimismo, la eliminación de grupos funcionales se puede llevar a cabo utilizando TTMSS en combinación con tioles, dando lugar a un sistema reductor de tipo TTMSS/tiol<sup>224</sup> en analogía con la catálisis de polaridad inversa en la reducción radicalaria en cadena introducida por Roberts y col.<sup>225</sup> En el mecanismo que se muestra en el Esquema 1.4 se describen las etapas de propagación con el sistema reductor TTMSS/2-mercaptoetanol. El papel del tío es el de actuar como donante de hidrógeno y luego ser regenerado por reacción de un radical tío con silano, modulando la capacidad para donar hidrógeno por el sistema y permitir la reacción rápida de los radicales de carbonos con los tioles utilizados.



Esquema 1.4. Eliminación del grupo X usando el sistema reductor TTMSS/HOCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>SH

Adicionalmente, algunas de las características físicas y químicas de TTMSS como son su insolubilidad en agua y su inercia frente al agua a 100 °C durante varias horas, han motivado el interés para utilizarlo en reacciones radicalarias acuosas.<sup>226</sup> De hecho, se pueden reducir sustratos insolubles en agua, en suspensión con TTMSS y utilizando como iniciador de radicales ACCN

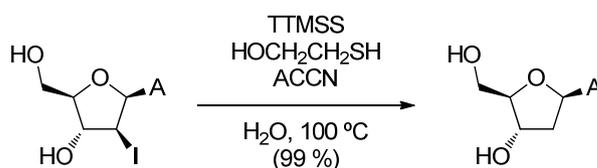
<sup>223</sup> a) R. Romeo, L.A. Wozniak, C. Chatgililoglu, *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 9899. b) A. Kondoh, H. Yorimitsu, K. Oshima, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1476.

<sup>224</sup> C. Chatgililoglu, *Helv. Chim. Acta* **2006**, 89, 2387.

<sup>225</sup> "La Catálisis de Polaridad Inversa (Polarity-Reversal Catalysis o PRC) consiste en reemplazar la etapa de abstracción de hidrógeno, en un proceso de dos etapas en el que los radicales y los sustratos tienen polaridad similar." B.P. Roberts, *Chem. Soc. Rev.* **1999**, 28, 25.

<sup>226</sup> a) A. Postigo, S. Kopsov, C. Ferreri, C. Chatgililoglu, *Org. Lett.* **2007**, 9, 5159. b) A. Postigo, S. Kopsov, S.S. Zlotsky, C. Ferreri, C. Chatgililoglu, *Organometallics* **2009**, 28, 3282.

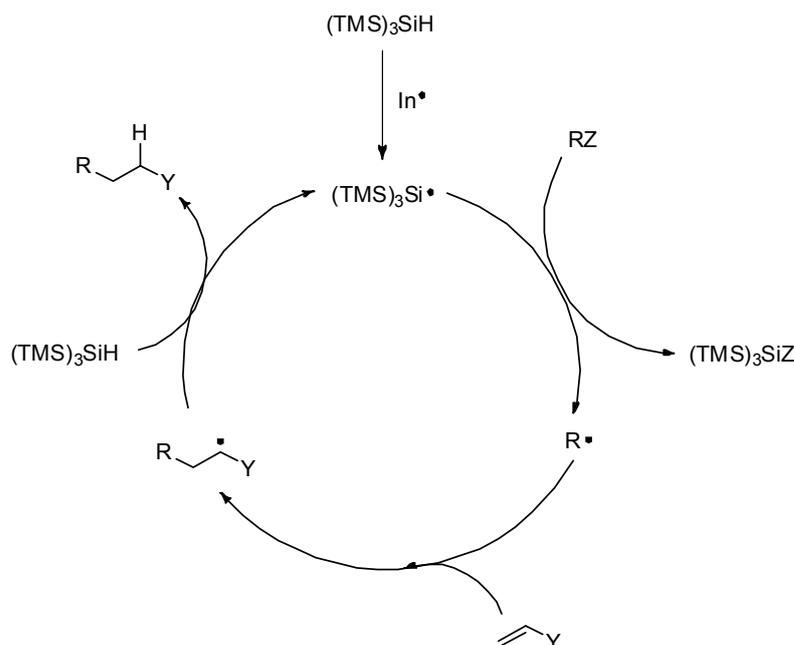
(1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo)), en medio acuoso a 100 °C bajo agitación vigorosa. Sin embargo, este procedimiento no funciona con sustratos solubles en agua, aunque si se añade una cantidad catalítica de 2-mercaptoetanol junto a TTMSS, éste se convierte en un sistema muy eficiente para la reducción de diferentes organohaluros en medio acuoso. En el Esquema 1.5, se muestra la deshalogenación de nucleósidos solubles en agua utilizando este sistema.



Esquema 1.5. Deshalogenación de un nucleósido soluble en agua.

### 1.1.2. Utilización de TTMSS como mediador en reacciones radicalarias consecutivas.

Se puede diseñar el carbono radicalario, resultante de la eliminación de un átomo o grupo funcional (Esquema 1.1) o por la adición a un enlace insaturado (Esquema 1.6), de manera que pueda someterse a una serie de reacciones consecutivas antes de la transferencia del átomo de hidrógeno en las reducciones radicalarias. La etapa clave implica la adición intra o intermolecular del carbono radicalario a un carbono insaturado aceptor de radicales. En el Esquema 1.6 se muestra el mecanismo general para la alquilación reductiva de alquenos por TTMSS. Se requiere un radical reactivo, capaz de abstraer rápidamente el grupo Z del sustrato de partida, pero no lo suficientemente rápido como para reducir el radical correspondiente R• antes de su adición a los enlaces múltiples.



Esquema 1.6

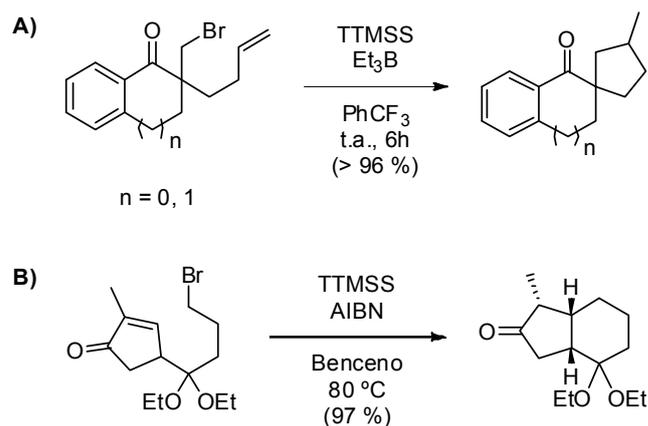
Se ha utilizado TTMS como mediador en reacciones consecutivas obteniendo muy buenos resultados. Un ejemplo interesante de la aplicación de TTMS en reacciones radicalarias consecutivas, lo describieron Nicolaou y col. utilizando la metodología basada en química radicalaria para la síntesis de azadiractina compuesto tetranortriterpenoide que tiene actividad como inhibidor de la alimentación en insectos.<sup>227</sup>

El esquema 1.7 muestra la síntesis de carbociclos mediante reacciones intramoleculares radicalarias. Se observa la formación de anillos de 5 miembros con excelentes rendimientos (Esquema 1.7.A),<sup>228</sup> además de una ciclación radicalaria de 6 átomos, produciendo el diastereocontrol completo de tres estereocentros contiguos (Esquema 1.7.B),<sup>229</sup> a partir de los correspondientes compuestos bromados.

<sup>227</sup> a) K.C. Nicolaou, P.K. Sasmal, A.J. Roecker, X.-W. Sun, S. Mandal, A. Converso, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3443. b) K.C. Nicolaou, P.K. Sasmal, T.V. Koftis, A. Converso, E. Loizidou, F. Kaiser, A.J. Roecker, C.C. Dellios, X.-W. Sun, G. Petrovic, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3447.

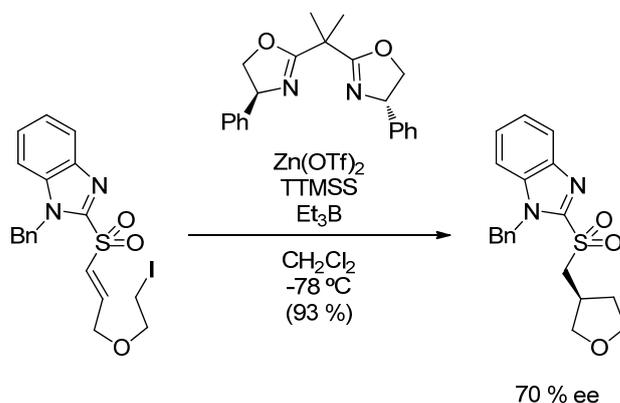
<sup>228</sup> E. Hasegawa, Y. Ogawa, K. Kakinuma, H. Tsuchida, E. Tosaka, S. Takizawa, H. Muraoka, T. Saikawa, *Tetrahedron* **2008**, *64*, 7724.

<sup>229</sup> N. Maulide, I.E. Markó, *Chem. Commun.* **2006**, 1200.



Esquema 1.7. Formación de carbociclos usando TTMSS

En los siguientes esquemas se muestran algunos de los trabajos recientes en el área de las reacciones radicalarias intramoleculares, entre las que se encuentran la síntesis de heterociclos que contienen oxígeno (Esquema 1.8) y nitrógeno (Esquema 1.9). Se han realizado ciclaciones radicalarias enantioselectivas usando ácidos de Lewis quirales junto con TTMSS como agente reductor. Un ejemplo interesante es el descrito por Toru y col. en 2004, en el que mediante la coordinación selectiva de uno de los átomos del oxígeno del sulfonilo enantiotópico en el derivado de iodo utilizando Zn(OTf)<sub>2</sub>/bis(oxazolona)-Ph (Esquema 1.8),<sup>230</sup> consiguieron realizar la ciclación intramolecular enantioselectiva con un 70 % de ee.

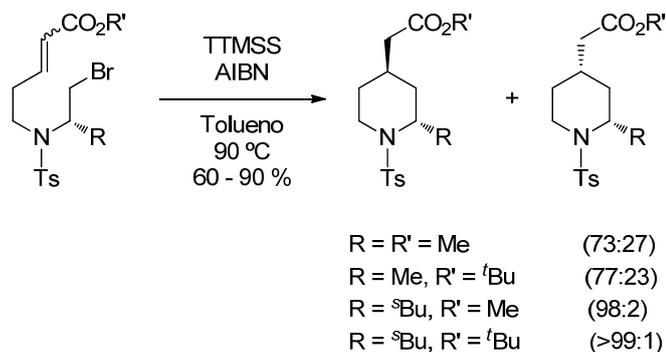


Esquema 1.8. Ciclación radicalaria enantioselectiva

Snaith y col. en 2006 llevaron a cabo un procedimiento radicalario diastereoselectivo para la síntesis de piperidinas 2,4-disustituidas con buenos rendimientos (60-90%) mediante ciclación de 6-aza-8-bromooct-2-enoatos con diferentes sustituyentes en C-7, utilizando TTMSS como agente reductor

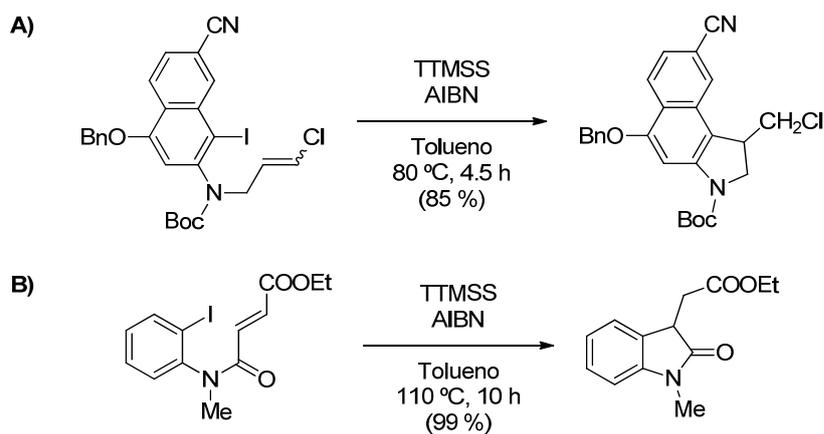
<sup>230</sup> H. Sugimoto, M. Kobayashi, S. Nakamura, T. Toru, *Tetrahedron Lett.* **2004**, 45, 4213.

(Esquema 1.9).<sup>231</sup> A continuación, se muestran cuatro ejemplos, donde las relaciones de diastereoisómeros *trans/cis* se obtienen desde 73:27 para R = R' = Me (rendimiento del 90%) hasta >99:1 para R = <sup>s</sup>Bu y R' = <sup>t</sup>Bu (60 % rendimiento). Aunque la voluminosidad del éster no parecen tener un efecto significativo sobre la estereoselectividad, la voluminosidad del sustituyente en posición 2 favorece el producto *trans*.



Esquema 1.9. Ciclación radicalaria diastereoselectiva

También se ha utilizado con éxito TTMS para llevar a cabo ciclaciones radicalarias intramoleculares en arilos. Algunos ejemplos se muestran en el Esquema 1.10, la ciclación radicalaria de los derivados iodados mediadas por TTMS bajo condiciones de reacción estándar a 80 °C (Esquema 1.10.A)<sup>232</sup> y a reflujo (Esquema 1.10.B)<sup>233</sup> proporcionaron los correspondientes productos ciclados con elevados rendimientos.



Esquema 1.10.

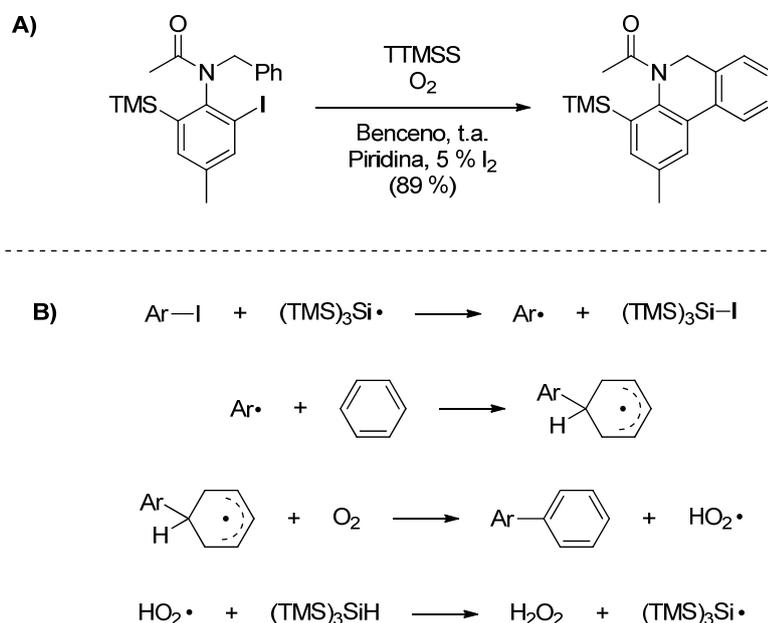
Por otro lado, la ciclación radicalaria del derivado de arilo iodado que se muestra en el Esquema 1.11, mediada por TTMS se ve facilitada por una

<sup>231</sup> L.A. Gandon, A.G. Russell, T. Guveli, A.E. Brodewolf, B.M. Kariuki, N. Spencer, J.S. Snaith, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 5198.

<sup>232</sup> L. F. Tietze, F. Behrendt, F. Major, B. Krewer, J.M. von Hof *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 6909.

<sup>233</sup> M. Pudlo, S. Gérard, C. Mirand, J. Sapi, *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 1066.

rearomatization oxidativa con el oxígeno.<sup>234</sup> Particularmente, en este caso, la utilización de AIBN como iniciador de radicales no es necesaria para el desarrollo de la reacción, ya que parece ser que el O<sub>2</sub> cumple esta función.



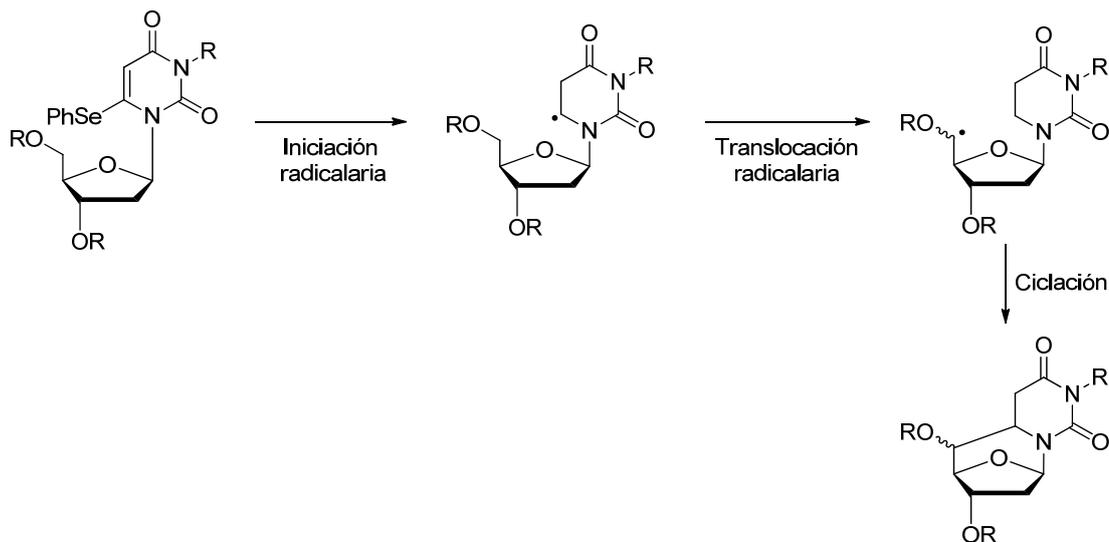
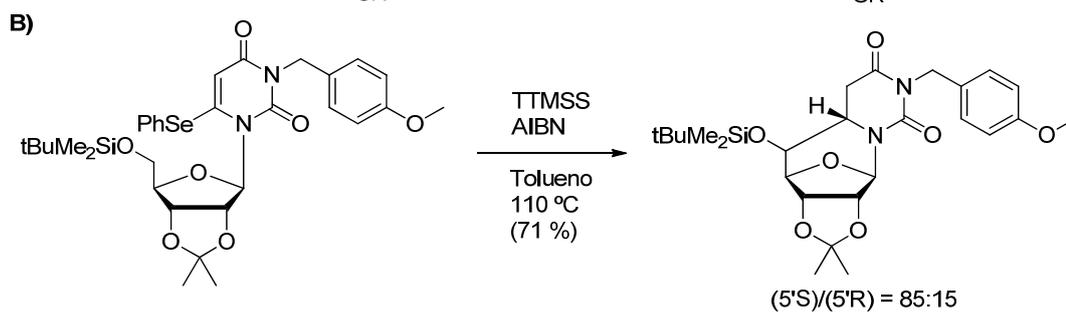
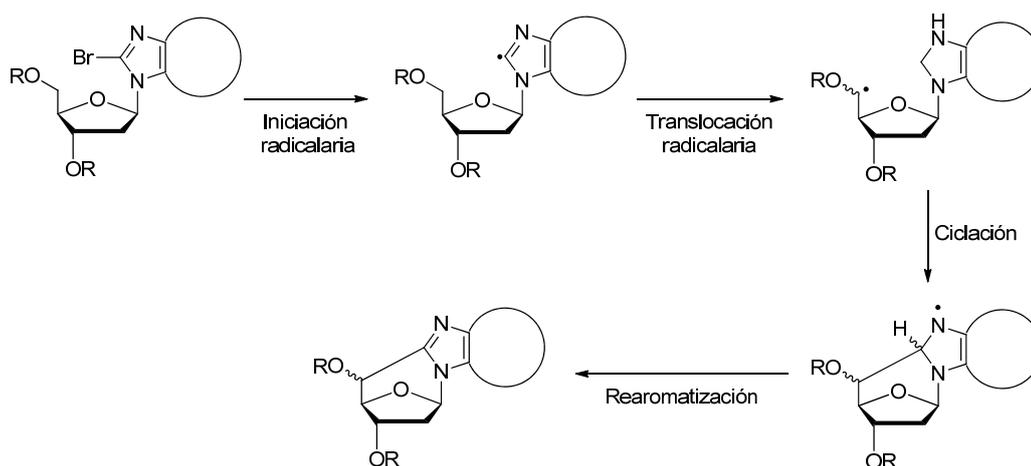
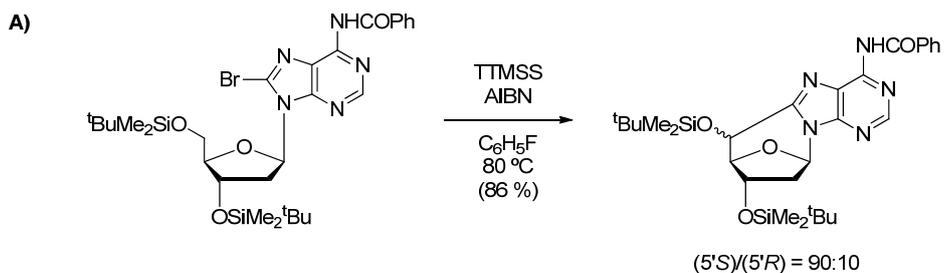
Esquema 1.11. Ciclación radicalaria de un derivado de arilo iodado (A) y mecanismo postulado para la sustitución homolítica aromática mediada por TTMSS/O<sub>2</sub> (B).

Por otro lado, se ha utilizado TTMSS como mediador en reacciones radicalarias de tipo *tándem* o *en cascada*. Este tipo de reacciones se caracterizan por formar y romper varios enlaces en una sola etapa. Por ejemplo, por la combinación de las etapas de translocación/ciclación radicalaria, Montevecchi y col. en 2006 sintetizaron nucleósidos de 5',8-ciclopurina sustituidos, y posteriormente, Takahata y col. en 2007 llevaron a cabo la síntesis de 5',6-ciclopirimidina sustituidos (Esquema 1.12).<sup>235</sup> El tratamiento del 8-bromoderivado (Esquema 1.12-A) o del 6-fenilseleno derivado (Esquema 1.12-B) con TTMSS y AIBN en benceno a 80 °C durante 4 h dio lugar a los correspondientes nucleósidos cíclicos. El radical generado inicialmente en el resto de la base por la abstracción de Br o PhSe produce la translocación del radical a la posición C-5' del azúcar por transferencia de átomos de hidrógeno, seguido de la ciclación en el resto de la base. La rearomatización o la abstracción de hidrógeno completan el ciclo dando lugar los nucleósidos cíclicos con buenos rendimientos y relación de diastereoisómeros en favor del isómero 5'S.<sup>236</sup>

<sup>234</sup> DP. Curran, A.I. Keller, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13706.

<sup>235</sup> a) M.L. Navacchia, C. Chatgililoglu, P.M. Montevecchi, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 4445. b) Y. Yoshimura, Y. Yamazaki, K. Wachi, S. Satoh, H. Takahata, *Synlett*, **2007**, 111.

<sup>236</sup> C. Chatgililoglu, C. Ferreri, M.A. Terzidis, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 1368.



Esquema 1.12

## 1.2. QUÍMICA RADICALARIA MEDIADA POR CATÁLISIS FOTOREDOX

La activación catalítica de moléculas orgánicas mediante catálisis fotoredox con luz visible se basa en la capacidad de los complejos metálicos y/o colorantes orgánicos, mediante sobrefotoexcitación con luz visible, para participar en procesos de transferencia de un electrón (SET) a sustratos orgánicos.

El uso de la luz visible en catálisis fotoredox para iniciar transformaciones orgánicas ha suscitado interés desde finales de la década de 1970.<sup>237</sup> Sin embargo, ha sido en los últimos años cuando se han hecho más avances en este área. Debido a su abundancia natural, facilidad de uso, y su potencial en multitud de aplicaciones, el uso de luz visible en catálisis fotoredox está emergiendo como una valiosa herramienta en la química orgánica sintética.

Muchos de los fotocatalizadores de luz visible más comúnmente empleados son complejos de polipiridil de rutenio e iridio. En la Figura 1.1 se muestra un ejemplo de fotocatalizador muy versátil, el complejo tris-(2,2'-bipiridina) de rutenio (II), ó  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ .

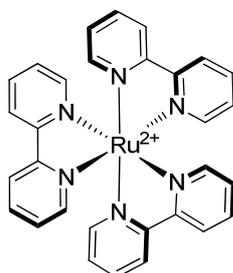


Figura 1.1. Complejo Tris-(2,2'-bipiridina) de rutenio (II)

Al absorber luz en la región visible del espectro electromagnético, estos complejos originan un estado fotoexcitado estable con un tiempo de vida de larga duración.<sup>238</sup> Este tiempo de vida es tan largo (1100 ns para  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$ ) que

<sup>237</sup> a) C. Pac, M. Ihama, M. Yasuda, Y. Miyauchi, H. Sakurai, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 6495. b) O. Ishitani, C. Pac, H. Sakurai, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2941. c) C. Pac, Y. Miyauchi, O. Ishitani, M. Ihama, M. Yasuda, H. Sakurai, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 26. d) D. Mandler, I. Willner, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5352. e) O. Ishitani, S. Yanagida, S. Takamuku, C. Pac, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 2790. f) J. M. Zen, S. L. Liou, A. S. Kumar, M. S. Hsia, *Angew. Chem.* **2003**, *115*, 597. g) J. M. Zen, S. L. Liou, A. S. Kumar, M. S. Hsia, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 577. h) T. Hirao, J. Shiori, N. Okahata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 1763. i) J. R. Herance, B. Ferrer, J. L. Bourdelande, J. Marquet, H. García, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 3890. j) M. Osawa, H. Nagai, M. Akita, *Dalton Trans.* **2007**, 827.

<sup>238</sup> a) K. Kalyanasundaram, *Coord. Chem. Rev.* **1982**, *46*, 159. b) Juris, A.; Balzani, V.; Barigelletti, F.; Campagna, S.; Belser, P.; von Zelewsky, A. *Coord. Chem. Rev.* **1988**, *84*, 85.

las especies excitadas pueden participar en reacciones de transferencia electrónica bimoleculares en competencia con las etapas de desactivación.<sup>239</sup>

Algunos ejemplos en los que este tipo de fotocalizadores han tenido aplicación práctica serían la división de agua en hidrógeno y oxígeno,<sup>240</sup> la reducción de dióxido de carbono en metano<sup>241</sup>, como componentes de células solares sensibilizadas por colorantes<sup>242</sup> y diodos orgánicos emisores de luz<sup>243</sup> o incluso, en terapia fotodinámica.<sup>244</sup>

La catálisis fotoredox se puede utilizar para llevar a cabo reacciones que no son posibles por los protocolos previamente establecidos. Un ejemplo interesante son las reacciones redox neutras, en las que oxidantes y reductores se pueden generar transitoriamente en el mismo reactor. Los métodos fotoredox pueden llevar a cabo reacciones que requieran tanto donación como aceptación de electrones en los diferentes puntos del mecanismo de reacción. Esta metodología difiere del método clásico, en el se requieren cantidades estequiométricas de oxidantes y reductores químicos, que a menudo son incompatibles entre sí, así como de los métodos electroquímicos que no son susceptibles de transformaciones redox neutras. No obstante, los intermedios radicalarios que se obtienen por los métodos de transferencia de electrones suelen tener reactividades diferentes de sus estados electrónicos fundamental o excitados.<sup>245</sup>

### 1.2.1. Deshalogenación reductora radicalaria

En comparación con los métodos convencionales basados en química radicalaria, las reacciones de deshalogenación mediadas por luz visible, no sólo proporcionan los productos deseados en excelentes rendimientos en condiciones de reacción suaves, sino que también exhiben mejor quimioselectividad y una excelente tolerancia hacia diferentes grupos funcionales.

<sup>239</sup> Juris, A.; Balzani, V.; Belser, P.; von Zelewsky, A. *Helv. Chim. Acta*, **1981**, *64*, 2175.

<sup>240</sup> a) M. Grätzel, *Acc. Chem. Res.* **1981**, *14*, 376. b) T. Meyer, *J. Acc. Chem. Res.* **1989**, *22*, 163.

<sup>241</sup> H. Takeda, O. Ishitani, *Coord. Chem. Rev.* **2010**, *254*, 346.

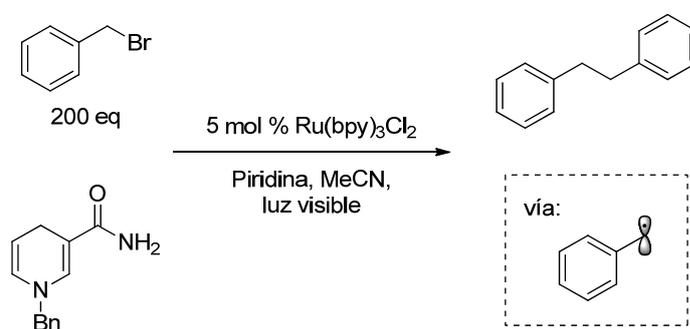
<sup>242</sup> K. Kalyanasundaram, M. Grätzel, *Coord. Chem. Rev.* **1998**, *77*, 347.

<sup>243</sup> a) M.S. Lowry, S. Bernhard, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 7970. b) C. Ulbricht, B. Beyer, C. Friebe, A. Winter, U.S. Schubert, *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 4418.

<sup>244</sup> B.S. Howerton, D.K. Heidary, E.C. Glazer, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 8324.

<sup>245</sup> M.A. Ischay, T.P. Yoon, *Eur. J. Org. Chem.* **2012**, *2012*, 3359.

En 1984 Tanaka y col. emplearon  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  como catalizador para la reducción de bromuro de bencilo.<sup>246</sup> Sin embargo, en lugar de reducir bromuro de bencilo a tolueno, obtuvieron el producto dimerizado 1,2-difeniletano (Esquema 1.13). La reducción de bromuro de bencilo induce la fragmentación para dar un radical bencilo. Tanaka y col. sugirieron que el producto dimerizado 1,2-difeniletano puede estar formado por la dimerización del radical bencilo (mediante una dimerización radical-radical), o por una segunda reducción del radical bencilo obteniéndose el carbanión de bencilo, que podría reaccionar con bromuro de bencilo a través de un mecanismo nucleófilo  $\text{S}_{\text{N}}2$  para dar 1,2-difeniletano.



Esquema 1.13. Dimerización reductora de bromuro de bencilo

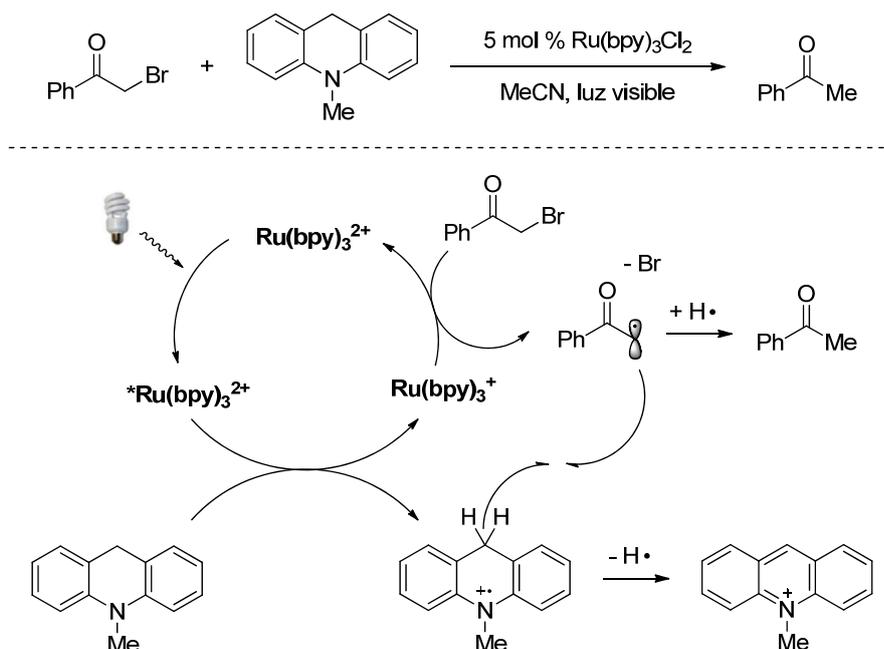
Posteriormente, Kern y Sauvage demostraron que los productos de dibencilo también se pueden obtener por reducción de un solo electrón de un bromuro de bencilo por un fotocatalizador de cobre.<sup>247</sup>

Fukuzimi y col. en 1990 describieron la reducción de bromuros de fenacilo utilizando 9,10-dihidro-10-metilacridina como reductor estequiométrico,  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  como fotocatalizador y luz visible.<sup>248</sup> El bromuro de fenacilo es reducido por dos electrones para dar acetofenona, y la dihidroacridina es oxidada por dos electrones obteniéndose acridinio como subproducto (Esquema 1.14)

<sup>246</sup> K. Hironaka, S. Fukuzumi, T. Tanaka, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*, **1984**, 1705.

<sup>247</sup> J.-M. Kern, J.-P. Sauvage, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 546.

<sup>248</sup> S. Fukuzumi, S. Mochizuki, T. Tanaka, *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 722.



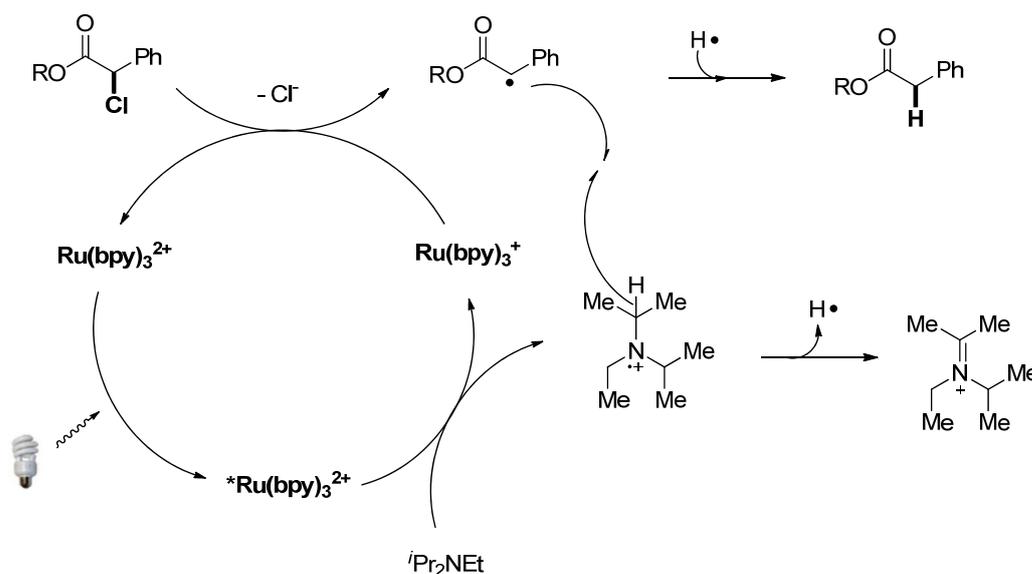
Esquema 1.14. Deshalogenación reductora de bromuro de fenilacilo

El complejo Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> absorbe luz de la región visible del espectro electromagnético generándose un estado fotoexcitado estable \*Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>. La reacción se inicia por transferencia de un electrón de 9,10-dihidro-10-metilacridina a \*Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> para dar el radical catiónico y la especie reducida Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>+</sup>. Este intermedio de Ru (I), Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>+</sup>, puede entonces reducir el bromuro de fenacilo, devolviendo el catalizador a su estado de oxidación Ru (II) Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>. Al someterse a la reducción de un electrón, los α-bromocarbonilos, al sufrir mesolisis, la fragmentación de un anión radical da lugar a un anión (bromuro) y un radical α-carbonilo. El radical de fenacilo debe entonces aceptar un electrón y un protón, para dar el producto deshalogenado, acetofenona. Esta conversión puede ocurrir en una etapa a través de la abstracción de un átomo de hidrógeno del radical catiónico (como se muestra en el Esquema 1.14).

La dihidroacridina desactiva la emisión del fotocatalizador, mientras que el bromuro de fenacilo no, proporcionando así soporte para el ciclo catalítico descrito. Además, al añadir ácido perclórico se mejora la eficiencia de la reacción de desbromación. Los estudios de desactivación indicaron que la adición de ácido permite la reducción de bromuro de fenacilo por \*Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup>, lo que sugiere que en estas condiciones la reacción también se puede llevar a cabo a través de un ciclo de desactivación oxidativo que implica la transferencia de electrones acoplados a la liberación de protones. La capacidad de cambiar la naturaleza

fotocatalítica del ciclo, mediante cambios sencillos en las condiciones y reactivos, es una característica común de la catálisis fotoredox.

Stephenson y col. desarrollaron un protocolo fotoredox general de deshalogenación reductora.<sup>249</sup> Utilizaron la amina terciaria básica de Hünig (*i*-Pr<sub>2</sub>NEt) como reductor estequiométrico junto con ácido fórmico o un éster de Hantzsch. La oxidación de un electrón de la amina por <sup>\*</sup>Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> genera el radical catiónico de aminio y Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>+</sup>. Esta especie oxidada de Ru (I) puede reducir un α-cloroéster al radical α-carbonilo correspondiente (Esquema 1.15).



2.5 mol % Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub>, *i*-Pr<sub>2</sub>NEt, HCO<sub>2</sub>H ó éster de Hantzsch, DMF, luz visible

Esquema 1.15. Deshalogenación fotoredox reductora de Stephenson

Sin embargo, estos protocolos de deshalogenación que emplean Ru(bpy)<sub>3</sub><sup>2+</sup> tienen una limitación significativa, es necesario utilizar haluros activados (bencílicos o α-carbonilos).

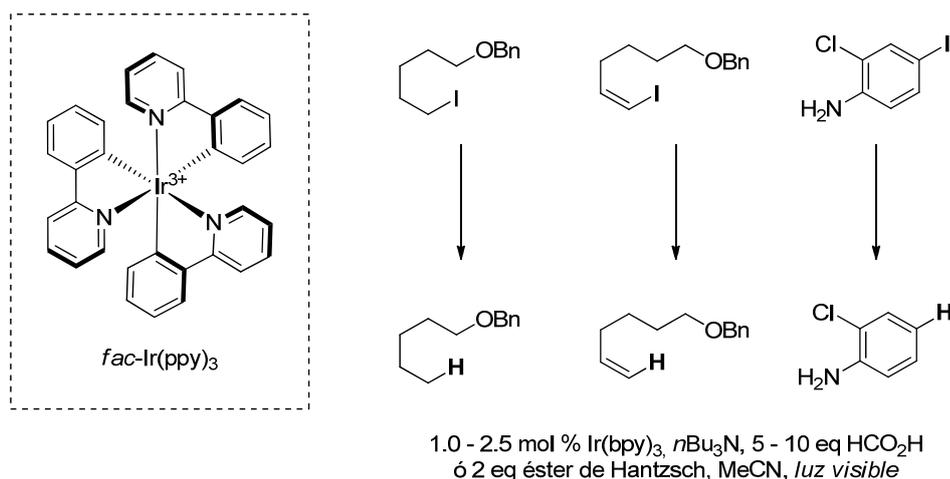
Posteriormente, Stephenson y col. dieron a conocer la deshalogenación reductora de yoduros de alquilo, alquenilo y arilo, usando el fotocatalizador de iridio *fac*-Ir(ppy)<sub>3</sub> (ppy = 2-fenilpiridina).<sup>250</sup> Ir(ppy)<sub>3</sub> es lo suficientemente fuerte como donador de electrones (debido a sus tres ligandos de 2-fenilpiridina ciclometalados<sup>251</sup>) como para reducir yoduros de alquilo directamente desde su estado fotoexcitado. Los yoduro de alquilo, alquenilo o arilo pueden someterse a deshalogenación reductora utilizando el sistema reductor compuesto por

<sup>249</sup> J.M.R. Narayanam, J.W. Tucker, C.R.J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8756.

<sup>250</sup> J.D. Nguyen, E.M. D'Amato, J.M.R. Narayanam, C.R.J. Stephenson, *Nature Chem.* **2012**, *4*, 854.

<sup>251</sup> L. Flamigni, A. Barbieri, C. Sabatini, B. Ventura, F. Barigelletti, *Top. Curr. Chem.* **2007**, *281*, 143.

tributilamina y, o bien, éster de Hantzsch o ácido fórmico (Esquema 1.16). Los reductores estequiométricos tienen dos funciones, i) completan el ciclo fotocatalítico, y ii) actúan como una fuente de átomos de hidrógeno para los radicales alquilo, alqueno y arilo generados después de la reducción y de la mesolisis de los yoduros de partida. En estas condiciones se permite la deshalogenación selectiva de yoduros de arilo en presencia de bromuros y cloruros de arilo.<sup>252</sup>



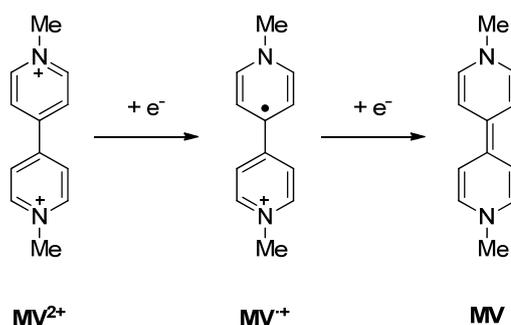
Esquema 1.16. Deshalogenación reductora de yoduros de alquilo, alqueno y arilo

Por otro lado, Willner y col. llevaron a cabo la reducción de dibromuros vecinales en un sistema bifásico mediante la fusión de la catálisis fotoredox con un catalizador de viológeno.<sup>253</sup> Los viológenos (sales de 4,4'-bipiridinio) son receptores y transportadores de radicales. El viológeno de dimetilo (especie prototípica de *N,N'*-dimetil-4,4'-bipiridinio, MV<sup>2+</sup>), se somete a la reducción de un electrón para dar el catión radical viológeno de metilo (MV<sup>•+</sup>) (Esquema 1.17).<sup>254</sup> Esta especie puede reducirse dando lugar a dihidrobipiridil (MV). El viológeno se utiliza como mediador en las reacciones de transferencia de electrones, debido a su capacidad para aceptar y donar electrones.

<sup>252</sup> J. D. Nguyen, B. Reiß, C. Dai, C. R. J. Stephenson, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 4352.

<sup>253</sup> a) Z. Goren, I. Willner, *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, 105, 7764. b) R. Maidan, Z. Goren, J.Y. Becker, I. Willner, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 6217. c) I. Willner, Z. Goren, D. Mandler, R. Maidan, Y. Degani, *J. Photochem.* **1985**, 28, 215.

<sup>254</sup> T.M. Bockman, J.K. Kochi, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 4127.

Esquema 1.17. Química redox de dimetil viológeno ( $\text{MV}^{2+}$ )

En el sistema catalítico desarrollado Willner y col., el fotocatalizador de  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  se localiza en la fase acuosa, los componentes orgánicos se localizan en la fase orgánica (acetato de etilo), y un viológeno sirve como un relé de electrones, para transportar de forma efectiva electrones entre las dos fases.

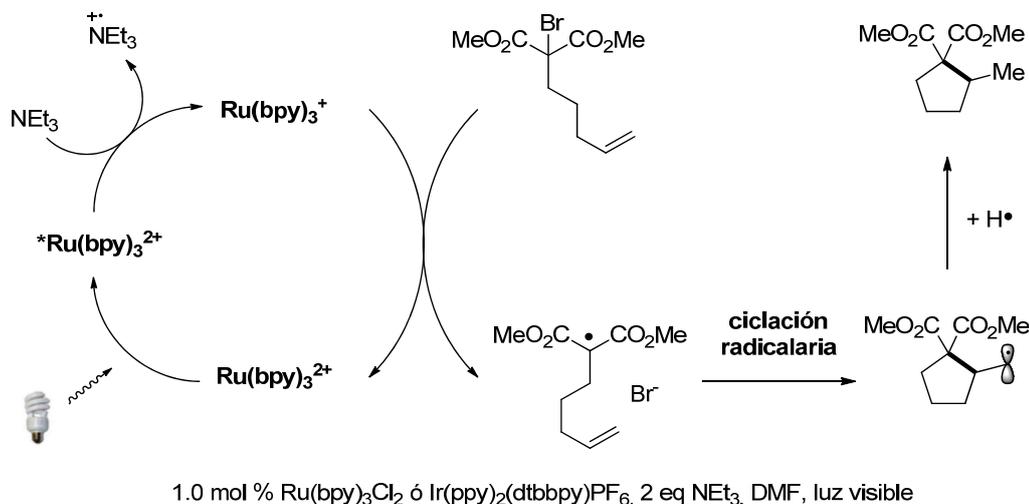
Un posible inconveniente de estas reacciones de reducción mediadas por catálisis fotoredox, es la necesidad utilizar cantidades estequiométricas de reductor, que puede ser prohibitivo si el reductor es muy caro.

### 1.2.2. Ciclaciones radicalarias

La catálisis fotoredox resulta muy útil por permitir manipulaciones de grupos funcionales sencillos. Además, es posible la formación de moléculas de mayor complejidad cuando los radicales generados involucran a otros grupos funcionales. Esta utilidad fue aprovechada Stephenson y col. en 2010 para llevar cabo reacciones reductoras de ciclación radicalaria.<sup>255</sup> La reducción de la especie activada  $^*\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  por una amina terciaria genera el reductor de  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^+$ , capaz de reducir haluros de alquilo a los correspondientes radicales alquilo (Esquema 1.18). Si este radical está unido a un alqueno o alquino, el radical alquilo puede adicionarse al sistema  $\pi$ , dando lugar al correspondiente aducto ciclado. Mediante la captura de un átomo de hidrógeno, probablemente desde el catión radical amina, se obtiene el correspondiente producto ciclado. Empleando  $\text{Ru}(\text{bpy})_3^{2+}$  o el fotocatalizador más reductor de  $\text{Ir}(\text{ppy})_2(\text{dtbbpy})^+$  (ppy = 2-fenilpiridina, dtbbpy = 4,4-di-*terc*-butil-2,2'-bipiridina), una amplia variedad de

<sup>255</sup> J.W. Tucker, J.D. Nguyen, J.M.R. Narayanam, S.W. Krabbe, C.R.J. Stephenson, *Chem. Commun.* **2010**, 46, 4985.

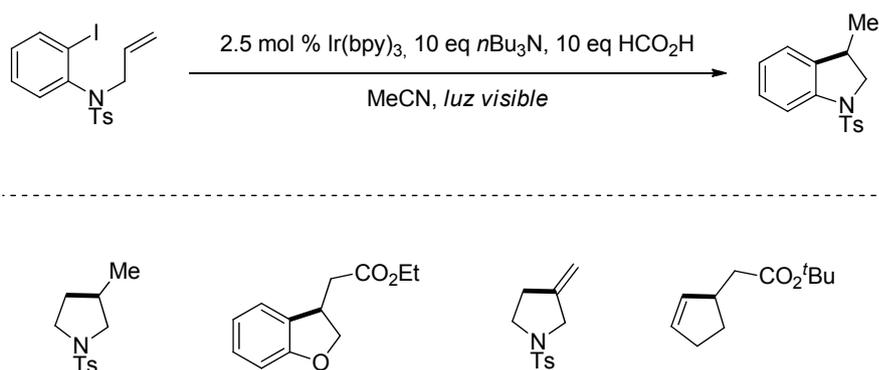
$\alpha$ -bromocarbonilos podrían utilizarse en ciclaciones radicalarias para formar anillos de cinco y seis miembros.<sup>256</sup>



Esquema 1.18. Ejemplo de ciclación radicalaria reductora mediante catálisis fotoredox

Barigelletti y col. describieron como precursores de radicales menos activados, tales como yoduros de alquilo, pueden participar en reacciones fotoredox utilizando fotocatalizadores fuertemente reductores.<sup>257</sup>

Lee y col. utilizaron el fotocatalizador de iridio, Ir(ppy)<sub>3</sub>, para dar lugar a una amplia gama de estructuras carbocíclicas y heterocíclicas, utilizando una gran variedad de sustratos de partida tales como yoduros de alquilo, yoduros de alqueno o yoduros de arilo (Esquema 1.19).<sup>258</sup>



Esquema 1.19. Ejemplos de ciclaciones radicalarias de yoduros de alquilo, alqueno y arilo.

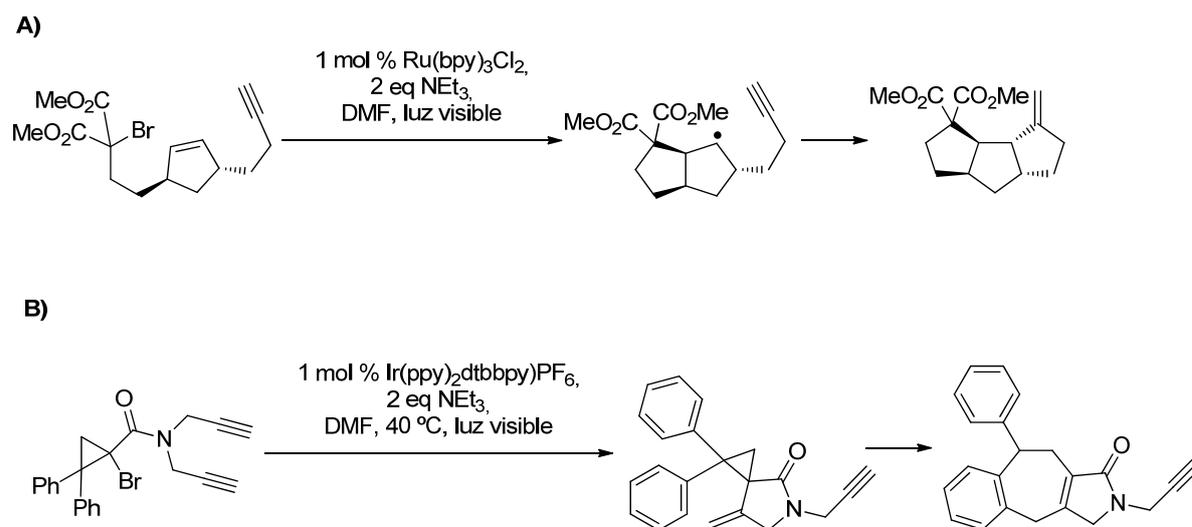
<sup>256</sup> J.D. Slinker, A.A. Gorodetsky, M.S. Lowry, J. Wang, S. Parker, R. Rohl, S. Bernhard, G.G. Malliaras, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 2763.

<sup>257</sup> L. Flamigni, A. Barbieri, C. Sabatini, B. Ventura, F. Barigelletti, *Top. Curr. Chem.* **2007**, 281, 143.

<sup>258</sup> H. Kim, C. Lee, *Angew. Chem., Int. Ed.* **2012**, 51, 12303.

Otra utilidad a destacar de la catálisis fotoredox, es la capacidad para llevar a cabo reacciones de ciclación en cascada.

Stephenson y col. demostraron que estas reacciones de ciclación radicalaria mediadas por catálisis fotoredox pueden dar lugar a reacciones en cascada. La ciclación radicalaria inicial va seguida de un segundo proceso de formación de enlace. Un ejemplo interesante se muestra en el Esquema **1.20.A**, el ciclopenteno<sup>259</sup> expuesto a las condiciones de ciclación fotoredox, forma un producto tricíclico<sup>260</sup> mediante dos ciclaciones radicalarias en cascada a través de un intermedio alquilo radical<sup>261</sup>. En el Esquema **1.20.B** se muestra la ciclación radicalaria de un derivado de bromociclopropano que da como resultado la formación de un producto tricíclico.<sup>262</sup> Parece ser que tras la ciclación radicalaria inicial para obtener el derivado de vinilciclopropano, éste puede sufrir una transposición de Cope seguida de rearomatización para proporcionar el producto tricíclico observado (Esquema **1.20.B**).



Esquema 1.20. Ejemplos de reacciones de ciclación fotoredox en cascada

<sup>259</sup> Y. Chen, A.S. Kamlet, J.B. Steinman, D.R. Liu, D. R. *Nat. Chem.* **2011**, *3*, 146.

<sup>260</sup> I. Willner, W.E. Ford, J.W. Otvos, M. Calvin, *Nature* **1979**, *280*, 823.

<sup>261</sup> M. Zhu, N. Zheng, *Synthesis* **2011**, *14*, 2223.

<sup>262</sup> J.W. Tucker, C.R.J. Stephenson, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 5468.

## **2. OBJETIVOS**



## 2. OBJETIVOS

Los antecedentes comentados anteriormente reflejan la importancia de las reacciones radicalarias en síntesis orgánica.

Con el fin de desarrollar transformaciones radicalarias más verdes y eficientes, durante mi estancia predoctoral en el grupo del Profesor Karl Anker Jørgensen (*Center for Catalysis, Department of Chemistry, Aarhus University*), junto con Jesper R. Bak y bajo la supervisión del Dr. Hao Jiang, planteamos como objetivos, la realización de reacciones de reducción y ciclación radicalarias utilizando TTMSS (como fuente de hidruro orgánico) y diferentes protocolos de iniciación:

1. *Reducciones y ciclaciones radicalarias mediadas por TTMSS, en ausencia de metal y de aditivos orgánicos, utilizando como protocolo de iniciación de radicales la irradiación por luz fluorescente compacta doméstica (CFL).*
2. *Reducciones y ciclaciones radicalarias mediadas por TTMSS, en ausencia de metal y de aditivos orgánicos, utilizando como protocolo de iniciación de radicales el oxígeno del aire atmosférico.*



### **3.RESULTADOS Y DISCUSIÓN**



### 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los resultados que se presentan a continuación han sido posibles gracias a la colaboración y al trabajo del Dr. Hao Jiang, y Jesper R. Bak, durante mi estancia predoctoral en el grupo de investigación del Profesor Dr. Karl Anker Joergensen (*Center for Catalysis, Department of Chemistry, Aarhus University*), y han sido publicados en el artículo científico titulado “*Practical Metal- and Additive-Free Methods for Radical-Mediated Reduction and Cyclization Reactions*” en la revista *Green Chemistry* (H. Jiang, J. R. Bak, F. J. López-Delgado, K. A. Jørgensen, *Green Chem.* **2013**, *15*, 3355–3359).

Con el objetivo de desarrollar protocolos radicalarios más eficientes y verdes, estudiamos la posibilidad de fusionar la eficiencia de reacciones radicalarias en cadena empleando una fuente de hidruro orgánico, con el sentido práctico y la suavidad de la química radicalaria.

Dicha fusión tendría muchas ventajas, tales como: (i) alta eficiencia y bajo costo de reactivos; (ii) respetuosas con el medio ambiente (reacciones libres de estaño); (iii) sencillez experimental; y (iv) las condiciones de reacción suaves para una mejor tolerancia de sustrato.

En este trabajo se presentan dos protocolos diferentes de iniciación para reacciones radicalarias basadas en TTMSS, en ausencia de metal o de aditivos orgánicos (Esquema 3.1). Las características comunes de estas estrategias son su simplicidad, funcionalidad y empleo de condiciones de reacción suaves.

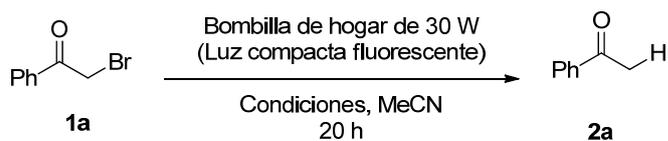


Esquema 3.1. Protocolos de reducción radicalaria

#### 3.1. Optimización de las condiciones de reducción radicalaria.

Para comenzar este estudio, elegimos la deshalogenación de bromoacetofenona **1a** como reacción modelo (Tabla 3.1).

**Tabla 3.1.** Estudio de las condiciones de reacción en la desahalogación de bromoacetofenona utilizando los protocolos de iniciación de radicales vía fotoiniciación y vía oxígeno molecular.<sup>a</sup>



Entrada	[1a] (M)	Condiciones	Rendimiento (%) <sup>b</sup>
1	0.1 <sup>c</sup>	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1 mol%)	>95
		Et <sub>3</sub> N (0.05 eq.), TTMSS (1 eq.)	
2	0.1 <sup>c</sup>	TTMSS (1 eq.)	>95
3	0.1 <sup>d</sup>	TTMSS (1 eq.)	>95
4	0.1 <sup>d</sup>	TTMSS (1 eq.), sin luz	<1
5	0.1 <sup>d</sup>	TTMSS (1 eq.), sin luz, 50 °C	<5
6 <sup>e</sup>	1 <sup>c</sup>	<b>TTMSS (1 eq.)</b>	<b>&gt;95</b>
7 <sup>e</sup>	1	TTMSS (1 eq.), aire atm., sin luz	<1
8 <sup>e</sup>	1	<b>TTMSS (1 eq.), aire atm., sin luz, 50 °C</b>	<b>87 (&gt; 95<sup>f</sup>)</b>

<sup>a</sup> Realizado con 0,1 mmol de 1a en MeCN. <sup>b</sup> Rendimiento determinado por <sup>1</sup>H-RMN empleando 1,3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> como patrón estándar interno. <sup>c</sup> Desgasificado mediante tres ciclos de congelación-bombeo-descongelación (freeze-pump-thaw). <sup>d</sup> Desgasificado mediante burbujeo de argón durante 1 min. <sup>e</sup> Realizado en una escala de 0,5 mmol. <sup>f</sup> Cuando se utilizó TTMSS (1.5 eq.)

El diseño experimental inicial estaba destinado a combinar la eficiencia de las reacciones radicalarias y la sencillez de la química fotoredox.

Así, supusimos que cantidades traza de un fotosensibilizador como el Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> en presencia de cantidades sub-estequiométricas de un donador de electrones y la irradiación con una bombilla de hogar de 30 W (CFL) podría iniciar la reacción en cadena deseada en presencia de una fuente de hidruros orgánica adecuada y barata. Una estrategia de iniciación similar fue adoptada recientemente en química de polimerización con excelentes resultados.<sup>263</sup>

<sup>263</sup> a) J. Lalevéé, N. Blanchard, M.-A. Tehfe, F. Morlet-Savary, J. P. Fouassier, *Macromolecules*, **2010**, *43*, 10191. b) M.-A. Tehfe, J. Lalevéé, F. Morlet-Savary, B. Graff, J. P. Fouassier, *Macromolecules*, **2011**, *44*, 8374. c) J. Lalevéé, N. Blanchard, M.-A. Tehfe, M. Peter, F. Morlet-Savary, J. P. Fouassier, *Macromol. Rapid Commun.*, **2011**, *32*, 917.

Evaluamos nuestra hipótesis sobre el sustrato modelo **1a** usando tris(trimetilsilil) silano (TTMSS).<sup>264</sup> Empleamos Et<sub>3</sub>N en cantidad sub-estequiométrica como donador de electrones (Tabla 1, entrada 1). La conversión completa del sustrato de partida se logró en 20 horas y se formó acetofenona **2a** con un rendimiento casi cuantitativo. Sin embargo, un experimento posterior mostró, para nuestra sorpresa, que la reacción procedió sin problemas, incluso en ausencia del fotosensibilizador y el donante de electrones (entrada 2).

Debe hacerse hincapié en que la iniciación de las reacciones radicalarias con TTMSS está bien documentado en la literatura, donde los métodos más típicos suelen ser condiciones térmicas con aditivos tales como AIBN o ACCN, o por irradiación UV (254 nm).<sup>265</sup>

Sin embargo, en la presente configuración el empleo de irradiación por una bombilla de hogar compacta fluorescente de 30 W, representa una alternativa suave, práctica y libre de aditivos para estos métodos.

Por otro lado, llevamos a cabo experimentos de control, que mostraron que la eliminación de la luz, disminuía la reactividad, incluso a temperaturas elevadas (entradas 4 y 5). Además, se evaluaron diferentes envases de reactivos químicos y tipos de material de vidrio, y no se encontró ninguna diferencia en el resultado obtenido. Además, se demostró que la desgasificación estricta y excesiva no era necesaria, ya que un simple burbujeo con argón durante 1 min y tres ciclos de congelación-bombeo-descongelación condujeron a resultados similares (comparar las entradas 2 y 3). Por último, puso de manifiesto que podría reducirse el uso de disolventes ya que la reacción también destacó en concentraciones más altas (entrada 6).

El oxígeno molecular es también un conocido promotor de reacciones radicalarias basadas en TTMSS.<sup>266</sup> Sin embargo, los autores de trabajos anteriores sobre este tema han enfatizado que la concentración exacta de oxígeno en la solución es esencial para el éxito de la reacción. Como resultado, se llevó a cabo una “dosificación” cuidadosa de oxígeno, ya que por lo general,

<sup>264</sup> a) J. M. Kanabus-Kaminska, J. A. Hawari, D. Griller, C. Chatgililoglu, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 5267. b) C. Chatgililoglu, *Acc. Chem. Res.*, **1992**, *25*, 188. c) C. Chatgililoglu, *Organosilanes in Radical Chemistry*, Wiley, **2003**. d) C. Chatgililoglu, *Chem.–Eur. J.*, **2008**, *14*, 2310. e) C. Chatgililoglu, J. Lalevée, *Molecules*, **2012**, *17*, 527.

<sup>265</sup> a) A. Postigo, S. Kopsov, C. Ferreri, C. Chatgililoglu, *Org. Lett.*, **2007**, *9*, 5159. b) A. Postigo, S. Kopsov, S. S. Zloty, C. Ferreri, C. Chatgililoglu, *Organometallics*, **2009**, *28*, 3282.

<sup>266</sup> a) A. B. Zaborovskiy, D. S. Lutsyk, R. E. Prystansky, V. I. Kopylets, V. I. Timokhin, C. Chatgililoglu, *J. Organomet. Chem.*, **2004**, *689*, 2912. b) D. P. Curran, A. I. Keller, *J. Am. Chem. Soc.*, **2006**, *128*, 13706.

el exceso de oxígeno disminuye la reactividad.<sup>267</sup> No obstante, durante nuestras investigaciones, descubrimos que la deshalogenación de **1a** procedió sin problemas, bajo atmósfera de aire en un vial cerrado a 50 ° C utilizando MeCN como disolvente (por lo tanto, no habría necesidad de una dosificación cuidadosa de O<sub>2</sub>). Es de destacar que no se observó reactividad a 30 ° C o por debajo. Sin embargo, al aplicar un ligero calentamiento a 40 o 50 ° C, se logró una buena conversión de **1a** (entrada 8). Los protocolos de iniciación radicalaria vía oxígeno descritos en bibliografía, se suelen llevar a cabo usando atmósferas inertes y/o soluciones desgasificadas, a las que se añade una cantidad específica de oxígeno (o aire). En comparación, la presente configuración experimental, tiene la ventaja de una mayor simplicidad y funcionalidad.

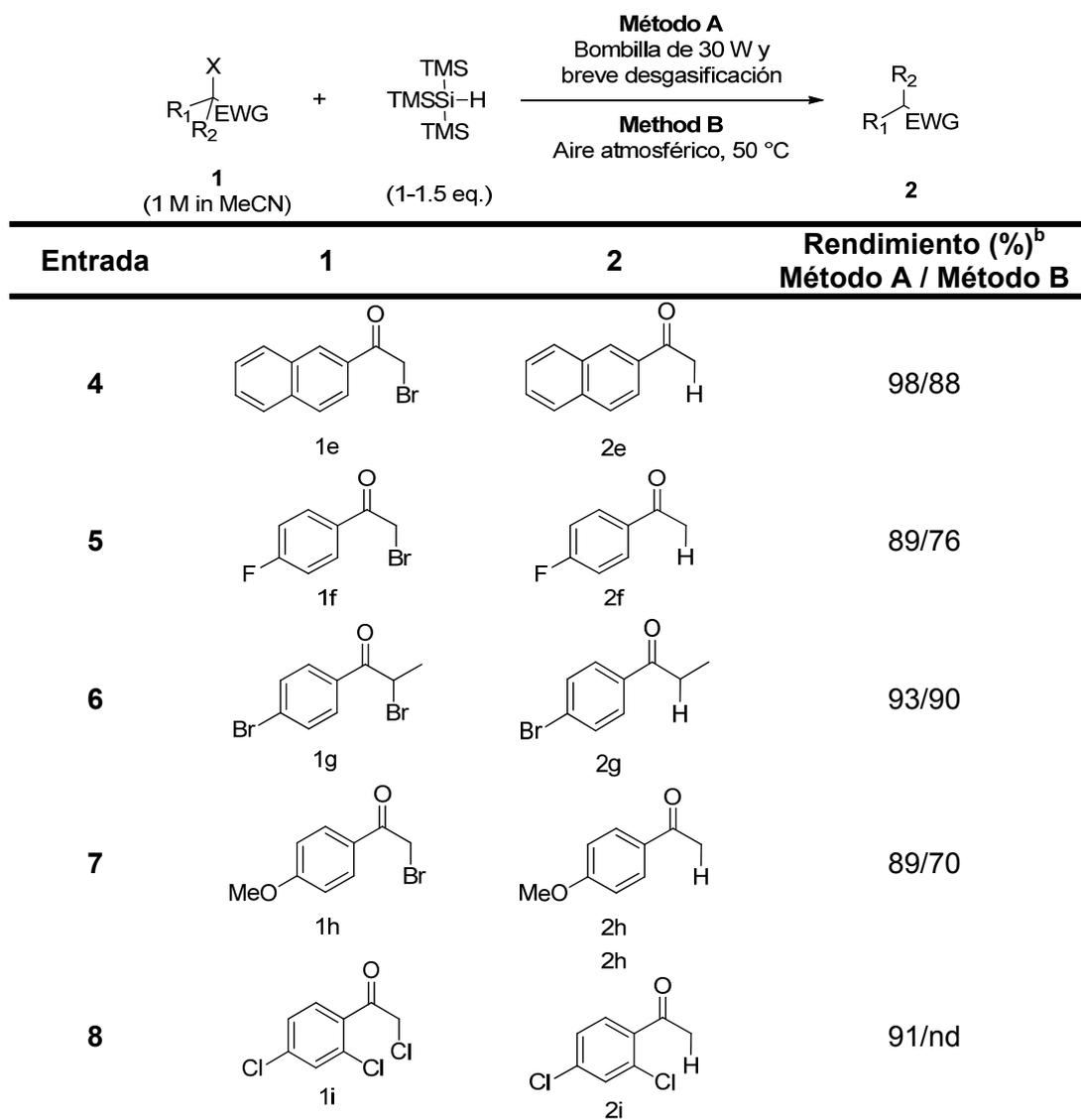
### 3.2. Alcance y limitaciones

Después de haber optimizado dos protocolos de deshalogenación funcionales, suaves y libres de metal y aditivos (Tabla 3.2, Métodos A y B), se evaluaron los alcances y limitaciones de ambos sistemas. Una serie de sustratos activados **1** se sometieron a ambos métodos y los resultados se resumen en la Tabla 3.2.

Tabla 3.2. Desoxigenación y deshalogenación de sustratos activados.<sup>a</sup>

Entrada	<b>1</b>	<b>2</b>	Rendimiento (%) <sup>b</sup> Método A / Método B
<b>1</b>	 1b	 2b	91c/61 <sup>c</sup>
<b>2</b>	 1c	 2c	98c/95 <sup>c</sup>
<b>3</b>	 1d	 2d	87/80 <sup>c</sup>

<sup>267</sup> (a) J.-L. Wang, Z.-Y. Zhu, W. Huang, M.-L. Deng, X.-G. Zhou, *J. Organomet. Chem.*, **2008**, 693, 2188. b) E. Hasegawa, Y. Ogawa, K. Kakinuma, H. Tsuchida, E. Tosaka, S. Takizawa, H. Muraoka, T. Saikawa, *Tetrahedron*, **2008**, 64, 7724.

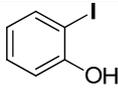
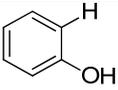
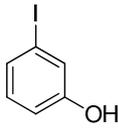
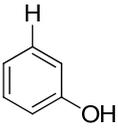
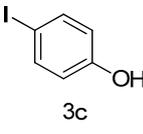
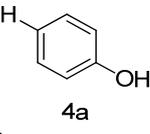
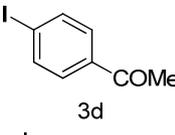
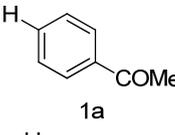
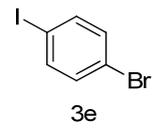
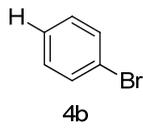
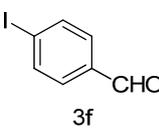
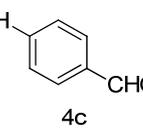
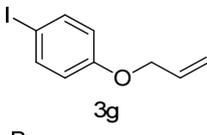
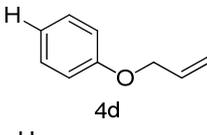
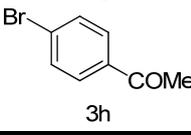
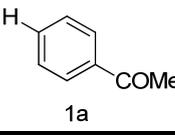


<sup>a</sup> Método A: se realizó con una solución desgasificada (burbujeo 1 min de Ar) de 0,5 mmol de **1** y TTMSS en 0,5 ml de MeCN bajo irradiación de un W CFL 30. Método B: se realizó con 0,5 mmol de **1** y TTMSS en 0,5 ml de MeCN bajo una atmósfera de aire en un vial cerrado a 50 °C. <sup>b</sup> Rendimiento del producto aislado. <sup>c</sup> Rendimiento determinado por <sup>1</sup>H-RMN con un patrón interno 1,3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>.

La desoxigenación, desyodación y desbromación procedieron sin problemas para ambos protocolos, dando lugar los productos deseados **2** con rendimientos altos. El sustrato clorado **1i** fue inerte a la vía mediada por oxígeno. Sin embargo, reacciona sin problemas utilizando el método de la fotoiniciación de radicales (1,5 eq. TTMSS). Curiosamente, cuando el compuesto dibromado **1g** se trata con tres equivalentes de TTMSS bajo irradiación con una bombilla de hogar compacta fluorescente de 30 W, el producto formado inicialmente **2g**, se reduce aún más, dando lugar a la correspondiente propiofenona como el producto principal. Esto nos llevó a explorar la posibilidad de ampliar la aplicación de los protocolos desarrollados para haluros de arilo.

La deshalogenación de haluros de arilo fue viable mediante irradiación por CFL (Tabla 3.3, Método A). Los yoduros de arilo se redujeron de manera eficiente y selectiva bajo estas condiciones suaves. Los correspondientes bromuros de arilo mostraron mucha menor reactividad, mientras que los cloruros de arilo permanecieron completamente inertes.

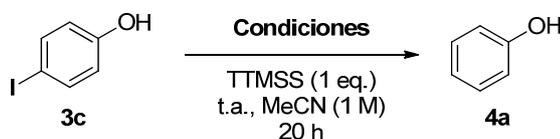
Tabla 3.3. Deshalogenación de haluros de arilo<sup>a</sup>

Entrada	Método A Bombilla de 30 W y breve desgasificación		Rendimiento (%) <sup>b</sup> Método A / Método B
	1	2	
1	 3a	 4a	98/98
2	 3b	 4a	73/83
3	 3c	 4a	70/79
4	 3d	 1a	80/53
5	 3e	 4b	93/89 <sup>c</sup>
6	 3f	 4c	84/75
7	 3g	 4d	60 <sup>d</sup> /99 <sup>e</sup>
8	 3h	 1a	50 <sup>f</sup> /nd

<sup>a</sup> Método A: se realizó con una solución desgasificada (burbujeo 1 min de Ar) de 0,5 mmol de 3 y TTMSS en 0,5 ml de MeCN bajo irradiación de una bombilla CFL de 30 w. Método B: se realizó con 0,5 mmol de 3 y TTMSS en 0,5 ml de MeCN bajo una atmósfera de aire en un vial cerrado a t.a. <sup>b</sup> Rendimiento del producto aislado. <sup>c</sup> Rendimiento determinado por <sup>1</sup>H-RMN con un patrón interno. <sup>d</sup> Se llevó a cabo a una concentración 0.5 M. Trazas del producto dimerizado (<5%) no separadas de 4d. <sup>e</sup> Se emplearon 1.5 eq. de TTMSS. <sup>f</sup> a 50 °C con 2 eq. de TTMSS

La necesidad de irradiación la confirmamos en una serie de experimentos de control, utilizando *p*-iodofenol como sustrato de control (Tabla 3.4).

Tabla 3.4. Estudio de la necesidad de irradiación en la deshalogenación de *p*-iodofenol.



Entrada	Luz	Condiciones	Rendimiento (%) <sup>b</sup>
1	ON <sup>c</sup>	Desgasificada por burbujeo de Ar	>95
2	OFF	Desgasificada por burbujeo de Ar	<1
3	OFF	Desgasificada por burbujeo de Ar, 50 °C	30
4	OFF	Desgasificado mediante tres ciclos de congelación-bombeo-descongelación, 50 °C	30
5	OFF	Aire atmosférico	>95

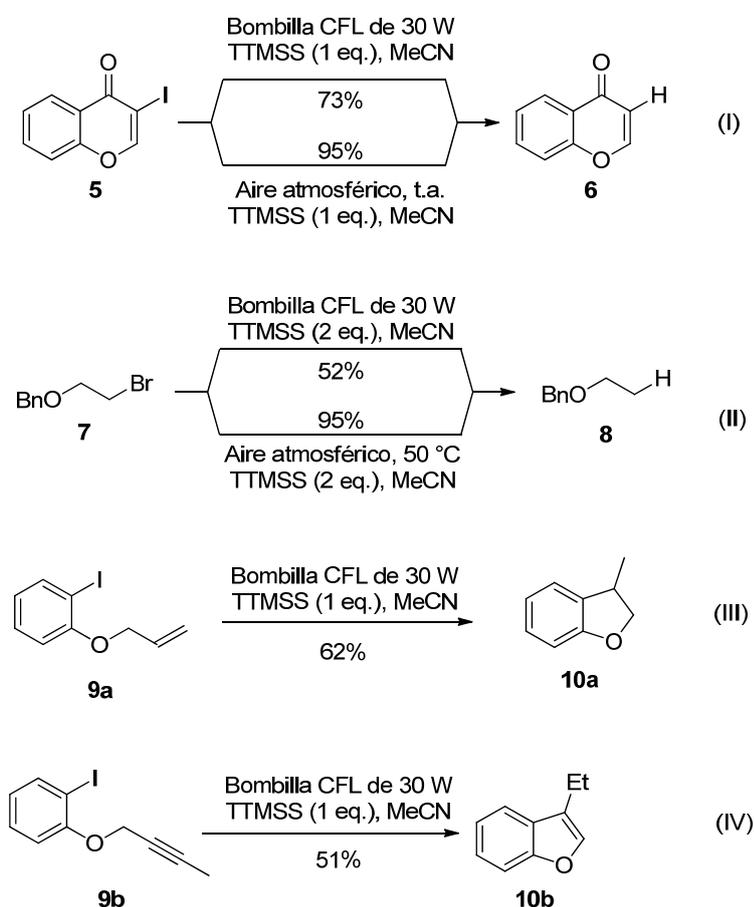
<sup>a</sup> Realizado con 0,5 mmol de 3c en MeCN. <sup>b</sup> Rendimiento determinado por <sup>1</sup>H-RMN empleando 1,3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> como patrón estándar interno. <sup>c</sup> La temperatura de la mezcla de reacción tras la irradiación alcanza aproximadamente 30 °C.

El protocolo complementario mediado por oxígeno en atmósfera de aire (Método **B**) dio lugar a similares buenos resultados para los yoduros de arilo, y no consiguió la desbromación deseada del sustrato bromado **3h**. Curiosamente, la deshalogenación de haluros de arilo promovida por oxígeno, no requiere temperaturas elevadas (para la mayoría de los sustratos) y se llevaron a cabo sin problemas a temperatura ambiente.

Los métodos desarrollados actuales representan protocolos fáciles y de bajo costo para las reacciones de reducción radicalarias. En comparación con los métodos típicos de iniciación térmica de radicales, se pueden mencionar ciertas ventajas tales como la suavidad, la funcionalidad y la ausencia de aditivos metálicos u orgánicos. La selectividad y la tolerancia a diferentes grupos funcionales de estos métodos también merecen ser mencionados. Se conoce que los grupos funcionales tales como carbonilos o alquenos se someten a hidrosililación en presencia de TTMS bajo condiciones radicalarias iniciadas térmicamente (ACCN, 100 °C). Sin embargo, bajo la actual configuración experimental, la reacción de deshalogenación deseada se lleva a cabo sin afectar a estos grupos funcionales sensibles, lo que recalca aún más la suavidad

de este método. En comparación con los yoduros de arilo, los correspondientes bromuros son sustratos mucho más exigentes. Como tal, el iodobromobenceno **3e** se puede reducir selectivamente a bromobenceno cuando se emplea un equivalente de TTMSS.

A continuación se probaron los protocolos desarrollados en un alqueno y en un sustrato alquilo no activado (Esquema 3.2). El yoduro de alqueno **5** se redujo con éxito bajo condiciones estándar para proporcionar el producto deseado **6** en 73 % y 95 % de rendimiento para los Métodos A y B, respectivamente. El bromuro de alquilo no activado **7** requiere el uso de dos equivalentes de TTMSS para llegar a dar una conversión satisfactoria del sustrato, proporcionando el producto deseado **8** en 52 % (Método A) y 95 % (Método B) de rendimiento.



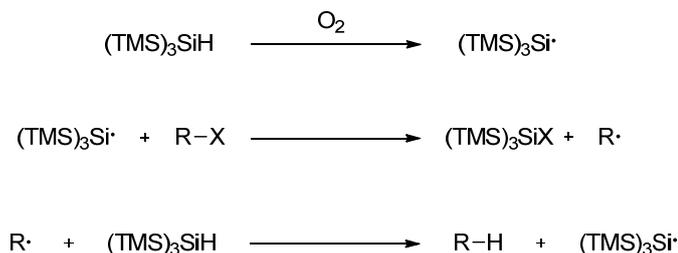
Esquema 3.2. Deshalogenación de haluros vinílicos y alifáticos y ciclaciones radicalarias.

Cuando los yoduros de arilo tienen unidos una olefina o un alquino en sus proximidades, se observa una captura del radical arilo intermedio. Por ejemplo, los yoduros de arilo **9a** y **9b** se ciclan para proporcionar los correspondientes derivados de dihidrobenzofurano y benzofurano **10a** y **10b** con buenos

rendimientos. Sin embargo, cabe destacar, que estas ciclaciones se produjeron sólo siguiendo el protocolo mediado por irradiación con una bombilla CFL de 30 W.

### 3.3. Consideraciones mecanísticas

Se cree que los protocolos de iniciación radicalaria vía aire atmosférico siguen el mecanismo general de las reacciones radicalarias mediadas por TTMS e iniciadas por oxígeno. Una visión simplificada de los mecanismos generales se describe en el Esquema 3.3. La iniciación por oxígeno se produce con la formación de contaminantes de un radical sililo (y una peroxiradical). Esta especie reacciona fácilmente con sustratos tales como haluros de alquilo o arilo para generar la especie radicalaria de alquilo o arilo correspondiente (R·). La propagación produce a través de la abstracción de hidrógeno de otra molécula de silano por R·, dando lugar al producto deseado mientras que se regenera un nuevo radical sililo.



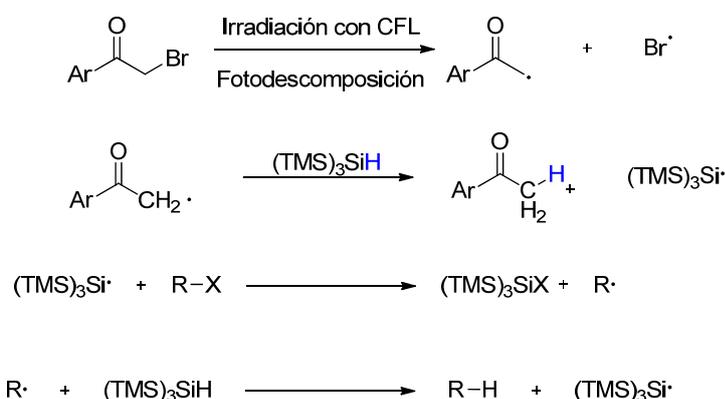
Esquema 3.3. Mecanismo simplificado de la reacción de deshalogenación radicalaria iniciada por oxígeno.

Cabe señalar que el Esquema 3.3 sólo es una visión mecanística simplificada. Otras especies, tales como siloxano, y diferentes especies peroxiradicales y peróxido, se forman y participan en la vía de iniciación mediada por oxígeno. Este proceso ha sido estudiado en detalle previamente.<sup>4</sup>

Para el protocolo mediado por irradiación, el mecanismo de iniciación es más claro. La escisión homolítica del enlace Si-H por la luz visible no es muy probable, ya que TTMS no tiene una absorbancia significativa por encima de 210nm.<sup>268</sup> Una posibilidad es que trazas de radiación UV en la luz emitida está involucrada en el proceso de iniciación. La irradiación UV a 254nm ha demostrado previamente, su utilidad para llevar a cabo reacciones basadas en TTMS. Sin embargo, la cantidad, si es que la hay, de UVC emitida por las

<sup>268</sup> H. Gilman, W. H. Atwell, P. K. Sen, C. L. Smith, *J. Organomet. Chem.*, **1965**, *4*, 163.

lámparas fluorescentes compactas es extremadamente limitada.<sup>269</sup> La mayor parte de la radiación ultravioleta, que se transmite a través de la capa de fósforo y de la envoltura de vidrio de las bombillas compactas fluorescentes, consiste en radiación UVA. La emisión UVA (315-400 nm) de la fuente de luz empleada, bombilla Osram Dulux Longlife 30W-840, se ha medido por el fabricante a 60,8 mW/m<sup>2</sup>.<sup>270</sup> Sustratos, tales como  $\alpha$ -bromoacetofenona **1a**, tienen una absorbancia razonable en la región UVA, y se sabe que experimenta fotodescomposición a un radical de fenacilo y un átomo de bromo en disolventes alcohólicos.<sup>271</sup> Es posible que la formación de trazas de un radical en un carbono puede ser desencadenada por irradiación con CFL en MeCN. Este carbono radicalario, debería entonces realizar fácilmente la abstracción de un Hidrógeno de TTMSS, que generará el radical sililo necesario para la propagación de la cadena. Esta posible ruta iniciación se representa en el Esquema 3.4.



Esquema 3.4. Posible ruta de iniciación por fotodescomposición inducida por irradiación con CFL.

Curiosamente, diversos sustratos diferentes, sin ninguna absorbancia UVA significativa, también son capaces de participar en la reacción, complicando así el intento de racionalización. Es posible que sólo una cantidad mínima de fotodescomposición (que podría tener lugar incluso para estos sustratos) sea necesaria para activar la iniciación de la reacción. Alternativamente, el proceso de iniciación para la reducción de los diferentes tipos de sustratos también pueden proceder a través de mecanismos completamente diferentes. Sin embargo, un futuro estudio mecanístico completo podría ser necesario para dar a conocer plenamente la complejidad de tal mecanismo.

<sup>269</sup> M. Khazova, J. B. O'Hagan, *Radiat. Prot. Dosim.*, **2008**, *131*, 521.

<sup>270</sup> Compact Fluorescent Lamps OSRAM DULUX, technical guide, p. 26.

<sup>271</sup> J. Renaud, J. C. Scaiano, *Can. J. Chem.*, **1996**, *74*, 1724.

## **4. CONCLUSIONES/CONCLUSIONS**



#### 4. CONCLUSIONES

- i. Hemos desarrollado dos protocolos sencillos, libres de metales y aditivos, para reacciones radicalarias de deshalogenación, desoxigenación y ciclación.
- ii. Hemos demostrado que la irradiación con bombillas de hogar compactas fluorescentes (CFL) puede iniciar reacciones radicalarias utilizando TTMS como fuente de hidruro en condiciones desgasificadas.
- iii. La estrategia de iniciación radicalaria por oxígeno, sólo requiere la presencia de una atmósfera de aire (a veces con un calentamiento suave).
- iv. Ambos protocolos proporcionan rendimientos de moderados a altos y muestran excelentes tolerancias hacia los grupos funcionales sensibles.
- v. Se cree que el alto sentido funcional y la suavidad de las metodologías desarrolladas multitud de aplicaciones en diferentes campos.

#### 4. CONCLUSIONS

- i. Two straightforward, metal- and additive-free protocols for radical dehalogenation, deoxygenation and cyclization reactions are reported.
- ii. Irradiation by household compact fluorescent lamps can initiate radical reactions using TTMSS as the hydride source under degassed conditions.
- iii. An oxygen-initiation strategy, which only requires the presence of atmospheric air and, occasionally, gentle heating is disclosed.
- iv. Both protocols provided moderate to high yields and showed excellent tolerance towards sensitive functional groups.
- v. The high practicality and mildness of the developed methodologies presented in this Memory will be useful for chemists in different scientific areas.

## **ANEXO II.1:**

***PRACTICAL METAL- AND ADDITIVE-FREE  
METHODS FOR RADICAL MEDIATED  
REDUCTION AND CYCLIZATION REACTIONS***



## ANEXO II.1: Practical metal- and additive-free methods for radical mediated reduction and cyclization reactions.

Green Chemistry

RSC Publishing

PAPER

View Article Online  
View Journal | View Issue

### Practical metal- and additive-free methods for radical-mediated reduction and cyclization reactions†

Cite this: *Green Chem.*, 2013, **15**, 3355

Hao Jiang, Jesper R. Bak, Francisco Javier López-Delgado and Karl Anker Jørgensen\*

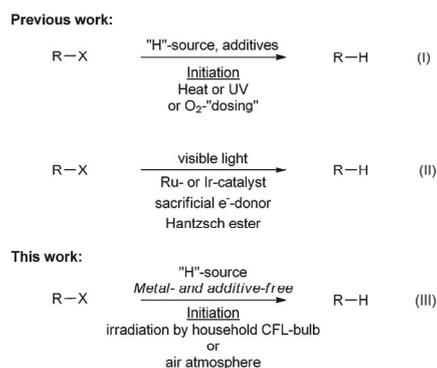
Received 29th July 2013,  
Accepted 28th October 2013  
DOI: 10.1039/c3gc41520a

www.rsc.org/greenchem

Two facile, metal- and additive-free protocols for radical dehalogenation, deoxygenation and cyclization reactions are reported. Irradiation by household fluorescent light bulbs or the presence of an air atmosphere is shown to initiate the desired reactions, thus providing highly practical reaction setups for radical-mediated reductions and cyclizations.

Tin hydride-mediated radical reactions hold a prominent position in organic synthesis.<sup>1</sup> Radical deoxygenation, decarboxylation and dehalogenations as well as diverse reductions and radical cyclization strategies remain as some of the most reliable synthetic tools of an organic chemist.<sup>2</sup> However, despite the high usefulness of tin-hydrides and the reactions they promote, excessive employment of these reagents is nowadays discouraged. Difficulties of purification leading to metal contaminations in end-products as well as the common desire to steer chemical synthesis to more green directions have led to a strong demand for the development of good alternatives to tin-hydride-based reactions (Scheme 1, eqn (I)). In this regard, organic silanes, such as tris(trimethylsilyl)silane (TTMSS), have proven to be highly useful hydride sources, which can be combined with various initiation methods (e.g. AIBN and heating; UV-irradiation; oxygen-dosing).<sup>3</sup>

Alternatively, the rapidly emerging field of photoredox catalysis has also shown great promise as a reliable strategy to substitute the traditional tin-based radical reactions (Scheme 1, eqn (II)).<sup>4</sup> Intriguingly, these reactions are driven by visible-light irradiation using household compact fluorescent light (CFL) bulbs. Such a simple setup contrasts with the harsher thermal conditions (and the more practically demanding UV-initiation) typically required to initiate the chain radical reactions. However, from an economical aspect, the photoredox-mediated strategies are less appealing as relatively high loadings of expensive ruthenium or iridium catalysts, sacrificial electron donors and more costly hydride sources (e.g. Hantzsch esters) are often needed. With the aim of developing more efficient and green protocols for radical transformations, we examined the possibility of merging the efficiency of



Scheme 1 Overview of previous and present work.

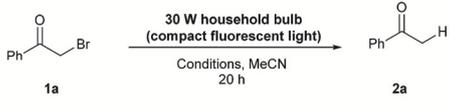
radical chain reactions (employing an organic hydride source) with the practicality and mildness of light-mediated chemistry. Such a merger will have many advantages such as: (i) high efficiency and low reagent cost; (ii) eco-friendliness (tin-free); (iii) practical setup; and (iv) mild reaction conditions for better substrate tolerance.

In this work, we report two different initiation protocols for TTMSS-based radical transformations, in the absence of any metal or organic additives (Scheme 1, eqn (III)). Common features of these strategies are their simplicity, practicality and mildness.

At the outset of this study, we selected the dehalogenation of bromoacetophenone **1a** as the model reaction (Table 1). Our initial reaction design aimed to bring together the efficiency of free radical reactions with the simplicity and practicality of photoredox chemistry. As such, we envisioned that trace amounts of a photosensitizer such as Ru(bpy)<sub>3</sub>Cl<sub>2</sub> in the presence of substoichiometric amounts of an electron donor and household CFL-irradiation could initiate the desired chain

Center for Catalysis, Department of Chemistry, Aarhus University, Langelandsgade 140, DK-8000 Aarhus C, Denmark. E-mail: kaj@chem.au.dk; Fax: +45 86 19 61 99; Tel: +45 87155956

† Electronic supplementary information (ESI) available. See DOI: 10.1039/c3gc41520a

Table 1 Screening of conditions<sup>a</sup>


Entry	[1a] (M)	Conditions	Yield <sup>b</sup> (%)
1	0.1 <sup>c</sup>	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1 mol%) Et <sub>3</sub> N (0.05 eq.), TTMSS (1 eq.)	>95
2	0.1 <sup>c</sup>	TTMSS (1 eq.)	>95
3	0.1 <sup>d</sup>	TTMSS (1 eq.)	>95
4	0.1 <sup>d</sup>	TTMSS (1 eq.), no light	<1
5	0.1 <sup>d</sup>	TTMSS (1 eq.), no light, 50 °C	<5
6 <sup>e</sup>	1 <sup>d</sup>	TTMSS (1 eq.)	>95
7 <sup>e</sup>	1	TTMSS (1 eq.), air atm., no light	<1
8 <sup>e</sup>	1	TTMSS (1 eq.), air atm., no light, 50 °C	87

<sup>a</sup> Performed with 0.1 mmol of **1a** in MeCN. <sup>b</sup> Yield determined by <sup>1</sup>H-NMR employing 1,3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> as an internal standard. <sup>c</sup> Degassed by three cycles of freeze pump thaw. <sup>d</sup> Degassed by 1 min argon sparging. <sup>e</sup> Performed on a 0.5 mmol scale.

reaction in the presence of a suitable and non-costly organic hydride source. A similar initiation strategy was recently adopted for polymerization chemistry with excellent results.<sup>5</sup> We evaluated our hypothesis on model substrate **1a** using the well-known tris(trimethylsilyl)silane (TTMSS),<sup>3</sup> pioneered by Chatgililoglu and co-workers. Et<sub>3</sub>N was employed as the sub-stoichiometric electron donor (Table 1, entry 1). Gratifyingly, full substrate conversion was achieved within 20 h and acetophenone **2a** was formed in near quantitative yield. However, a subsequent experiment showed, to our great surprise, that the reaction proceeded smoothly even in the absence of the sensitizer and the electron donor (entry 2). It should be emphasized that the initiation of radical reactions with TTMSS is well-documented in the literature, with the most typical methods being thermal conditions with additives such as AIBN or ACCN, or by UV-irradiation (254 nm).<sup>6</sup> However, the present setup employing irradiation by household CFL-bulbs represents a mild, practical and additive-free alternative to these methods.<sup>7</sup> Control experiments were carried out to show that removal of light diminished the reactivity, even at elevated temperatures (entries 4 and 5). Different bottles of chemicals and types of glassware were also evaluated, and no difference in the obtained result was found. In addition, it was shown that strict and excessive degassing was not necessary, since simple argon sparging (1 min) and freeze-pump-thaw cycles led to comparable results (compare entries 2 and 3). Finally, we showed that the solvent use could be reduced as the reaction also excelled at higher concentrations (entry 6).

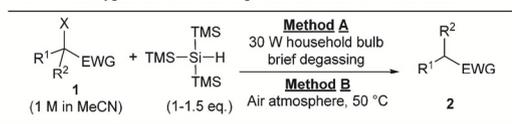
Molecular oxygen is also a well-known promoter of the TTMSS-based radical reactions.<sup>8</sup> However, authors of previous work on this topic have all emphasized that the exact concentration of oxygen in the solution is essential for the success of the reaction. As result, a careful "dosing" of oxygen was usually carried out, since excess oxygen diminished the reactivity.<sup>9</sup>

During our investigations, we discovered that the dehalogenation of **1a** proceeded smoothly under air atmosphere in a closed vial at 50 °C using MeCN as the solvent (thus, no need for O<sub>2</sub>-dosing). It is noteworthy that no reactivity was observed at 30 °C or below. However, when applying gentle heating to 40 or 50 °C, good conversion of **1a** was achieved (entry 7). Previous reported oxygen-initiation protocols were typically carried out using inert atmospheres and/or degassed solutions, to which a specific amount of oxygen (or air) was added. In comparison, the present setup has the advantage of higher practicality and simplicity.

Having optimized two practical, mild and metal- and additive-free dehalogenation protocols (Table 2, Methods A and B), we turned to evaluate the scope and limitations of both systems. A series of activated substrates **1** was subjected to both methods and the results are summarized in Table 2. The deoxygenation, deiodination and debromination proceeded smoothly for both protocols, furnishing the desired products **2** in high yield. The chlorinated substrate **1i** was inert to the oxygen-mediated pathway. However, it reacted smoothly using the light-mediated method (1.5 eq. TTMSS). Interestingly, when the dibromo-compound **1g** is treated with three equivalents of TTMSS under irradiation by a household CFL-bulb, the initially formed **2g** is further reduced, furnishing propiophenone as the major product. This led us to explore the possibility of extending the application of the developed protocols to aryl halides.

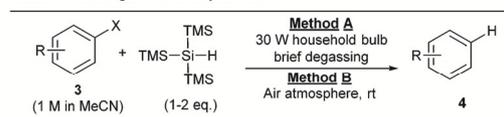
To our delight, the dehalogenation of aryl halides was viable under CFL-irradiation (Table 3, Method A). Aryl iodides were efficiently and selectively reduced under these mild conditions. The corresponding aryl bromides showed much lower reactivity, while aryl chlorides remained completely inert. The necessity of irradiation was confirmed in a set of control experiments (see ESI†). The complementary oxygen-mediated protocol under an air atmosphere (Method B) led to similar good results for aryl iodides, while failing to provide the desired debromination of **3h**. Interestingly, the oxygen-promoted dehalogenation of aryl halides did not require elevated temperature (for most substrates, see ESI† for details) and proceeded readily at room temperature.

The current developments represent facile and inexpensive protocols for radical reduction reactions. In comparison with the typical thermally initiated methods, advantages such as mildness, practicality and the absence of metal or organic additives can be mentioned. The selectivity and functional group tolerance of these methods are also worth a mention. Functional groups such as carbonyls or alkenes are known to undergo hydrosilylation in the presence of TTMSS under thermally initiated free-radical conditions (ACCN, 100 °C).<sup>10</sup> However, under the current reaction setups the desired dehalogenation takes place without affecting these sensitive functionalities, thus further stressing the mildness of this method. Compared to the aryl iodides, the corresponding bromides are much more demanding substrates. As such, iodobromobenzene **3e** can be selectively reduced to bromobenzene when employing one equivalent of the TTMSS.

**Table 2** Deoxygenation and dehalogenation of activated substrates<sup>a</sup>

Entry	1	2	Yield <sup>b</sup> (%) Method A/ Method B
1			91 <sup>e</sup> /61 <sup>f</sup>
2			98 <sup>e</sup> /95 <sup>f</sup>
3			87/80 <sup>f</sup>
4			98/88
5			89/76
6			93/90
7			89/70
8			91/nd

<sup>a</sup> Method A: performed with a degassed solution (Ar-sparging 1 min) of 0.5 mmol of **1** and TTMS in 0.5 mL MeCN under irradiation of a 30 W CFL. Method B: performed with 0.5 mmol of **1** and TTMS in 0.5 mL MeCN under an air atm. in a closed vial at 50 °C. <sup>b</sup> Isolated yield. <sup>c</sup> Yield determined by <sup>1</sup>H-NMR with an internal standard (1,3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>).

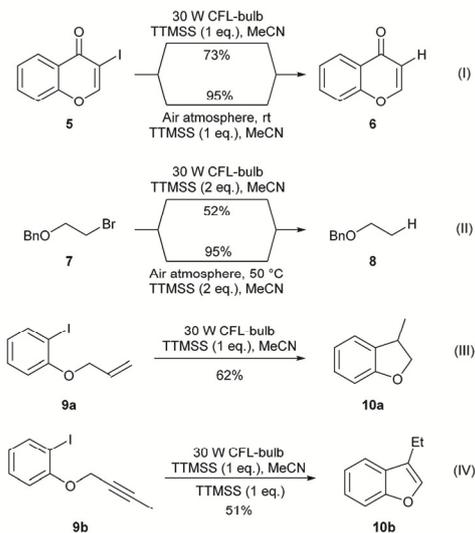
**Table 3** Dehalogenation of aryl halides<sup>a</sup>

Entry	3	4	Yield <sup>b</sup> (%) Method A/ Method B
1			98/98
2			73/83
3			70/79
4			80/53
5			93/89 <sup>f</sup>
6			84/75
7			60 <sup>d</sup> /99 <sup>e</sup>
8			50 <sup>f</sup> /nd

<sup>a</sup> Method A: performed with a degassed solution (Ar-sparging 1 min) of 0.5 mmol of **1** and TTMS in 0.5 mL MeCN under irradiation of a 30 W CFL. Method B: performed with 0.5 mmol of **1** and TTMS in 0.5 mL MeCN under an air atm. in a closed vial (4 mL) at rt. <sup>b</sup> Yield of isolated product. <sup>c</sup> Yield determined by <sup>1</sup>H-NMR with an internal standard. <sup>d</sup> Performed at 0.5 M concentration. Trace of dimeric product (<5%) not separated from **4d**. <sup>e</sup> 1.5 eq. of TTMS was employed. <sup>f</sup> At 50 °C with 2 eq. TTMS.

We next tested the developed protocols on an alkenyl and an unactivated alkyl substrate (Scheme 2). Alkenyl iodide **5** was successfully reduced under standard conditions to afford the

desired product **6** in 73% and 95% yield for Methods A and B, respectively. The unactivated alkyl bromide **7** required the use of two equivalents of TTMS to reach satisfactory substrate



**Scheme 2** Dehalogenation of vinylic and aliphatic halides and radical cyclizations.

conversion, furnishing the desired product **8** in 52% (Method A) and 95% (Method B) yield. When aryl iodides are tethered with an olefin or alkyne in its proximity, entrapment of the intermediate aryl radical is observed. For example, aryl iodides **9a**, **b** were annulated to provide the corresponding dihydrobenzofuran and benzofuran derivatives **10a**, **b** in good yields. However, these cyclizations occurred only by following the irradiation-mediated protocol.

## Conclusions

In summary, we have reported two straightforward, metal- and additive-free protocols for radical dehalogenation, deoxygenation and cyclization reactions. First, we demonstrate that irradiation from household compact fluorescent light bulbs can initiate radical reactions using the well-studied reagent TTMSS as the hydride source under degassed conditions. Next, we disclose an oxygen-initiation strategy, which only requires the presence of an air atmosphere (occasionally with gentle heating). In comparison with traditional strategies, metal or additives (e.g. tin hydride, AIBN, thiol-based propagators), special equipments (e.g. for UV-initiation), harsh conditions (e.g. 100 °C in thermal initiation) or a careful “dosing” of oxygen can all be avoided. In addition, both protocols provide moderate to high yields and show excellent tolerance towards sensitive functional groups. It is believed that the high practicality and mildness of the developed methodologies will be useful for chemists in many areas.

## Acknowledgements

This work was made possible by grants from Aarhus University, Carlsberg Foundation and FNU. F.J.L.D. acknowledges Regional Government of Andalusia (Junta de Andalucía) project P09-FQM-4498 for a Ph.D. fellowship.

## Notes and references

- H. Jasch and M. R. Heinrich, Tin Hydrides and Functional Group Transformations, in *Encyclopedia of Radicals in Chemistry, Biology and Materials*, ed. C. Chatgililoglu and A. Studer, Wiley, 2012.
- For selected reviews, see: (a) D. H. R. Barton and N. Ozbalik, *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, 1989, **43**, 349; (b) M. F. Saraiva, M. R. C. Couri, M. Le Hyaric and M. V. de Almeida, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 3563; (c) F. Alonso, I. P. Beletskaya and M. Yus, *Chem. Rev.*, 2002, **102**, 4009; (d) B. Giese, B. Kopping, T. Göbel, J. Dickhaut, G. Thoma, K. J. Kulicke and F. Trach, *Organic Reactions*, Wiley, 2004, p. 301. For seminal work, see: (e) D. H. R. Barton and S. W. McCombie, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, 1975, **16**, 1574.
- For selected reviews, see: (a) C. Chatgililoglu, *Organosilanes in Radical Chemistry*, Wiley, 2003; (b) C. Chatgililoglu and J. Lalevé, *Molecules*, 2012, **17**, 527; (c) C. Chatgililoglu, *Chem.-Eur. J.*, 2008, **14**, 2310; (d) C. Chatgililoglu, *Acc. Chem. Res.*, 1992, **25**, 188. For seminal work, see: (e) J. M. Kanabus-Kaminska, J. A. Hawari, D. Griller and C. Chatgililoglu, *J. Am. Chem. Soc.*, 1987, **109**, 5267.
- For selected reviews, see: (a) C. K. Prier, D. A. Rankic and D. W. C. MacMillan, *Chem. Rev.*, 2013, **113**, 5322; (b) J. W. Tucker and C. R. J. Stephenson, *J. Org. Chem.*, 2012, **77**, 1617; (c) T. P. Yoon, M. A. Ischay and J. Du, *Nat. Chem.*, 2010, **2**, 527. For selected examples of photoredox-mediated dehalogenation and cyclization reactions, see: (d) J. D. Nguyen, E. M. D'Amato, J. M. R. Narayanam and C. R. J. Stephenson, *Nat. Chem.*, 2012, **4**, 854; (e) J. W. Tucker, J. M. R. Narayanam, S. W. Krabbe and C. R. J. Stephenson, *Org. Lett.*, 2010, **12**, 368; (f) J. M. R. Narayanam, J. W. Tucker and C. R. J. Stephenson, *J. Am. Chem. Soc.*, 2009, **131**, 8756.
- Such a photoinitiation strategy has been employed in polymerization chemistry, see: (a) J. Lalevé, N. Blanchard, M.-A. Tehfe, F. Morlet-Savary and J. P. Fouassier, *Macromolecules*, 2010, **43**, 10191. For other examples, see: (b) M.-A. Tehfe, J. Lalevé, F. Morlet-Savary, B. Graff and J. P. Fouassier, *Macromolecules*, 2011, **44**, 8374; (c) J. Lalevé, N. Blanchard, M.-A. Tehfe, M. Peter, F. Morlet-Savary and J. P. Fouassier, *Macromol. Rapid Commun.*, 2011, **32**, 917.
- For examples of thermal and UV initiation of TTMSS-based radical reactions, see: (a) A. Postigo, S. Kopsov, C. Ferreri and C. Chatgililoglu, *Org. Lett.*, 2007, **9**, 5159;

- (b) A. Postigo, S. Kopsov, S. S. Zlotsky, C. Ferreri and C. Chatgililoglu, *Organometallics*, 2009, **28**, 3282.
- 7 It should be noted that some ultraviolet radiation is transmitted through the phosphor coating and the glass envelope of CFL-bulbs (mainly UVA). It is possible that this trace amount of UV radiation can be involved in the initiation of the TTMSS-based reactions by photodecomposition of a small amount of the substrate (for details, see ESI†). For a general study on UV radiation of CFL, see: M. Khazova and J. B. O'Hagan, *Radiat. Prot. Dosim.*, 2008, **131**, 521.
- 8 For a detailed mechanistic study, see: (a) A. B. Zaborovskiy, D. S. Lutsyk, R. E. Prystansky, V. I. Kopylets, V. I. Timokhin and C. Chatgililoglu, *J. Organomet. Chem.*, 2004, **689**, 2912. For an excellent report on the addition of aryl iodides to arene mediated by TTMSS/O<sub>2</sub>, see: (b) D. P. Curran and A. I. Keller, *J. Am. Chem. Soc.*, 2006, **128**, 13706. See also ref. 6b and 8.
- 9 Dosing of air via a syringe to a reaction mixture under an argon atmosphere: (a) J.-L. Wang, Z.-Y. Zhu, W. Huang, M.-L. Deng and X.-G. Zhou, *J. Organomet. Chem.*, 2008, **693**, 2188. Dosing via an oxygen-filled balloon connected to the vessel through a needle deeply immersed in the degassed reaction solution, see ref. 6b. In both examples, the excess of air/oxygen inhibits the reaction. The combination of Et<sub>3</sub>B and air is also known to initiate TTMSS-mediated reactions, see e.g. (b) E. Hasegawa, Y. Ogawa, K. Kakinuma, H. Tsuchida, E. Tosaka, S. Takizawa, H. Muraoka and T. Saikawa, *Tetrahedron*, 2008, **64**, 7724.
- 10 For TTMSS-mediated hydrosilylation of alkenes and carbonyl compounds, see e.g. ref. 6a.



## **ANEXO II.2:**

### ***INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA***



## ANEXO II.2. INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

Electronic Supplementary Material (ESI) for Green Chemistry  
This journal is © The Royal Society of Chemistry 2013

### Practical Metal- and Additive-Free Methods for Radical-Mediated Reduction and Cyclization Reactions

Hao Jiang, Jesper R. Bak, Francisco Javier López-Delgado and Karl Anker Jørgensen\*

[\*] Department of Chemistry, Aarhus University  
DK-8000 Aarhus C, Denmark  
Fax (45) 8919 6199, e-mail: kaj@chem.au.dk

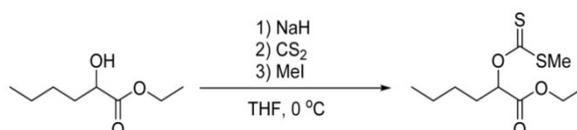
#### Contents

1.	General methods	S2
2.	Screening and control experiments	S3
3.	General procedure and compound characterizations	S5
4.	Mechanistic discussion	S10

### 1. General methods

NMR spectra were acquired on a Varian AS 400 spectrometer, running at 400 MHz for  $^1\text{H}$  and 100 MHz for  $^{13}\text{C}$ , respectively. Chemical shifts ( $\delta$ ) are reported in ppm relative to residual solvent signals ( $\text{CHCl}_3$ , 7.26 ppm for  $^1\text{H}$ -NMR,  $\text{CDCl}_3$ , 77.0 ppm for  $^{13}\text{C}$ -NMR). The following abbreviations are used to indicate the multiplicity in NMR spectra: s, singlet; d, doublet; t, triplet; q, quartet; quint., quintet; m, multiplet; bs, broad signal. Deuterium-exchangeable proton signals (OH signals) are omitted for clarity reasons.  $^{13}\text{C}$ -NMR spectra were acquired on a broad band decoupled mode. Mass spectra were recorded on a micromass LCT spectrometer using electrospray ( $\text{ES}^+$ ) ionization techniques. Analytical thin layer chromatography (TLC) was performed using pre-coated aluminium-backed plates (Merck Kieselgel 60 F254) and visualized by ultraviolet irradiation or  $\text{KMnO}_4$  dip. An Osram Dulux Longlife 30W-840 bulb was employed for irradiation. Unless otherwise noted, analytical grade solvents and commercially available reagents were used without further purification. For flash chromatography (FC) silica gel ( $\text{SiO}_2$  60, 230-400 mesh, Fluka) was used. Physical and spectroscopic data of known products were compared and found identical to literature reports (references cited for each compound). Starting materials **3g**<sup>1</sup> and **9a,b**<sup>2</sup> were prepared following literature procedures.

Compound **1b** was prepared by the following procedure:



To a suspension of NaH (5.4 mmol, 1.1 eq.) in THF (5 mL) at 0 °C under argon atmosphere was added a solution of ethyl 2-hydroxyhexanoate (4.9 mmol, 1 eq.) in THF (5 mL). The reaction mixture was stirred at 0 °C for 25 min, after which carbon disulfide (14.2 mmol, 3 eq.) was added. After 35 min of stirring at 0 °C, methyl iodide (29.8 mmol, 6 eq.) was added and the stirring was continued at 0 °C for another hour. The reaction was quenched with ice and  $\text{NH}_4\text{Cl}$  (sat.) and extracted with  $\text{Et}_2\text{O}$  (2 x 15 mL). The combined organic phases were washed with 1 M NaOH and brine, dried over  $\text{MgSO}_4$  and concentrated *in vacuo* to yield **1b** as a brown oil in 85% yield.  $^1\text{H}$ -NMR (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 5.64 (dd,  $J = 7.6, 5.1$  Hz, 1H), 4.21 (q,  $J = 7.1$  Hz, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.06-1.90 (m, 2H), 1.49-1.32 (m, 4H), 1.27 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H), 0.92 (t,  $J = 7.1$  Hz, 3H).  $^{13}\text{C}$ -NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  ppm 215.8, 169.2, 80.3, 61.4, 31.1, 27.3, 22.2, 19.2, 14.1, 13.8. HRMS: calculated for ( $\text{M}+\text{Na}^+$ ): 273.0590; found: 273.0579.

<sup>1</sup> R. M. Denton, J. T. Scragg and J. Saska, *Tetrahedron Lett.*, 2011, **52**, 2554.

<sup>2</sup> (a) A. Dahlén, A. Petersson and G. Hilmersson, *Org. Biomol. Chem.*, 2003, **1**, 2423; (b) M. Durandetti, L. Hardou, R. Lhermet, M. Rouen and J. Maddaluno, *Chem. Eur. J.*, 2011, **17**, 12773.

## 2. Screening and control experiments

Table S1. Screening results for a photo-initiated protocol.<sup>a</sup>

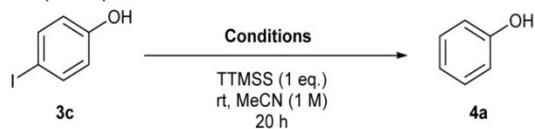
Entry	[1a] (M)	Conditions	Yield (%) <sup>b</sup>
1	0.1 <sup>c</sup>	Ru(bpy) <sub>3</sub> Cl <sub>2</sub> (0.1 mol%), Et <sub>3</sub> N (0.05 eq.), TTMS (1 eq.)	>95
2	0.1 <sup>c</sup>	TTMS (1 eq.)	>95
3	0.1 <sup>d</sup>	TTMS (1 eq.)	>95
4	0.1 <sup>d</sup>	TTMS (1 eq.), no light	<1
5	0.1 <sup>d</sup>	TTMS (1 eq.), no light, 50 °C	<5
6 <sup>e</sup>	1 <sup>d</sup>	TTMS (1 eq.)	>95

<sup>a</sup> Performed with 0.1 mmol **1a** in MeCN. <sup>b</sup> NMR yield using 1,3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> as internal standard. <sup>c</sup> Degassed by three cycles of freeze-pump-thaw. <sup>d</sup> Degassed by 1 min argon sparging. <sup>e</sup> Performed on 0.5 mmol scale.

Table S2. Screening results for an oxygen-initiated protocol under air atmosphere.<sup>a</sup>

Entry	[1a] (M)	Temperature (°C)	Yield (%) <sup>b</sup>
1	1	20	<1
2	1	30	5
3	1	40	79
4	1	50	87 (>95 <sup>c</sup> )
5	1	60	87
6 <sup>d</sup>	0.2	50	80
7 <sup>e</sup>	2	50	90

<sup>a</sup> Performed with 0.5 mmol **1a** in MeCN. <sup>b</sup> NMR yield using 1,3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> as internal standard. <sup>c</sup> TTMS (1.5 eq.) was employed. <sup>d</sup> Performed on 0.05 mmol scale. <sup>e</sup> Performed on 1 mmol scale.

**Table S3.** Screening results *p*-iodophenol.<sup>a</sup>

Entry	Light	Conditions	Yield (%) <sup>b</sup>
1	ON <sup>c</sup>	Degassed by Ar-sparging	>95
2	OFF	Degassed by Ar-sparging	<1
3	OFF	Degassed by Ar-sparging, 50 °C	30
4	OFF	Degassed by 3 x FPT cycles, 50 °C	30
5	OFF	Air atmosphere	>95

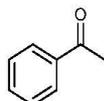
<sup>a</sup> Performed with 0.5 mmol **3c** in MeCN at rt. <sup>b</sup> NMR yield using 1,3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> as internal standard. <sup>c</sup> Temperature of the reaction mixture upon irradiation reaches ca. 30 °C.

### 3. General procedures and characterizations

#### General procedures

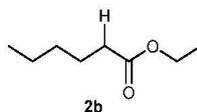
**Method A (employing irradiation using a household CFL-bulb):** To a Schlenk-tube (or an ordinary test tube) charged with a magnetic stirring bar was added the substrate (0.5 mmol), tris(trimethylsilyl)silane (TTMSS) (0.5 mmol or the given amount) and MeCN (0.5 mL) under a nitrogen atmosphere. The reaction mixture was then briefly degassed by nitrogen or argon sparging for 1 min. The reaction was stirred at ca. 10 cm's distance from a 30 W household compact fluorescent light bulb until completion of reaction, which was monitored by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy (usually within 24 h). Direct purification by FC on silica gel afforded the final products. For highly non-polar compounds, the crude reaction mixture was concentrated *in vacuo* in the presence of silica. The crude product, absorbed on silica, was then charged on the column and subjected to FC (gradient pentane/EtOAc or pentane/Et<sub>2</sub>O). Due to their high volatility, the yield of some products was determined by <sup>1</sup>H NMR using 1,3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> as internal standard.

**Method B (employing an air atmosphere at rt or 50 °C):** To an ordinary vial charged with a magnetic stirring bar was added the substrate (0.5 mmol), tris(trimethylsilyl)silane (TTMSS) (0.5 mmol or the given amount) and MeCN (0.5 mL) under air atmosphere (closed with screw cap). The reaction mixture was stirred at rt (for substrates **3a-g** and **5**) or at 50 °C (for substrates **1**, **7**) until completion of reaction, which was monitored by <sup>1</sup>H-NMR spectroscopy. Direct purification by FC on silica gel afforded the final products. For highly non-polar compounds, the crude reaction mixture was concentrated *in vacuo* in the presence of silica. The crude product, absorbed on silica, was then charged on the column and subjected to FC (gradient pentane/EtOAc or pentane/Et<sub>2</sub>O). Due to their high volatility, the yield of some products was determined by <sup>1</sup>H NMR using 1,3,5-(CF<sub>3</sub>)<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>H<sub>3</sub> as internal standard.



2a

Following the general procedures (1 eq. of TTMSS, 20 h) using **1a** as substrate, compound **2a**<sup>3</sup> was formed in 98% (Method A) and 87% (Method B) yield (by <sup>1</sup>H-NMR to an internal standard). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.96 (d, *J* = 7.4 Hz, 2H), 7.56 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 198.3, 137.2, 133.2, 128.7, 128.4, 26.7. When employing **3d** as substrate, **2a** was obtained in 80% (Method A) and 53% (Method B) isolated yield. With **3h** as substrate, the reaction was much more demanding. With 2 eq. TTMSS and 7 d of reaction time, **2a** was obtained in 50% isolated yield following Method A. Method B facilitated only low conversion of the substrate.

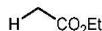


2b

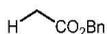
Following the general procedures (1 eq. of TTMSS, 24 h), compound **2b**<sup>4</sup> was formed in 91% (Method A) and 61% (Method B) yield (by <sup>1</sup>H-NMR to an internal standard). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4.11 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.27 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 1.61 (quint., *J* = 7.5 Hz, 2H), 1.36 – 1.27 (m, 4H), 1.24 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H), 0.88 (t, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 173.9, 60.2, 34.4, 31.3, 24.7, 22.3, 14.3, 13.9.

<sup>3</sup> K. Moriyama, M. Takemura and H. Togo, *Org. Lett.*, 2012, **14**, 2414.

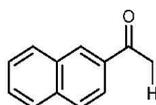
<sup>4</sup> F. Alonso, P. Riente and M. Yus, *Tetrahedron*, 2009, **65**, 10637.

**2c**

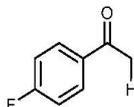
Following the general procedures (1 eq. of TTMSS, 24 h), compound **2c**<sup>5</sup> was formed in 98% (Method A) and 95% (Method B) yield (by <sup>1</sup>H-NMR to an internal standard). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 4.12 (q, *J* = 7.1 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.26 (t, *J* = 7.1 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 171.4, 60.5, 21.0, 14.2.

**2d**

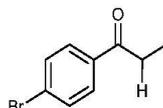
Following the general procedures (1 eq. of TTMSS, 24 h), compound **2d**<sup>6</sup> was obtained in 87% (Method A) and 80% (Method B) yield after purification by FC (pentane/Et<sub>2</sub>O gradient) as a colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.40-7.32 (m, 5H), 5.11 (s, 2H), 2.10 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 170.8, 135.9, 128.5, 128.2, 66.2, 20.9.

**2e**

Following the general procedures (1 eq. of TTMSS, 24 h), compound **2e**<sup>7</sup> was obtained in 98% (Method A) and 88% (Method B) yield after purification by FC (pentane/EtOAc gradient) as a colorless solid. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.45 (s, 1H), 8.03 (dd, *J* = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 7.9 Hz, 1H), 7.92-7.81 (m, 2H), 7.65-7.50 (m, 2H), 2.72 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 197.9, 135.5, 134.5, 132.5, 130.1, 129.5, 128.4, 128.3, 127.7, 126.7, 123.8, 26.6.

**2f**

Following the general procedures (1 eq. of TTMSS, 24 h), compound **2f**<sup>7</sup> was obtained in 89% (Method B) and 76% (Method B) yield after purification by FC (pentane/EtOAc gradient) as a colorless solid. <sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.02-7.97 (m, 2H), 7.16-7.11 (m, 2H), 2.57 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 196.4, 165.7 (d, *J* = 254.6 Hz), 133.6 (d, *J* = 3.0 Hz), 130.9 (d, *J* = 9.4 Hz), 115.6 (d, *J* = 21.9 Hz), 26.4.

**2g**

Following the general procedures (1 eq. of TTMSS, 24 h), compound **2g**<sup>8</sup> was obtained in 93% (Method A) and 90% (Method B) yield after purification by FC (pentane/EtOAc gradient) as an off white solid. <sup>1</sup>H-NMR

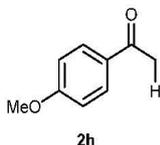
<sup>5</sup> H. E. Gottlieb, V. Kotlyar and A. Nudelman, *J. Org. Chem.*, 1997, **62**, 7512.

<sup>6</sup> Y.-C. Yang, D. Y. C. Leung and P. H. Toy, *Synlett*, 2013, **24**, 1870.

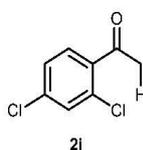
<sup>7</sup> T. M. Gøgsig, J. Kleimark, S. O. N. Lill, S. Korsager, A. T. Lindhardt, P.-O. Norrby and T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.*, 2012, **134**, 443.

<sup>8</sup> B. Scheiper, M. Bonnekesel, H. Krause and A. Fürstner, *J. Org. Chem.*, 2004, **69**, 3943.

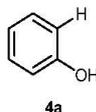
(400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.86-7.70 (m, 2H), 7.59-7.47 (m, 2H), 2.93 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.2 Hz, 3H).  
<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 199.5, 135.5, 131.7, 129.4, 127.9, 31.7, 8.0.



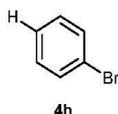
Following the general procedures (1 eq. of TTMSS, 24 h), compound **2h**<sup>9</sup> was obtained in 89% (Method A) and 86% (Method B) yield after purification by FC (pentane/EtOAc gradient) as a colorless solid. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 6.90 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.52 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 196.6, 163.4, 130.5, 130.2, 113.6, 55.3, 26.2.



Following the general procedure (1.5 eq. of TTMSS, 24 h), compound **2i**<sup>10</sup> was obtained in 91% (Method A) after purification by FC (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Et<sub>2</sub>O 99:1) as an off white solid. Method B failed to provide satisfactory conversion of the substrate. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.53 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.45 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 198.8, 137.6, 137.1, 132.4, 130.6, 130.4, 127.3, 30.6.



Following the general procedures (1 eq. of TTMSS, 24 h) using **3a** as substrate, compound **4a**<sup>11</sup> was obtained in 98% yield (for both Method A and B) after purification by FC (pentane/EtOAc gradient) as a colorless solid. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.25 (t, *J* = 7.9 Hz, 2H), 6.94 (t, *J* = 7.4 Hz, 1H), 6.84 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 155.5, 129.8, 121.0, 115.4. When employing **3b** as substrate, **4a** was obtained in 73%/83% yield. When employing **3c** as substrate, **4a** was obtained in 70%/79% yield.



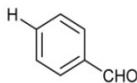
Following the general procedures (1 eq. of TTMSS, 24 h), compound **4b**<sup>12</sup> was formed in 93% (Method A) and 89% (Method B) yield (by <sup>1</sup>H-NMR to an internal standard). <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.54 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.36-7.24 (m, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 131.5, 130.0, 126.9, 122.5.

<sup>9</sup> Q. Gao, S.-Y. Li, Y.-M. Pan, Y.-L. Xu and H.-S. Wang, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 3775.

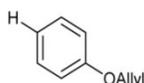
<sup>10</sup> G.-F. Zhang, X.-W. Han, Y.-X. Luan, Y. Wang, X. Wen and C.-R. Ding, *Chem. Commun.*, 2013, **49**, 7908.

<sup>11</sup> H. Jiang, L. Lykke, S. U. Pedersen, W.-J. Xiao and K. A. Jørgensen, *Chem. Commun.*, 2012, **48**, 7203.

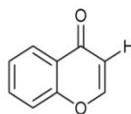
<sup>12</sup> B. Li, L.-F. Gao, F.-L. Bian and W. Yu, *Tetrahedron Lett.*, 2013, **54**, 1063.

**4c**

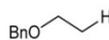
Following the general procedures (1 eq. of TTMSS, 24 h), compound **4c**<sup>13</sup> was obtained in 84% (Method A) and 75% yield (Method B) after purification by FC (pentane/EtOAc gradient) as a colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 10.01 (s, 1H), 7.90-7.82 (m, 2H), 7.65-7.56 (m, 1H), 7.56-7.46 (m, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 192.3, 136.3, 134.4, 129.6, 128.9.

**4d**

Following the general procedures (1.0 eq. of TTMSS, 24 h), compound **4d**<sup>14</sup> was obtained in 60% (Method A; contaminated with <5% of the dimeric product from radical dimerization) and 99% (Method B, 1.5 eq. of TTMSS, 24 h) yield after purification by FC (pentane/EtOAc gradient) as a pale yellow oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.29 (m, 2H), 6.99-6.91 (m, 3H), 6.07 (ddt, *J* = 17.3, 10.6, 5.3 Hz, 1H), 5.42 (dq, *J* = 17.3, 1.6 Hz, 1H), 5.29 (dq, *J* = 10.5, 1.4 Hz, 1H), 4.55 (dt, *J* = 5.3, 1.6 Hz, 2H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 158.6, 133.3, 129.4, 120.8, 117.6, 114.7, 68.7.

**6**

Following the general procedures (1 eq. of TTMSS, 24 h), compound **6**<sup>15</sup> was obtained in 73% (Method A) and 95% (Method B) yield after purification by FC (pentane/EtOAc gradient) as a colorless solid. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 8.21 (dd, *J* = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.86 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H), 7.71-7.64 (m, 1H), 7.50-7.37 (m, 2H), 6.35 (d, *J* = 6.0 Hz, 1H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 177.8, 156.7, 155.4, 133.9, 126.0, 125.4, 125.1, 118.3, 113.2.

**8**

Following the general procedures (2 eq. of TTMSS, 24 h), compound **8**<sup>16</sup> was obtained in 52% (Method A) and 95% (Method B) yield after purification by FC (pentane/EtOAc gradient) as a colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.39-7.27 (m, 5H), 4.52 (s, 2H), 3.55 (q, *J* = 7.0 Hz, 2H), 1.26 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 138.7, 128.5, 127.8, 127.6, 72.9, 65.9, 15.4.

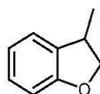
<sup>13</sup> Y.-F. Wang, H.-B. Zhao, Z.-Z. Hu, M. Kimura, Z.-Q. Zhang, L. Peng and K. Hiratsuka, *Synthesis*, 2011, 287.

<sup>14</sup> H. Noda, K. Motokura, A. Miyaji and T. Baba, *Adv. Synth. Catal.*, 2013, **355**, 973.

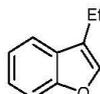
<sup>15</sup> A. V. Dubrovskiy and R. C. Larock, *Tetrahedron*, 2013, **69**, 2789.

<sup>16</sup> N. Sakai, T. Moriya and T. Konakahara, *J. Org. Chem.*, 2007, **72**, 5920.

Electronic Supplementary Material (ESI) for Green Chemistry  
This journal is © The Royal Society of Chemistry 2013

**10a**

Following Method A (1 eq. of TTMSS, 24 h), compound **10a**<sup>17</sup> was obtained in 62% yield after purification by FC (pentane/EtOAc 19:1) as a pale yellow oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.16 (d, *J* = 7.3 Hz, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 6.87 (td, *J* = 7.4, 1.0 Hz, 1H), 6.79 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 4.68 (t, *J* = 8.8 Hz, 1H), 4.07 (dd, *J* = 8.6, 7.5 Hz, 1H), 3.62-3.48 (m, 1H), 1.33 (d, *J* = 6.9 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 159.7, 132.2, 128.0, 123.8, 120.4, 109.4, 78.4, 36.5, 19.3.

**10b**

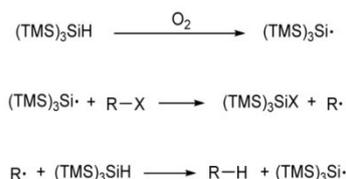
Following Method A (1 eq. of TTMSS, 24 h), compound **10b**<sup>18</sup> was obtained in 51% yield after purification by FC (pentane/EtOAc gradient) as a colorless oil. <sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 7.58-7.54 (m, 1H), 7.46 (dt, *J* = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 1.2 Hz, 1H), 7.29 (ddd, *J* = 8.2, 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.26-7.21 (m, 1H), 2.71 (dq, *J* = 7.5, 1.2 Hz, 2H), 1.34 (t, *J* = 7.5 Hz, 3H). <sup>13</sup>C-NMR (100 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ ppm 155.4, 140.5, 128.2, 124.0, 122.3, 122.1, 119.6, 111.4, 17.0, 13.5.

<sup>17</sup> J. Barluenga, F. J. Fañanás, R. Sanz and C. Marcos, *Chem. Eur. J.*, 2005, **11**, 5397.

<sup>18</sup> M. Durandetti, L. Hardou, M. Clémenta and J. Maddaluno, *Chem. Commun.*, 2009, 4753.

#### 4. Mechanistic discussion

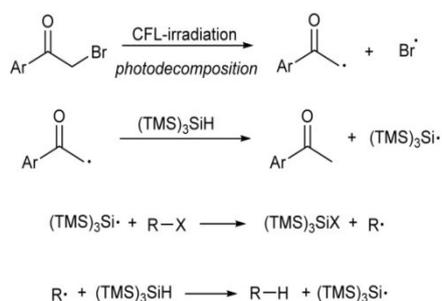
The oxygen-initiated reactions are believed to follow the general mechanism of oxygen-initiated tris(trimethylsilyl)silane-mediated radical reactions. A simplified overview of the general mechanisms is outlined in Scheme S1. Initiation by oxygen occurs with the contaminant formation of a silyl radical (and a peroxyradical). This species reacts readily with substrates such as alkyl or aryl halides to generate the corresponding alkyl or aryl radical species ( $R\cdot$ ). Propagation occurs via hydrogen abstraction from another silane molecule by  $R\cdot$ , furnishing the desired product while regenerating a new silyl radical.



**Scheme S1** Simplified mechanism of the oxygen-initiated dehalogenation reaction.

It should be noted that Scheme S1 only holds a simplified mechanistic overview. Other species, such as siloxane, different peroxyradicals and peroxide species, are formed and involved in the oxygen-mediated initiation pathway. This process has previously been studied in detail (see reference 8 in the manuscript).

For the irradiation-mediated protocol, the mechanism of initiation is more unclear. The homolytic cleavage of the Si-H bond by visible light is not very likely, since TTMSS has no significant absorbance above 210 nm.<sup>19</sup> One possibility is that the trace amount of UV components in the emitted light is involved in the initiation process. UV irradiation at 254 nm has previously been shown to drive TTMSS-based reactions (see reference 6b in the manuscript). However, the amount, if any, of UVC emitted by CFLs is extremely limited (see reference 7 in the manuscript). The majority of the ultraviolet radiation is transmitted through the phosphor coating and the glass envelope of CFL-bulbs consists of UVA. The UVA (315-400 nm) emission of the employed light source, Osram Dulux Longlife 30W-840 bulb, has been measured by the manufacturer to 60.8 mW/m<sup>2</sup>.<sup>20</sup> Substrates, such as  $\alpha$ -bromoacetophenone **1a**, have a reasonable absorbance in the UVA region, and are known to undergo photodecomposition to a phenacyl radical and a bromine atom in alcoholic solvents.<sup>21</sup> It is possible that the formation of a trace amount of the carbon-centered radical can be triggered by CFL-irradiation in MeCN. This carbon-based radical should then readily perform H-abstraction from TTMSS, which will generate the required silyl radical for chain propagation. This possible initiation route is depicted in Scheme S2.



<sup>19</sup> H. Gilman, W. H. Atwell, P. K. Sen and C. L. Smith, *J. Organomet. Chem.*, 1965, **4**, 163.

<sup>20</sup> Compact Fluorescent Lamps OSRAM DULUX, technical guide, p. 26.

<sup>21</sup> J. Renaud and J. C. Scaiano, *Can. J. Chem.*, 1996, **74**, 1724.

**Scheme S2** Possible initiation route by photodecomposition induced by CFL-irradiation.

Intriguingly, several other substrates, without any significant UVA absorbance, are also able to participate in the reaction, thus complicating the attempted rationalization. It is possible that only a minimum amount of photodecomposition (which might take place even for these substrates) is necessary to trigger the initiation of the reaction. Alternatively, the initiation process for the reduction of different types of substrates may also proceed via completely different mechanisms. Nevertheless, a future full mechanistic study might be necessary to fully unveil the complexity of such mechanism.