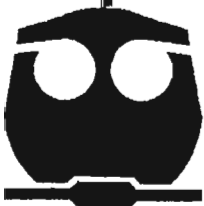




UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.
FACULTAD DE QUÍMICA.

**Efecto Mariposa: Estereocontrol de Especies
Catalíticamente Activas Pd-ditioéter en
Alquilación Alílica Asimétrica.**

T E S I S
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE :
Q U Í M I C A
P R E S E N T A :
MARTHA VERÓNICA ESCÁRCEGA BOBADILLA.



MÉXICO, D.F.



EXAMENES PROFESIONALES
FACULTAD DE QUÍMICA

2005.

m343581



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Jurado asignado:

Presidente: Profa. Silvia Elena Castillo Blum.

Vocal: Prof. José Alfredo Vázquez Martínez.

Secretario: Profa. Erika Martín Arrieta.

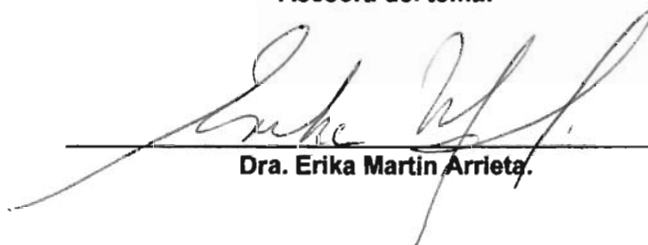
1 er. Suplente: Prof. Armando Marín Becerra.

2º Suplente: Profa. Leticia Flores Santos.

Sitio en donde se desarrolló el tema:

Laboratorio 217, Departamento de Química Inorgánica y Nuclear. División de Estudios de Posgrado. Facultad de Química, UNAM.

Asesora del tema:



Dra. Erika Martín Arrieta.

Sustentante:



Martha Verónica Escárcega Bobadilla.

Agradecimientos.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por brindarme la oportunidad de formarme en ella, y por ser mi casa durante los últimos años.

A la Facultad de Química, por brindarme la oportunidad de pertenecer y laborar en ella.

Al Departamento de Química Inorgánica y Nuclear, por el apoyo recibido durante la elaboración de esta tesis.

A la DGAPA (202902), por el apoyo económico recibido durante la realización de este trabajo.

Al PAEA, por el apoyo económico recibido durante mis estudios de licenciatura.

A la Dra. Erika Martín, por su valioso apoyo y asesoría durante la realización de esta tesis e inculcarme el gusto por ésta área de la química.

Al H. Jurado, por las observaciones y recomendaciones hechas para que este trabajo saliera adelante.

A la USAI, por los servicios analíticos brindados durante este tiempo.

A todos los profesores de la Facultad de Química que durante éstos años participaron en mi formación.

A la Dra. Montserrat Gómez, por recibirme en su grupo de trabajo en la Universidad de Barcelona.

Dedicatorias.

A la Universidad Nacional Autónoma de México, por darme todo durante mi formación

A la Facultad de Química, por ser mi casa durante estos años.

A Erika, por brindarme su amistad y un lugar en su grupo de trabajo, por toda la ayuda, apoyo y dedicación recibidos durante mi formación.

A la profesora Caridad Fuster Guzmán, por brindarme su amistad durante todos estos años

A Flor, por su apoyo durante esta etapa de mi vida.

A Gustavo, por su apoyo incondicional durante mis estudios.

A mi abue, por el apoyo recibido en mis estudios.

A mi tía Rosy, por el apoyo brindado.

A todos aquellos que de alguna manera han estado presentes y me han apoyado.

A la Miss y a Eva, por estar allí, con su peculiar sentido del humor.

A Fernando, David, Isabelle, Arnald, Charo, Cristina, por hacer de mi estancia en Barcelona una experiencia única.

A Joan Carles Bayón, por la ayuda y orientación.

Parte de los resultados obtenidos en este proyecto fueron presentados en la 36th Internacional Conference on Coordination Chemistry.

ÍNDICE

1. Introducción	1
2. Antecedentes	5
2.1. Quiralidad	5
2.2. Catálisis asimétrica en fase homogénea	8
2.3. Reacción de alquilación alílica catalizada por Pd(II)	10
2.4. Ligantes	15
2.4.1. Ligantes azufrados homodonadores quirales	19
2.5. Efecto mariposa: Planteamiento, hipótesis y objetivos	22
3. Resultados y discusión	26
3.1. Síntesis y caracterización del ligante cíclico quiral DIOS-DMPS	26
3.1.1. Síntesis y caracterización del ditosilo 1	28
3.1.1.1. Descripción del espectro de RMN ¹ H para 1	28
3.1.1.2. Descripción del espectro de RMN ¹³ C para 1	29
3.1.2. Síntesis y caracterización del ditioacetato 2	30
3.1.2.1. Descripción y análisis del espectro de infrarrojo de 2	31
3.1.2.2. Descripción y análisis del espectro de RMN ¹ H de 2	32
3.1.2.3. Descripción y análisis del espectro de RMN ¹³ C de 2	34
3.1.2.4. Descripción y análisis del espectro de masas de 2	34
3.1.3. Síntesis y caracterización del ditiol 3	35
3.1.3.1. Descripción y análisis del espectro de infrarrojo de 3	35
3.1.3.2. Descripción y análisis del espectro de RMN ¹ H de 3	36
3.1.3.3. Descripción y análisis del espectro de RMN ¹³ C de 3	38
3.1.3.4. Descripción y análisis del espectro de masas de 3	38
3.1.4. Síntesis y caracterización del ditriflato 4	39
3.1.4.1. Descripción y análisis del espectro de RMN ¹ H para 4	40
3.1.5. Síntesis y caracterización del ditioéter 5	40
3.1.5.1. Descripción y análisis del espectro de infrarrojo de 5	42
3.1.5.2. Descripción y análisis del espectro de RMN ¹ H de 5	42

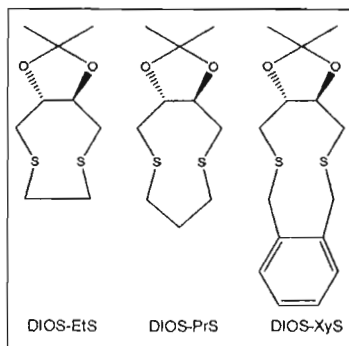
3.1.5.3.	Descripción y análisis del espectro de RMN ¹³ C de 5	46
3.1.5.4.	Descripción y análisis del espectro de masas de 5	47
3.2.	Síntesis y caracterización del compuesto organometálico de Pd(II)	48
3.2.1.	Descripción y análisis del espectro de infrarrojo de 6	49
3.2.2.	Descripción y análisis del espectro de RMN ¹ H de 6	49
3.2.3.	Descripción y análisis del espectro de RMN ¹³ C de 6	52
3.2.4.	Descripción y análisis del espectro de masas de 6	53
3.3.	Reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por Pd(II)	54
4.	Conclusiones	60
4.1.	Resumen del trabajo realizado	60
4.2.	Conclusiones	60
5.	Sección experimental	63
5.1.	Síntesis del ligante ditióéter cíclico quiral DIOS-DMPS	65
5.1.1.	Síntesis del compuesto (2 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-di- <i>p</i> -toluensulfonato de pentilo (1)	65
5.1.2.	Síntesis del compuesto (2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-ditiacetato de pentilo (2)	66
5.1.3.	Síntesis del compuesto (2 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-pentano ditiol (3)	67
5.1.4.	Síntesis del compuesto (2 <i>R</i> , 3 <i>R</i>)- <i>O</i> -isopropilidén-1,4- <i>bis</i> (trifluorometansulfonato) (4)	68
5.1.5.	Síntesis del compuesto (2 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i>)-7,8- <i>O</i> -isopropilidén-1,5-ditio-2,4-dimetilciclononano (5)	69
5.2.	Síntesis de la especie de Pd(II) catalíticamente activa	70
5.2.1.	Síntesis del compuesto [Pd{η ³ -C ₃ H ₃ (C ₆ H ₅) ₂ }{(2 <i>R</i> , 4 <i>R</i> , 7 <i>R</i> , 8 <i>R</i>)-7,8- <i>O</i> -isopropilidén-1,5-ditio-2,4-dimetilciclononano}]PF ₆ (6)	70
5.3.	Sustitución alílica asimétrica catalizada por Pd(II)	71
5.3.1.	Procedimiento catalítico	71
5.3.2.	Determinación de la conversión y el exceso enantiomérico	72
5.3.2.1.	Determinación de la conversión	72
5.3.2.2.	Determinación del exceso enantiomérico	72
5.3.2.2.1.	High Performance Liquid Chromatography (HPLC)	72
5.3.2.2.2.	Polarimetría	73

	5.3.2.2.3 RMN ^1H empleando reactivos de desplazamiento	73
Apéndice		74

Abreviaturas.

L-DOPA	3,4-dihidroxi-L-fenilalanina
DIOS-DMPS	(2R,4R,7R,8R)-7,8-O-isopropilidén-1,5-ditio-2,4-dimetilciclononano
DNA	Ácido desoxirribonucléico
ed	exceso diastereoisomérico. Diferencia, en valor absoluto, de la proporción de diastereoisómeros entre el total de los mismos.
BINAP	(S)-2,2'-bis(diciclohexilfosfino)-1,1'-binaftil.
Ph	Fenilo
Me	Metil
iPr	Isopropil
tBu	Terbutil
Naph	Naftil
kcal	kilocalorías
Conv	Conversión
ee	Exceso enantiomérico. Diferencia, en valor absoluto, de la proporción de enantiómeros entre el total de producto.
HPLC	High Performance Liquid Chromatography

DIOS-EtS
DIOS-PrS
DIOS-XyS



TsCl	Cloruro de <i>p</i> -toluénsulfonilo
Py	Piridina
TA	Temperatura ambiente
DMF	Dimetilformamida
THF	Tetrahidrofurano
S _N 2	Sustitución nucleofílica bimolecular
COSY	Correlation Spectroscopy
RMN	Resonancia Magnética Nuclear
HETCOR	Heteronuclear Correlation Spectroscopy
NOESY	Nuclear Overhauser Effect Spectroscopy
RMN-TV	Resonancia Magnética Nuclear de Temperatura Variable
IR	Infrarrojo
UV	Ultravioleta

1. Introducción.

Hoy en día la obtención de productos químicos en su forma enantioméricamente pura, a bajo costo monetario y ecológico, ha llevado a desarrollar nuevas rutas de síntesis de manera más limpia y eficaz. Actualmente existen diversas formas de lograr esto, como son la síntesis asimétrica¹ y la resolución de mezclas racémicas,² sin embargo presentan desventajas importantes, en la primera, en su versión clásica, se emplean sustratos quirales y/o cantidades estequiométricas de inductores quirales y en la segunda, se tiene la limitante de que no es posible obtener más del 50% de rendimiento de un compuesto en su forma enantioméricamente pura.

Afortunadamente existen otras alternativas como el uso de procesos catalíticos asimétricos, tanto en fase homogénea como en fase heterogénea.³

Dentro de la catálisis homogénea⁴ se encuentran procesos de suma importancia,^{5,6} como son la hidrogenación, la polimerización de olefinas y la hidroformilación, los cuales permiten actualmente la obtención a escala industrial de productos como la L-DOPA,⁷ fármaco utilizado para tratamiento del mal de

¹ A. C. Regan, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 357.

² E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, New York, **1994**.

³ S. A. Moya en *Fundamentos y aplicaciones de la Catálisis Homogénea: Capítulo 1*. Eds. L. A. Oro, E. Sola, CYTED. 2ª Edición. Zaragoza, **2000**.

⁴ P. W. N. M. van Leeuwen. *Homogeneous Catalysis. Understanding the Art*. Kluwer Academia Publishers. Amsterdam, **2004**.

⁵ L. A. Oro, en *Fundamentos y Aplicaciones de la Catálisis Homogénea*: L. A. Oro, E. Sola, CYTED. 2ª Edición. Zaragoza, **2000**.

⁶ B. Cornils, W. A. Herrmann, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds: A Comprehensive Handbook in Two Volumes*, VCH, **1996**.

⁷ W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.*, **1975**, 97, 2567.

Parkinson, la *N*-acetil-(*S*)-fenilalanina,⁸ empleada para la producción del edulcorante aspartame⁹ por mencionar algunos ejemplos.

Dentro de los procesos catalíticos en fase homogénea, un proceso de especial interés es la alquilación alílica asimétrica catalizada por metales de transición. Este proceso tiene como ventaja la formación de enlaces carbono-carbono de manera enantioselectiva, lo cual le da un alto valor agregado a los productos que se obtienen mediante su empleo. Entre los productos que se han sintetizado utilizando este tipo de reacción, cabe señalar el Tipranavir,¹⁰ agente inhibidor del VIH y el filantocin,¹⁰ agente antitumoral, entre otros.

Hasta ahora se han evaluado una gran cantidad de catalizadores quirales en reacciones de alquilación alílica asimétrica, utilizando ligantes heterodonadores y homodonadores. Usando como centros metálicos W,¹¹ Mo,¹² Cu,¹³ Ir,¹⁴ Ni,¹⁵ Pt,¹⁵ Pd,^{10,15} siendo los sistemas catalíticos basados en paladio son los que han arrojado mejores resultados. También se han probado una amplia gama de ligantes quirales bi- y monodentados hetero- y homodonadores.^{10,15} Error! Marcador no definido.

Dentro de los ligantes homodonadores, durante los últimos años nuestro grupo de trabajo, ha venido estudiando los ligantes de tipo ditioéter, obteniéndose excelentes resultados en alquilación alílica asimétrica catalizada por Pd(II).

Sin embargo, este tipo de ligantes presentan inversión piramidal en el átomo de azufre¹⁷ al momento de estar éste coordinado al centro metálico, y dado que el

⁸ a) M. Fiorini, G. M. Giongo, *J. Mol. Catal. A: Chemistry*, **1979**, 5, 303. b) M. Fiorini, G. M. Giongo, *J. Mol. Catal.*, **1980**, 7, 4111. c) M. Fiorini, M. Riocci, M. Giongo, ANIC S. P. A., Eur. Pat. 0077099, **1983**.

⁹ J. Hill, Y. Gelman, The Nutrasweet Company, Eur. Pat. 0466963A1, **1992**.

¹⁰ B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.*, **1996**, 96, 395

¹¹ B. M. Trost, M. H. Hung, *J. Am. Chem. Soc.*, **1983**, 105, 7757.

¹² B. M. Trost, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 5543.

¹³ A. Sofia, E. Karlström, F. H. Fernando, G. J. Meuzelaar, J. E. Bäckvall, *Synlett*, **2001**, 923.

¹⁴ a) R. Takeuchi, *Synlett* **2002**, 1954. b) G. Lipowsky, G. Helmchen, *Chem. Comm*, **2004**, 2054. c) Lopez, F.; Ohmura, T., Hartwit, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003** 3426. d) T. Kanayama, K. Yoshida, H. Miyabe, Y. Takemoto, *Ang. Chem. Int. Ed.* **2003**, 2054.

¹⁵ B. M. Trost, D. L. Van Vranken, *Chem. Rev.*, **2003**, 103, 2921.

azufre cambia de configuración, se le ha atribuido a este comportamiento el decremento de la enantioselectividad en el proceso catalítico asimétrico.¹⁶

Con el fin de eliminar esta inversión, nuestro grupo de trabajo, propuso hace tan sólo algunos años, el empleo de ditioéteres cíclicos quirales en este tipo de procesos.¹⁷

Lo que se observó entonces fue que la tensión anular que se tenía en los dos ciclos formados al momento de coordinarse el ligante al centro metálico, desempeña un papel muy importante en relación al exceso enantiomérico obtenido, la relación que se observó fue que a menor tensión anular, formación de anillos de 6 y 7 miembros, se producía un incremento en el exceso enantiomérico (42%) con respecto al compuesto de coordinación homólogo con mayor tensión anular, anillos de 5 y 7 miembros, en el cual se obtuvo un exceso enantiomérico menor (13%), notándose además que la actividad era la misma para ambos ligantes.

A esta relación se le llama *efecto mariposa*, ya que al momento de coordinarse los átomos de azufre al centro metálico, las dos secciones bicíclicas del ditioéter forman las *alas* de la mariposa.

Lo que se planteó en el presente proyecto, fue estudiar la relación que tiene el incrementar el impedimento estérico, mediante la introducción de dos centros estereogénicos en la cadena de tres átomos de carbono del ligante y de esta manera ver el efecto de incrementar el ángulo de apertura de las *alas* de la *mariposa*.

En la primera parte de este trabajo se presentan los antecedentes necesarios para una mejor comprensión del mismo, como son la reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por Pd(II), la formación de enlaces carbono-carbono de

¹⁶ L. Flores-Santos, E. Martín, M. Diéguez, A. M. Masdeu-Bultó, C. Claver, *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, *12*, 3029.

¹⁷ L. Flores-Santos, E. Martín, M. Diéguez, A. M. Masdeu-Bultó, C. Claver, *Tetrahedron Asymmetry*, **2001**, *12*, 1469.

manera enantioselectiva, el equilibrio π - σ - π en los compuestos alílicos metálicos, así como una breve descripción y una justificación de lo que se denomina *efecto mariposa*, presente en ligantes cíclicos quirales tipo ditioéter coordinados al centro metálico. Posteriormente, se realiza una justificación y el planteamiento de los objetivos del presente trabajo tanto generales como particulares.

En el Capítulo 3, se presentan los resultados obtenidos en la síntesis y caracterización del nuevo ligante DIOS-DMPS, así como de la especie catalíticamente activa de Pd(II) con el sustrato y el ligante DIOS-DMPS coordinados al mismo y el estudio de su comportamiento dinámico en disolución. Finalmente se muestran y discuten los resultados obtenidos en alquilación alílica asimétrica catalizada por Pd(II) del ligante DIOS-DMPS, lo cual permite generar las conclusiones más importantes del trabajo, que se presentan en el Capítulo 4.

Por último, en la sección experimental, se presenta una descripción de todos los procesos que estuvieron involucrados en el desarrollo del presente trabajo de manera detallada, esperando que sirva como referencia para las futuras generaciones que deseen continuar ahondando dentro de este campo de la química.

Se anexa además un apéndice en el cual se encuentran de manera ordenada los espectros obtenidos para llevar a cabo la caracterización de cada compuesto sintetizado en el presente trabajo.

Las referencias bibliográficas utilizadas en esta tesis se encuentran como pie de página, según se van señalando en cada capítulo.

2. Antecedentes.

2.1 Quiralidad.

La quiralidad es uno de los elementos principales en la naturaleza y ocupa un lugar importante en ciencia y tecnología, por lo mismo el desarrollo de métodos eficientes para la obtención de productos enantioméricamente puros es un gran reto para la síntesis orgánica hoy en día.¹

Muchos de los compuestos asociados con organismos vivos son quirales, por ejemplo el DNA, las enzimas, los anticuerpos y las hormonas. Sin embargo los enantiómeros de los compuestos pueden presentar diferente actividad biológica, lo cual es un factor que destaca la necesidad de obtener productos en su forma enantioméricamente pura.²

Un ejemplo sencillo de estas diferencias, es el caso de los enantiómeros del limoneno,³ ambos obtenidos de manera natural, sin embargo el enantiómero (*S*)-limoneno es el que le da el olor característico a los limones, mientras que su imagen especular, es decir, el enantiómero (*R*)-limoneno es el que le da el olor característico a las naranjas (Figura 1).

¹ R. Noyori. *Asymmetric catalysis in organic synthesis*. John Wiley & sons. EUA, 1994.

² E. Juaristi, *Ciencia*, 2005, 2, 56, 43.

³ C. D. Frizzo, D. Lorenzo, E. Dellacassa, *J. Agric. Food Chem*, 2004, 52, 3036.

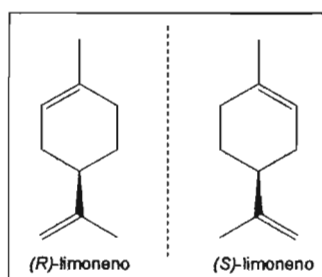


Figura 1. Enantiómeros del limoneno.

Los organismos vivos son muy sensibles a la quiralidad, es por esto mismo que muchos fármacos son moléculas quirales, siendo uno de los enantiómeros generalmente el de interés.

A inicios de los años 60, salió al mercado el fármaco talidomida,⁴ para ayudar a las mujeres embarazadas a controlar algunas molestias; lamentablemente los hijos recién nacidos de las mujeres que consumían talidomida presentaban malformaciones. Esto mostró que uno de los enantiómeros de la talidomida debía ayudar a las mujeres durante el embarazo, mientras que el otro causaba las malformaciones en el producto (Figura 2).

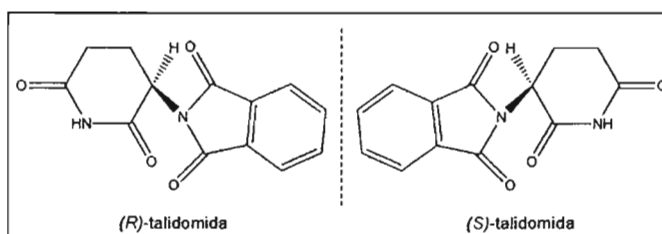


Figura 2. Enantiómeros de la talidomida.

La necesidad que se tiene en síntesis de obtener productos en su forma enantioméricamente pura, es alta y gracias a normas de salud cada vez más

⁴ R. Von Moos, R. Stolz, T. Cerny, S. Gillessen, *Swiss Med Wkly*, **2003**, 133, 77.

rigurosas,⁵ hoy en día se exige a las compañías farmacéuticas que se aseguren, antes de lanzar un nuevo fármaco al mercado, de que a ambos enantiómeros se les realicen pruebas de actividad biológica y de toxicidad, ya que generalmente es sólo uno de éstos el que presenta la actividad biológica deseada y el otro puede o no presentar alguna actividad.

Esto ha generado una fuerte demanda de productos en su forma enantioméricamente pura; para lograr esto se han utilizado tres métodos principalmente: la síntesis asimétrica,⁶ la resolución de mezclas racémicas⁷ y la catálisis asimétrica,¹ sin embargo las dos primeras presentan desventajas importantes. En la versión clásica de la síntesis asimétrica, el empleo de sustratos quirales y/o cantidades estequiométricas de inductores quirales son sus principales desventajas, y en la resolución de mezclas racémicas, se tiene la limitante de que por cada resolución no es posible obtener más del 50% de rendimiento de un compuesto en su forma enantioméricamente pura. Afortunadamente en la catálisis asimétrica ninguna de estas desventajas está presente, ya que empleando una pequeña cantidad de catalizador quiral, se obtiene una gran cantidad de producto en su forma enantioméricamente pura, a un bajo costo y mediante un proceso benigno con la naturaleza.

Como ejemplo de la importancia de este tipo de procesos, en el año de 2001, el Premio Nobel de Química fue entregado a tres científicos: W. S. Knowles,⁸ R. Noyori⁹ y K. B. Sharpless,¹⁰ por su trabajo en el desarrollo de la catálisis asimétrica.

⁵ H. J. *Introduction to the Principles of Drug Design and Action*. 3ª Ed, Harwood Academic Publishers, Amsterdam, 1998, 98

⁶ A. C. Regan, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1*, 1999, 357.

⁷ E. L. Eliel; S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, New York, 1994.

⁸ W. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.*, 1983, 16, 106.

⁹ R. Noyori, H. Takaya, *Acc. Chem. Res.* 1990, 23, 345.

¹⁰ K. B. Sharpless, *Nobel Lecture*, 2001.

2.2. Catálisis asimétrica en fase homogénea.

Al realizar una reacción química empleando sustancias denominadas catalizadores, cuya función es incrementar la velocidad con la cual un proceso químico se lleva a cabo mediante la generación de intermediarios de reacción con energías de activación menores, es decir sin afectar la energía libre de Gibbs de la reacción total y sin llegar a consumirse en el mismo, se dice que dicha reacción está catalizada (Figura 3).¹¹

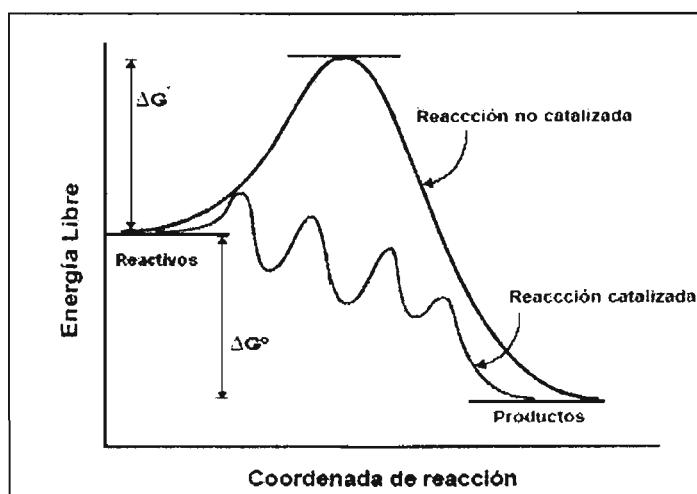


Figura 3. Acción del catalizador en una reacción química.

Los catalizadores homogéneos son aquellos que se encuentran en la misma fase que los reactivos y productos, y para el caso de catalizadores homogéneos de metales de transición el catalizador es un compuesto de coordinación o una combinación de los mismos.

¹¹ S. A. Moya en *Fundamentos y aplicaciones de la Catálisis Homogénea: Capítulo 1*. Eds. L. A. Oro, E. Sola, CYTED. 2ª Edición. Zaragoza, 2000.

Las características que distinguen a la catálisis homogénea de otros procesos catalíticos, son la gran selectividad, la alta actividad y las suaves condiciones de reacción.¹²

Algunos ejemplos de reacciones catalizadas en fase homogénea,^{13,14} son: la hidrogenación, la polimerización de olefinas, la hidroformilación, entre otros, los cuales permiten la obtención a escala industrial de productos como la L-DOPA,¹⁵ fármaco utilizado para tratamiento del mal de Parkinson, la N-acetil-(S)-fenilalanina,¹⁶ para la producción del edulcorante aspartame,¹⁷ el (S)-naproxeno,¹⁸ fármaco antiinflamatorio no esterooidal, entre otros (Figura 4).

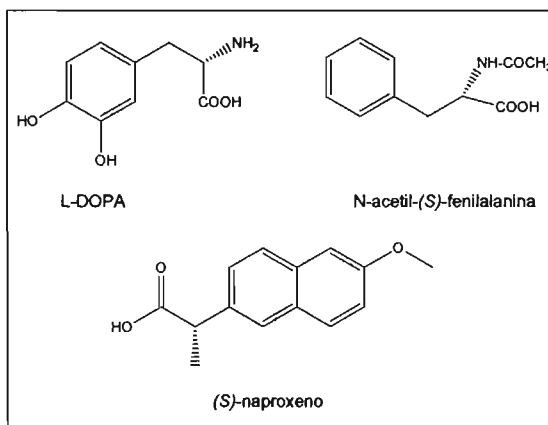


Figura 4. Algunos productos de interés industrial obtenidos mediante procesos catalíticos en fase homogénea.

¹² Ch. Elschenbroich, A. Salzer, *Organometallics A Concise Introduction*. VCH. 2ª Edición Weinheim, 1992, 411.

¹³ L. A. Oro, en *Fundamentos y aplicaciones de la Catálisis Homogénea: Capítulo 4*. Eds. L. A. Oro, E. Sola, CYTED. 2ª Edición. Zaragoza, 2000.

¹⁴ B. Cornils, W. A. Herrmann, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds: A Comprehensive Handbook in Two Volumes*, VCH, 1996.

¹⁵ W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.*, 1975, 97, 2567.

¹⁶ a) M. Fiorini, G. M. Giongo, *J. Mol. Catal. A*, 1979, 5, 303. b) M. Fiorini, G. M. Giongo, *J. Mol. Catal. A*, 1980, 7, 4111. c) M. Fiorini, M. Riocci, M. Giongo, ANIC S. P. A., Eur. Pat. 0077099, 1983.

¹⁷ J. Hill, Y. Gelman, The Nutrasweet Company, Eur. Pat. 0466963A1, 1992.

¹⁸ B. Cornils, W. A. Herrmann, *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds: A Comprehensive Handbook in Two Volumes*, VCH, Weinheim, 1999.

2.3. Reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por Pd(II).

La reacción de alquilación alílica catalizada por paladio está teniendo un impacto cada vez más fuerte, desde que fue reportada por vez primera por Tsuji¹⁹ y ampliamente estudiada por Trost,²⁰ ya que da como resultado la formación de enlaces carbono-carbono, lo cual tiene un impacto muy grande en el área de la química orgánica, sobre todo si se consideran las consecuencias que esto tiene a escala industrial.²¹

La alquilación alílica asimétrica, además puede generar un nuevo centro estereogénico en el producto final, lo cual incrementa considerablemente el valor del producto a obtener, sobre todo si se considera que la materia prima de la que se parte puede ser una mezcla racémica.

El ciclo catalítico que sigue esta reacción fue ampliamente estudiado por Trost²² en su versión no asimétrica y por Bosnich,²³ en su versión asimétrica. (Esquema 1).

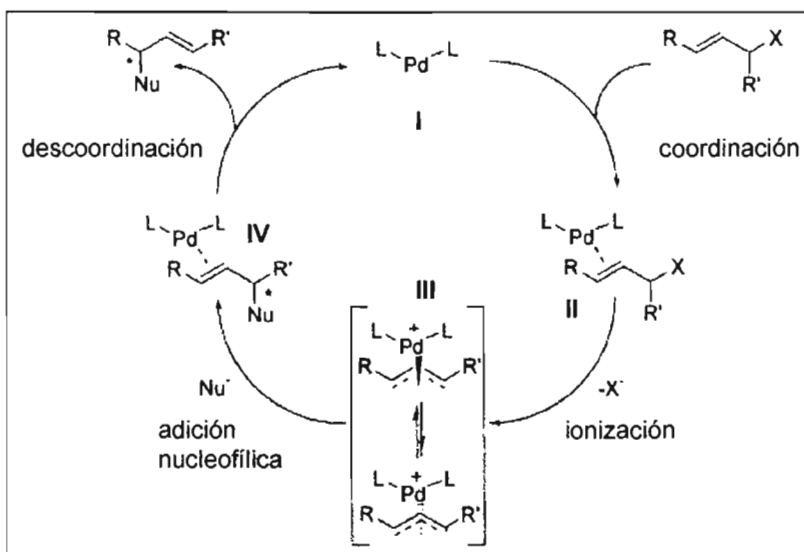
¹⁹ J. Tsuji; H. Takahashi; M. Morikawa. *Tetrahedron Lett.*, **1965**, 4387.

²⁰ B. M. Trost, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 1649.

²¹ I. Ojima. *Catalytic Asymmetric Synthesis*. VCH. New York. E.U.A. **1993**.

²² B. M. Trost; D. L. Van Ranken. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 395.

²³ a) P. R. Auburn, P. B. Mackenzie, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2033. b) P. B. Mackenzie, J. Whelan, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, *107*, 2046.

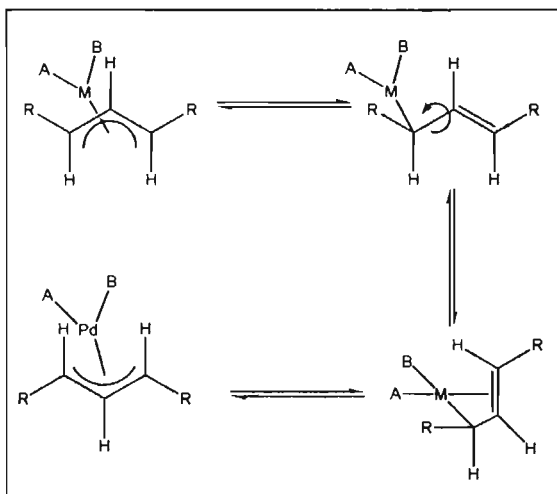


Esquema 1. Ciclo catalítico de la reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por paladio.

En el ciclo catalítico mostrado en la Figura 5 se lleva a cabo la formación *in situ* del precursor de paladio con el ligante coordinado (I). Posteriormente se lleva a cabo la coordinación por parte del sustrato, formando una especie η^2 (II). En el paso de ionización, el grupo saliente da paso a la formación del alilo, η^3 (III) coordinado al centro metálico, el cual se oxida, pasando de Pd(0) a Pd(II).

La especie η^3 -alilo, es de suma importancia, ya que por medio de una conversión de tipo π - σ - π ,²⁴ los compuestos de coordinación η^3 -alilo pueden generar diferentes isómeros, cambiando la coordinación η^3 -alilo a η^2 -alqueno, dando paso a una rotación en el enlace M-C para finalmente obtener la regeneración de la especie η^3 -alilo con diferente configuración (Esquema 2).²²

²⁴ Ch. Elschenbroich, A. Salzer, *Organometallics A Concise Introduction*. VCH. 2ª Edición Weinheim, 1992, 287-289.

Esquema 2. Esquematzación de la conversión π - σ - π .

Una de las consecuencias, en el caso de compuestos de coordinación con alilos disustituídos, es la presencia de dos diastereoisómeros en disolución para compuestos de coordinación de este tipo: exo y endo (Figura 5). Esta clasificación se realiza tomando en cuenta la posición relativa del enlace C-H alílico central, y un punto definido en el ligante, (para el caso de este trabajo, ese punto es la sección DIOS).

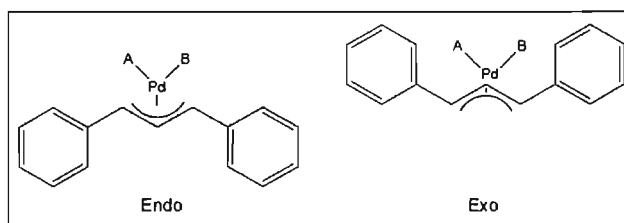
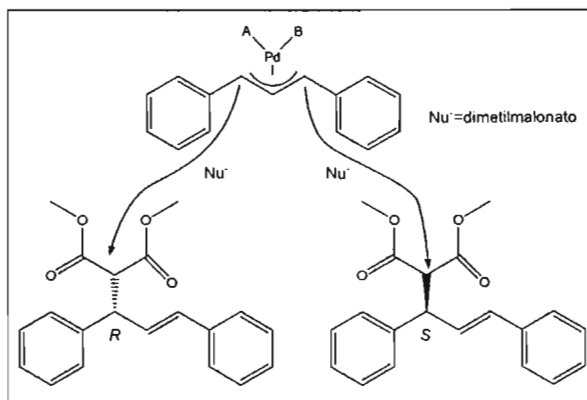


Figura 5. Diastereoisómeros endo y exo en un alilo 1,3-disustituido.

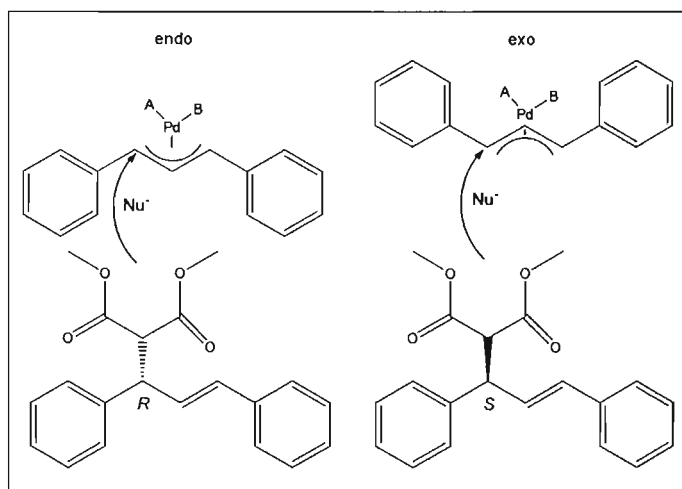
Esto es de gran relevancia, pues al tener más de un diastereoisómero en disolución, la selectividad de la reacción se verá afectada por la regioselectividad

del ataque nucleofílico al átomo de carbono alílico terminal y por el equilibrio entre isómeros. Si se considera que solamente un isómero se encuentra presente en la reacción catalítica, la regioselectividad del ataque condiciona la enantioselectividad que se obtenga al finalizar la reacción, es decir, la relación de enantiómero mayoritario *R* o *S* (Esquema 3).



Esquema 3. Ataque nucleofílico y productos obtenidos para el diastereoisómero endo.

Como es de esperar, si consideramos el ataque del nucleófilo en el diastereoisómero exo la configuración de los productos sería la contraria. Es por ello que la enantioselectividad de la reacción depende tanto de la regioselectividad del ataque como de la relación diastereoisomérica (*ed*) de los isómeros endo y exo (Esquema 4).



Esquema 4. Ataque sobre el mismo átomo de carbono en los diastereoisómeros endo y exo.

Además, es de gran utilidad el conocer la relación que se tiene de diastereoisómeros en disolución puesto que, en alquilación alílica asimétrica, el enantiómero que se obtiene mayoritariamente es el que proviene del diastereoisómero mayoritario, es decir, se ha encontrado una relación directa entre el exceso diastereoisomérico y el exceso enantiomérico de la reacción catalítica.^{25a}

Lo anterior se puede explicar de acuerdo con el postulado de Hammond,²⁶ el cual dice que si la estabilidad de las especies en el estado de transición es paralela a la estabilidad de los diastereoisómeros reactivos, entonces la estructura en el estado de transición de las especies será cercana a la estructura de las especies reactivas, por lo que se tendrá un control por reactivos en la reacción.

Lo anterior, aunado a tener condiciones de Curtin-Hammet²⁶ en la reacción, donde las velocidades de reacción dependerán solamente de la diferencia de las

²⁵ B. Bosnich, *Asymmetric Catalysis*. Martinus Nijhoff Publishers. 1986. a) 58-60. b)15-17

²⁶ IUPAC Compendium of Chemical Terminology, 2ª Ed. 1997.

energías en el estado de transición de las especies diastereoisoméricas, muestra claramente que el exceso enantiomérico dependerá directamente del exceso diastereoisomérico que se tenga en el paso enantioselectivo de la reacción.

El perfil energético^{25b} para el paso enantioselectivo de la reacción de alquilación alílica asimétrica, ayuda a la mejor comprensión de lo anterior (Figura 6).

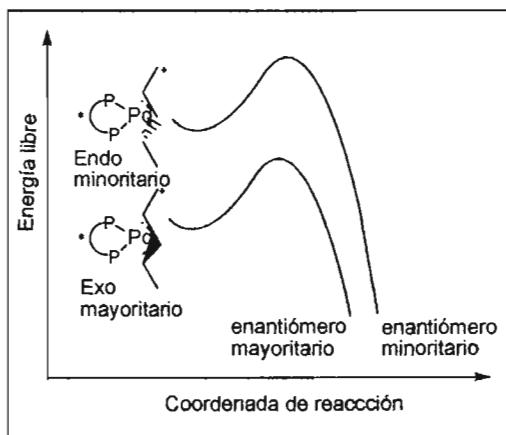


Figura 6. Perfil energético para el paso enantioselectivo de la reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por paladio.

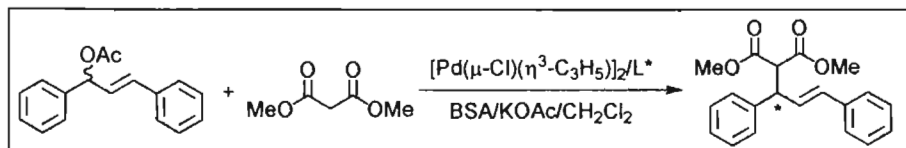
Por último, y de regreso al ciclo catalítico de la figura 5, al llevarse a cabo la adición nucleofílica a uno de los dos átomos de carbono terminales del alilo, se lleva a cabo una reducción del Pd(II) a Pd(0), formando un compuesto η^2 -alqueno, el cual se descoordina del centro metálico, y se inicia nuevamente todo el ciclo.

2.4. Ligantes.

Durante mucho tiempo se han venido estudiando diversos ligantes, los cuales se han probado en reacciones modelo.

Una de estas reacciones modelo, la cual fue utilizada para llevar a cabo el presente trabajo, es la reacción de alquilación alílica catalizada por paladio para el

(±)-3-acetoxi-1,3-difenil-1-propeno, como sustrato, con dimetilmalonato, como nucleófilo (Esquema 5).



Esquema 5. Reacción de alquilación alílica asimétrica para el (±)-3-acetoxi-1,3-difenil-1-propeno como sustrato y dimetilmalonato como nucleófilo.

Como ya se mencionó, los compuestos de paladio han sido los catalizadores más efectivos en alquilación alílica.²⁷

En el caso de la reacción de alquilación alílica asimétrica, la enantioselectividad es inducida por el ligante, el cual debe ser quiral para formar el catalizador quiral que induzca asimetría en la reacción.

En la sección 2.3 se mostró que la etapa en la que se decide la enantioselectividad, es en el ataque del nucleófilo a uno de los dos átomos de carbono terminales del alilo.

Para que esta enantioselectividad se produzca, debe existir una diferencia de electrofilia entre los dos carbonos terminales del grupo alílico y esto es posible lograrlo mediante el empleo de diferentes ligantes, los cuales pueden ser, hetero- y homodonadores.

En los ligantes heterodonadores, la diferencia de electrofilia se puede conseguir por el diferente efecto trans²⁸ (*vide infra*) de los átomos donadores, lo cual estabiliza a la especie en el estado de transición.

²⁷ B. M. Trost; D. L. Van Ranken. *Chem. Rev.* **2003**, 103, 2921.

Así, por ejemplo, en un ligante P,N- donador, el fósforo, al ser un buen donador σ , forma enlaces más fuertes con el paladio, presentando una influencia trans superior que el átomo de nitrógeno. Además el fósforo es un buen aceptor π , lo cual proporciona estabilidad a la especie formada en el estado de transición, labilizando de esta manera el enlace M-C, por efecto trans, proporcionando un incremento en la nucleofilia y favoreciendo el ataque en el átomo de carbono.²⁸

Por lo anterior, se puede decir que para este caso en particular, el efecto y la influencia trans concuerdan.

En particular los ligantes heterodonadores como (P,S)-,²⁹ (P,N)-,³⁰ (N,S)-,³¹ y (O,S)-³² han demostrado ser útiles en reacciones enantioselectivas (Figura 7).

²⁸ G. O. Spessard, G. L. Meissler, *Organometallic Chemistry*, Prentice Hall, New Jersey, **1997**, 140-145.

²⁹ a) E. Hauptman, P. J. Fagan, W. Marshall, *Organometallics*, **1999**, *18*, 2061. b) O. Pámies, M. Diéguez, G. Net, A. Ruiz, C. Claver, *Organometallics*, **2000**, *19*, 1488. c) P. Barbaro, A. Currao, H. Jörg, R. Nesper, P. S. Pregosin, R. Salzmann, *Organometallics*, **1996**, *15*, 1879. d) D. A. Evans, K. R. Campos, J. S. Tedrow, E. M. Forrest, M. R. Gagné, *J Org Chem*, **1999**, *64*, 2994. e) D. A. Evans, K. R. Campos, J. S. Tedrow, E. M. Forrest, M. R. Gagné, *J. Am. Chem. Soc.*, **2000**, *122*, 7905. f) M. Hiraoka, A. Mishikawa, T. Marimoto, K. Achiwa, *Chem. Pharm. Bull.*, **1998**, *46*, 704.

³⁰ a) A. Pfaltz, *Chimia*, **1999**, *53*, 220. b) A. Pfaltz, *J Heterocycl Chem*, **1999**, *36*, 1437. c) P. von Matt, A. Pfaltz, *Angew Chem Int Ed*, **1993**, *32*, 566. d) N. K. Anand, *Synlett*, **2000**, *6*, 924. e) H. Kubota, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, **1994**, *35*, 6689. f) Y. Okuyama, H. Nakano, H. Hongo, *Tetrahedron Asymmetry*, **2000**, *11*, 1193. g) K. Ito, R. Kashiwagi, S. Hayashi, T. Ushida, T. Katsuki, *Synlett*, **2001**, *2*, 284. h) W. P. Deng, S. L. You, X. L. Hou, L. X. Dai, Y. H. Yu, W. Xia, J. Sun, *J. Am. Chem. Soc.*, **2001**, *123*, 6508. i) J. M. Brown, D. I. Hulmes, P. J. Guiri, *Tetrahedron*, **1994**, *50*, 4493. j) T. Kohara, Y. Hashimoro, K. Saigo, *Synlett*, **2000**, *4*, 517. k) S. R. Gilbertson, D. G. Genov, A. L. Rheingold, *Org Lett*, **2000**, *18*, 2885. l) A. Saitoh, K. Achiwa, K. Tanaka, T. Morimoto, *J Org Chem*, **2000**, *14*, 4227.

³¹ a) J. V. Allen, J. F. Bower, J. M. J. Williams, *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, *10*, 1895. b) J. V. Allen, S. J. Coote, G. J. Dawson, C. G. Frost, C. J. Martin, J. M. J. Williams, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1994**, 2065. c) H. Adams, J. C. Anderson, R. Cubbon, D. S. James, J. P. Mathias, *J Org Chem*, **1999**, *64*, 8256. d) M. L. Tommasino, M. Casalta, J. A. J. Breuzard, M. Lemaire, *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 4835. e) B. K. Vriesema, M. Lemaire, J. Buter, R. M. Kellog, *J Org Chem*, **1986**, *51*, 5169.

³² I. S. Gonsalves; A. M. Santos; C. C. Romao; D. A. Lopes; J. E. Rodríguez-Borges; M. P. F. Pillinger; J. Rocha; F. E. Kühn, *J Organomet Chem*, **2001**, 626, 1.

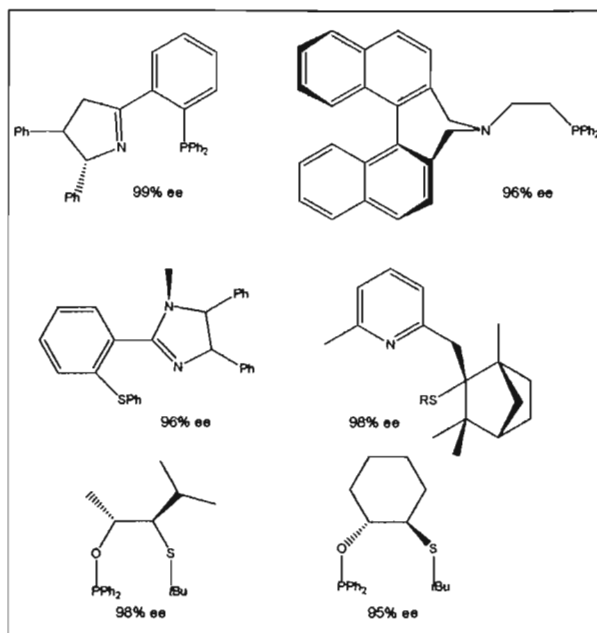


Figura 7. Ligantes heterodonadores (P,N)-, (S,N)- y (S,P)- y excesos enantioméricos obtenidos en la reacción de alquilación alílica para el (\pm)-3-acetoxi-1,3-difenil-1-propeno como sustrato y dimetilmalonato como nucleófilo.

En el caso de ligantes homodonadores, la diferencia en la electrofilia entre los dos átomos de carbono se ha conseguido en general mediante impedimento estérico. En la literatura se han informado una gran variedad de ligantes exitosos de tipo homodonador, como es el caso de ligantes (P,P)-,³³ (N,N)-,³⁴ (Figura 8) y (S,S)-. Estos últimos serán discutidos a continuación.

³³ a) B. M. Trost, D. J. Murphy, *Organometallics*, **1985**, *4*, 1143. b) B. M. Trost, D. L. Van Vranken, C. Bingel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1992**, *114*, 9327. c) Y. Y. Yan, T. B. RayanBabu, *Org. Lett.*, **2000**, *2*, 199. d) P. S. Pregosin, R. Salzmann, A. Togni, *Organometallics*, **1995**, *14*, 842. e) A. Togni, C. Breutel, A. Spindler, H. Landert, A. Tani, *J. Am. Chem. Soc.*, **1994**, *116*, 4062. f) M. Ogasawara, K. Yoshida, T. Hayashi, *Organometallics*, **2001**, *20*, 3913. g) W. Zhang, T. Shimanuki, T. Kida, Y. Nakatsuji, I. Ikeda, *J. Org. Chem.*, **1999**, *64*, 6247. h) K. H. Ann, C. W. Cho, J. Park, S. Lee, *Tetrahedron Asymmetry*, **1997**, *8*, 1179.

³⁴ a) A. Pfaltz, *Acta Chem. Scand.*, **1996**, *50*, 189. b) P. von Matt, G. C. Lloyd-Jones, A. B. E. Minidis, A. Pfaltz, L. Macko, M. Neuburger, M. Zehnder, H. Rueger, P. S. Pregosin, *Helv. Chem. Acta*, **1995**, *78*, 264. c) V. Leutenegger, G. Umbricht, C. Fahmi, P. Von Matt, A. Pfaltz, *Tetrahedron*,

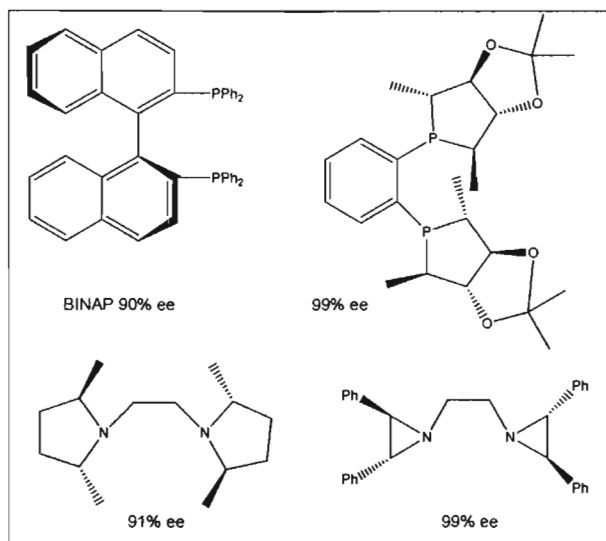


Figura 8. Ligantes homodonadores (P,P)- y (N,N)- y excesos enantioméricos obtenidos en la reacción de alquilación alílica para el (\pm)-3-acetoxi-1,3-difenil-1-propeno como sustrato y dimetilmalonato como nucleófilo.

2.4.1. Ligantes azufrados homodonadores quirales.

Durante los últimos años, el potencial de los catalizadores de metales de transición con ligantes que contienen azufre, ha sido explorado por algunos grupos.³⁵ Este tipo de catalizadores con ligantes azufrados homodonadores no han sido tan investigados, principalmente porque se cree que la disimilaridad electrónica entre los dos átomos donadores es un factor importante para obtener excesos enantioméricos favorables para algunos procesos.

1992, 48, 2143. d) O. Hoarau, H. Aït-Haddou, J. C. Daran, D. Cramailère, G. G. A. Balavoine, *Organometallics*, **1999**, 18, 4718. e) M. Glos, O. Reiser, *Org Lett*, **2000**, 2, 14, 2045. f) K. Kubota, M. Nakajima, K. Koga, *Tetrahedron Lett.*, **1993**, 50, 8135. g) A. Pfaltz, *Acc. Chem. Res.*, **1993**, 26, 339.

³⁵ a) A. M. Masdeu-Bultó; M. Diéguez; E. Martín; M. Gómez. *Coord. Chem. Rev.*, **2003**, 242, 159. b) J. C. Bayón; C. Claver; A. M. Masdeu-Bultó. *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, 73, 193-195. c) D. Enders; R. Peters; R. Lochman; G. Raabe; J. Runsink; J. W. Bats. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 3399. d) D. Enders, R. Peters, J. Runsink, J. W. Bats, *Org Lett*, **1999**, 1, 11, 1863.

Sin embargo, recientemente nuestro grupo de investigación, estudió el comportamiento de nuevos ditioéteres quirales como inductores asimétricos en alquilación alílica catalizada por paladio (reacción modelo, Esquema 5), alcanzando excesos enantioméricos de hasta 81% (Figura 9).^{36,37}

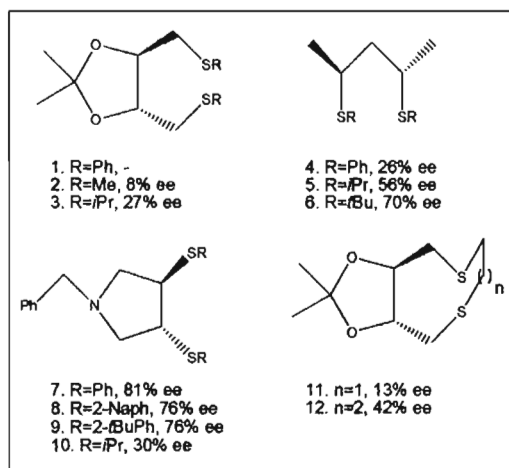


Figura 9. Ligantes ditioéter sintetizados por nuestro grupo de investigación.³⁷

Cabe señalar que el ligante homodonador azufrado 6, mostrado en la figura 13, que presenta una buena enantioselectividad en la reacción empleando (\pm)-3-acetoxi-1,3-difenil-1-propeno como sustrato y dimetilmalonato como nucleófilo (reacción modelo), ha sido evaluado recientemente, y sorprendentemente ha alcanzado el 100% de exceso enantiomérico, en la reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por paladio, utilizando como sustrato el (\pm)-3-acetoxi-1-buteno.³⁷

Sin embargo, hay un fenómeno en toda la serie de ligantes 1-10, al que se le atribuyó el no alcanzar excesos enantioméricos mayores: la inversión piramidal del

³⁶ S. Jansat, M. Gómez, G. Muller, M. Diéguez, A. Aghmiz, C. Claver, A. M. Masdeu-Bultó, L. Flores-Santos, E. Martín, M. A. Maestro, J. Mahía. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 1469.

³⁷ F. Fernández, M. Gómez, S. Jansat, G. Muller, E. Martín, L. Flores-Santos, P. X. García, A. Acosta, A. Aghmiz, M. Jiménez, A. M. Masdeu-Bultó, M. Diéguez, C. Claver, M. A. Maestro. *Eur. J. Org. Chem.*, **2005** En proceso.

átomo de azufre, la cual es responsable de formar diastereoisómeros en disolución, ya que la configuración de los átomos de azufre está cambiando constantemente, debido a la baja barrera energética (10-15 kcal/mol), asociada a este proceso intramolecular (Esquema 6).³⁵



Esquema 6. Inversión piramidal del átomo de azufre.

El nuevo reto entonces fue impedir la inversión de la configuración en el átomo de azufre al momento de encontrarse éste coordinado al centro metálico, lo cual genera nuevos centros estereogénicos en dichos átomos y se evita tener especies diastereoisoméricas en equilibrio en disolución. Esto último, como ya se ha venido señalando, propicia un decremento en el exceso enantiomérico de la reacción.

Una estrategia que se siguió fue la síntesis de ligandos cíclicos ditióéter quirales, la cual permite, al coordinarse éstos al centro metálico, que de ninguna manera se pueda llevar a cabo la interconversión en los átomos de azufre. En la Figura 10 se muestran representados los ligandos de este tipo que han sido sintetizados con anterioridad.³⁸

³⁸ L. Flores-Santos; E. Martín; M. Diéguez; A. M. Masdeu-Bultó; C. Claver. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2001**, *12*, 1469.

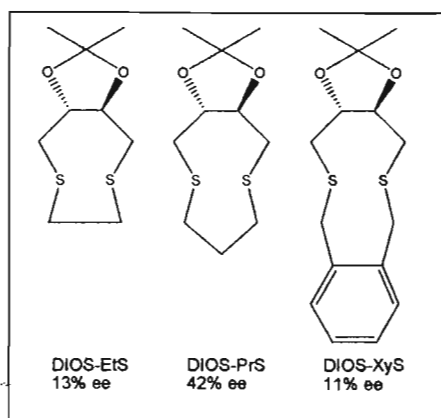


Figura 10. Ligantes cíclicos quirales tipo ditioéter.

Los datos que se obtuvieron en alquilación alílica asimétrica catalizada por paladio para el (\pm)-3-acetoxi-1,3-difenil-1-propeno con dimetilmalonato utilizando los ligantes DIOS-EtS, DIOS-PrS³⁹ y DIOS-Xy,⁴⁰ son mostrados en la Tabla 1.

Tabla 1. Alquilación alílica simétrica de (\pm)-3-acetoxi-1,3-difenil-1-propeno con dimetilmalonato^a utilizando los ligantes DIOS-EtS y DIOS-PrS.

Precursor	Tiempo [días]	% Conv ^b	% e.e ^c
Pd-DIOS-EtS	1	100	13 (S)
Pd-DIOS-PrS	1	100	42 (S)
Pd-DIOS-XyS	5	91.5	11 (S)

^aPrecursor:sustrato=1:50; 4 mL CH₂Cl₂; Precursor catalítico: [Pd(μ -Cl)(η^3 -C₃H₅)₂]. ^bDeterminado por RMN ¹H tomando como referencia el sustrato. ^cDeterminado por HPLC usando una columna Chiralcel-OD.

2.5. Efecto mariposa: planteamiento, hipótesis y objetivos.

Con base en los resultados obtenidos en la evaluación catalítica de los ligantes DIOS-EtS y DIOS-PrS, es posible ver la tendencia de que al disminuir la tensión anular, en los biciclos formados por dichos ligantes al momento de coordinarse al

³⁹ L. Flores Santos. *Tesis de Doctorado*. UNAM, 2002.

⁴⁰ P. X. García Reinados, *Informe de trabajo experimental*, UNAM, 2003.

centro metálico, el exceso enantiomérico de la reacción se incrementa. Es decir, cuando se forman los biciclos de 5 y 7 miembros (Pd-DIOS-EtS), la tensión en el anillo de 5 miembros es mayor, y el exceso enantiomérico es menor, que en el caso de los biciclos de 6 y 7 miembros (Pd-DIOS-PrS), donde el exceso enantiomérico es mayor y la tensión en el anillo de 6 miembros es menor en comparación a DIOS-EtS. A esta relación se le denomina *efecto mariposa*, ya que las *alas*, de la mariposa son las dos secciones que conforman al ditióeter cíclico quiral al momento de encontrarse coordinado, formando los biciclos mencionados (Figura 11).³⁹

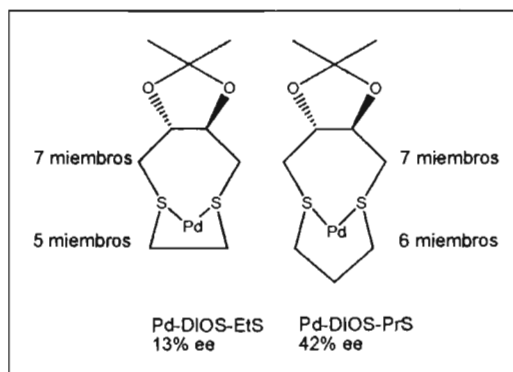


Figura 11. Ciclos presentes en los compuestos Pd-DIOS-EtS y Pd-DIOS-PrS.

Con esto en mente se planteó estudiar el efecto de incrementar el número de centros estereogénicos presentes en el ditióeter cíclico quiral aumentando al mismo tiempo el efecto estérico en el compuesto de coordinación tipo mariposa. Esto debe incrementar el ángulo de apertura de las *alas* de la mariposa y probablemente tendrá un impacto positivo en la enantioselectividad de la reacción de alquilación alílica catalizada por paladio al emplear el ligante DIOS-DMPS (Figura 12).

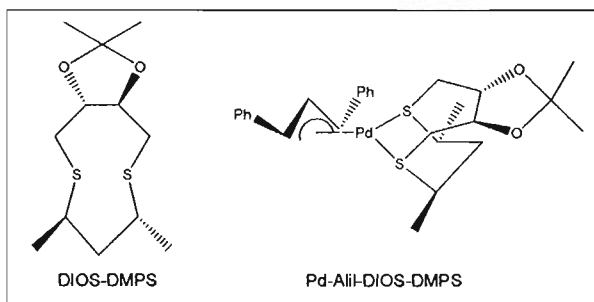


Figura 12. Ligante DIOS-DMPS y el compuesto de coordinación Pd-Alil-DIOS-DMPS.

Para lograr el objetivo general mencionado anteriormente, se plantean los siguientes objetivos particulares:

Sintetizar y caracterizar al ligante azufrado cíclico quiral DIOS-DMPS en su forma enantioméricamente pura.

Sintetizar y caracterizar la especie catalíticamente activa de paladio con el ligante DIOS-DMPS y el sustrato coordinado.

Estudiar el comportamiento dinámico en disolución del compuesto de coordinación Pd-Alil-DIOS-DMPS.

Evaluar al ditióeter cíclico quiral, DIOS-DMPS, en la reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por paladio empleando 3-acetoxi-1,3-difenil-1-propeno como sustrato y dimetilmalonato como nucleófilo.

Estudiar el impacto que tienen el efecto mariposa y el efecto estérico sobre el exceso enantiomérico.

Estudiar la relación entre enantioselectividad y regioselectividad en la reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por paladio, para el sustrato 3-acetoxi-1,3-difenil-1-propeno con dimetilmalonato como nucleófilo, utilizando el ligante DIOS-DMPS.

Estudiar la correlación entre el comportamiento dinámico de la especie catalíticamente activa en disolución y la enantioselectividad de la reacción.

3. Resultados y discusión.

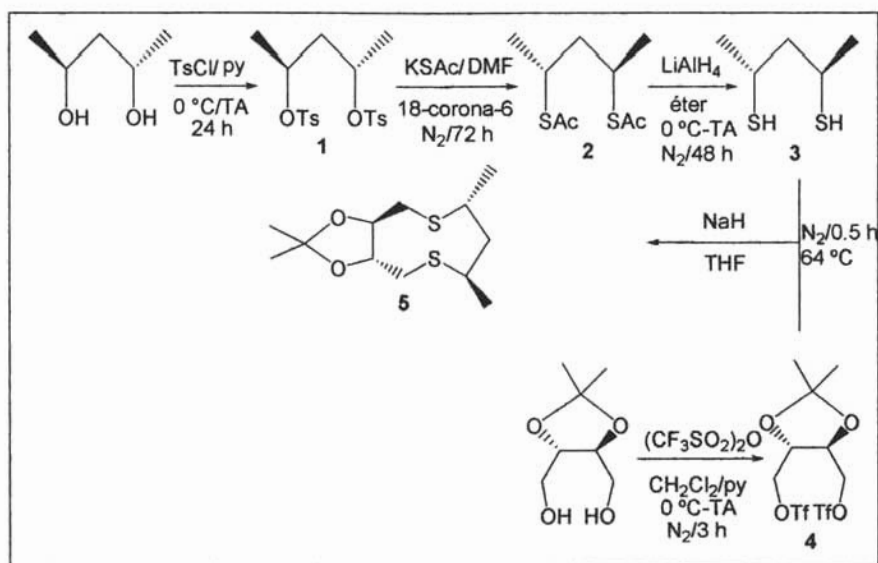
En la primera parte de este capítulo se lleva a cabo el análisis y la discusión de los resultados obtenidos en la síntesis y caracterización del nuevo ligante ditioéter cíclico quiral DIOS-DMPS. En la segunda parte se lleva a cabo el análisis y discusión de la síntesis y caracterización del compuesto de coordinación catiónico organometálico de paladio (II), conteniendo al ligante DIOS-DMPS y al difenilalilo.

Finalmente, se analizan y discuten los resultados concernientes a la reacción de alquilación alílica asimétrica del sustrato (\pm)-3-acetoxi-1,3-difenil-1-propeno utilizando dimetilmalonato como nucleófilo, catalizada por el compuesto de coordinación de Pd(II) con el ligante DIOS-DMPS y el difenilalilo.

Los espectros discutidos en esta sección se pueden consultar en la sección del Apéndice, de esta tesis.

3.1. Síntesis y caracterización del ligante cíclico quiral DIOS-DMPS.

La ruta de síntesis realizada para obtener el ligante cíclico quiral DIOS-DMPS es la que se muestra en el Esquema 7.



Esquema 7. Ruta de síntesis para el ligante cíclico quiral DIOS-DMPS.

Las materias primas utilizadas para la preparación del ligante DIOS-DMPS fueron el (2S,4S)-pentanodiol marca Aldrich® y el (2R,3R)-2,3-O-isopropilidén-1,4-diol.¹ En ningún paso de la síntesis mostrada anteriormente se involucran reacciones que afecten la configuración de los centros estereogénicos, a excepción de la reacción de obtención del producto ditionoacetato **2**, en la cual se obtiene una inversión completa en la configuración de los centros estereogénicos, ya que se trata de una reacción de sustitución nucleofílica de tipo $\text{S}_{\text{N}}2$.² Los productos **2**, **3** y **5** se caracterizaron por espectroscopía de infrarrojo, RMN ^1H y ^{13}C , espectrometría de masas y polarimetría, además, para el ligante DIOS-DMPS se llevó a cabo el experimento COSY.

¹ M. Carmack; C. Kelley, *J Org Chem*, **1968**, 33, 5, 2171.

² J. McMurry. *Química orgánica*. Ed. Grupo Editorial Iberoamérica, **1994**, 345-354.

La caracterización del compuesto **1**⁴ sólo se realizó por RMN ¹H y ¹³C. Para el caso del compuesto **4**³ la caracterización fue realizada por RMN ¹H y se comprobó la identidad de ambos compuestos de acuerdo a lo informado en la literatura:

3.1.1. Síntesis y caracterización del ditosilo **1**.

La síntesis del producto **1** se realizó como se encuentra en la literatura,⁴ la cual consiste en la sustitución de los protones del grupo hidroxilo del (2*R*,4*R*)-pentanodiol por el grupo tosilo. El disolvente empleado fue piridina, para facilitar la desprotonación del diol, así como para desplazar el equilibrio de la reacción hacia el producto, por la formación de cloruro de piridonio como precipitado.

Se comprobó la identidad del producto mediante RMN ¹H y ¹³C, haciendo la comparación correspondiente entre lo reportado previamente en la literatura¹ y los espectros adquiridos para el compuesto **1**.

3.1.1.1. Descripción del espectro de RMN ¹H para **1**.

En la Tabla 2 se muestran las señales y la asignación de las mismas, para el producto **1**, mismo que se muestra en la Figura 13.

³ M. Diéguez; A. Orejón; A. M. Masdeu; R. Echarri; S. Castillón; C. Claver; A. Ruiz. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 4611.

⁴ J. Bakos; I. Tóth; B. Heil; L. Markó. *J. Organomet. Chem.* **1985**, 279(1-2), 23-9.

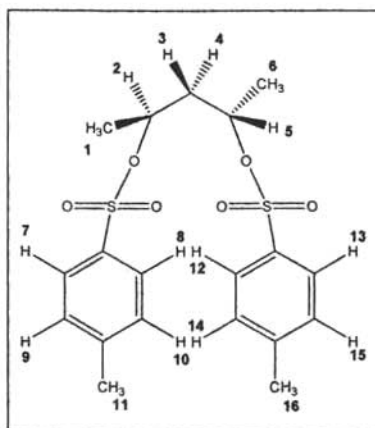


Figura 13. Numeración para la asignación en RMN ^1H de 1.

Tabla 2. Señales y asignación de RMN ^1H para 1.

Señal	δ [ppm]	Integración	Multiplicidad
1 y 6	1.22	6	doblete
2 y 5	4.70	2	multiplete
3 y 4	1.87	2	multiplete
7, 8, 12 y 13	7.79	4	A_2B_2
9, 10, 14 y 15	7.34	4	A_2B_2
11 y 16	2.45	6	singulete

Por lo mostrado en la Tabla 2, se puede observar que a campo alto se encuentran las señales correspondientes a la cadena alquílica, además se observa el singulete correspondiente al metilo del anillo aromático así como las señales correspondientes a los protones de los anillos aromáticos a campo bajo.

3.1.1.2. Descripción del espectro de RMN ^{13}C para 1.

En la Tabla 3 se muestran las señales y la asignación de las mismas para el producto 1, mismo que se encuentra en la Figura 14.

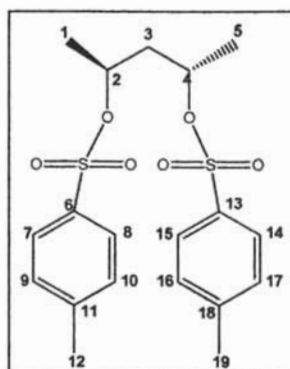


Figura 14. Numeración para la asignación en RMN ^{13}C de 1.

Tabla 3. Señales y asignación de RMN ^{13}C para 1.

Señal	δ [ppm]
1 y 5	21.4
2 y 4	76.8
3	44.0
6 y 13	134.4
7, 8, 14 y 15	127.7
9, 10, 16 y 17	129.8
11 y 18	144.7
12 y 19	21.6

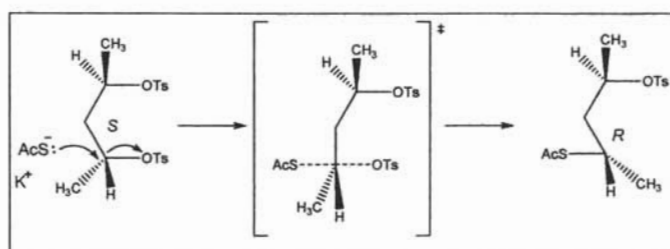
Por lo mostrado en la Tabla 3, se observan las señales correspondientes al anillo aromático a campo bajo así como las correspondientes a la cadena alquílica y al grupo metilo del anillo aromático a campo alto.

3.1.2. Síntesis y caracterización del ditionoacetato 2.

El mecanismo que sigue la reacción de síntesis del producto 2 fue de sustitución nucleofílica bimolecular, $\text{S}_{\text{N}}2$, que garantiza la inversión de la configuración de los centros estereogénicos y así se evita la racemización, dado que el tosilo es un buen grupo saliente, facilitando la ruptura de los enlaces C-O con la subsecuente formación de enlaces C-S por parte del ataque del nucleófilo.

Mediante el empleo de una cantidad mínima de DMF, que es un disolvente aprótico polar así como por la adición de éter 18-corona-6 se favorece el ataque nucleofílico por parte del tioacetato, ya que es un agente secuestrante selectivo del catión potasio. Por lo anterior, las condiciones de reacción favorecen que siga este mecanismo.

El mecanismo de reacción (S_N2) se muestra a continuación en el Esquema 8. Por simplicidad sólo se esquematiza la primera sustitución, considerando que la segunda se lleva a cabo de la misma manera.



Esquema 8. Mecanismo de la reacción S_N2 .

3.1.2.1. Descripción y análisis del espectro de infrarrojo de 2.

El espectro presenta las siguientes bandas asignables: 2963 , 2925 y 2869 cm^{-1} que corresponden a la vibración de estiramiento $C_{\text{sat}}-H$, 1690 cm^{-1} que corresponde a la vibración $C=O$ del carbonilo del grupo tioacetato, 1450 cm^{-1} que corresponde a la deformación del enlace $C_{\text{sat}}-H$, además se observa la banda 631 cm^{-1} correspondiente a la vibración $C-S$. No se observa ninguna banda asociada a vibraciones $C_{\text{ar}}-H$ ni las correspondientes al grupo sulfónico del grupo funcional tosilo.

Por lo anterior se puede comprobar que se llevó a cabo la sustitución de ambos grupos tosilo por los grupos tioacetato.

3.1.2.2. Descripción y análisis del espectro de RMN ^1H de 2.

En la Tabla 4 se muestran las señales y la asignación de las mismas para el producto 2, mismo que se encuentra en la Figura 15.

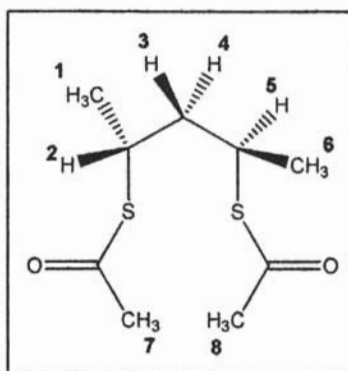


Figura 15. Numeración para la asignación en RMN ^1H de 2.

Tabla 4. Señales y asignación de RMN ^1H para 2.

Señal	δ [ppm]	Integración	Multiplicidad
1 y 6	1.30	6	Doblete
2 y 5	3.60	2	Multiplete
3 y 4	1.75	2	Multiplete
7 y 8	2.27	6	Singulete

Por lo que se puede decir hasta este momento, se ven las señales de los metilos a campo alto, seguidas por la señal correspondiente al metileno, a campo un poco más bajo, por último, se observan las señales correspondientes a los metinos, a campo bajo. Cabe señalar que del espectro solamente se puede obtener el valor de la constante de acoplamiento a tres enlaces, de los protones de los metilos 1 y 6 con los protones de los metinos 2 y 5, dando un valor experimental para dicha constante, $^3J_{\text{CH}_3\text{-CH}}=7$ Hz.

Para poder realizar un análisis más profundo del espectro de RMN ^1H para 2, es necesario conocer el sistema magnético que se tiene para este compuesto, el cual

sigue un patrón magnético AA'MM'X₃X₃', ya que se tienen dos centros estereogénicos en la molécula lo que provoca que los protones del metileno, A y A' geminales, sean diferentes entre sí, y que cada uno de ellos se acople de manera diferente con los protones de los metinos, M y M', como se muestra en la Figura 16. En la Tabla 5 se muestran los datos obtenidos mediante la simulación del sistema magnético y su comparación con el espectro obtenido experimentalmente, las constantes de acoplamiento obtenidas mediante simulación y los desplazamientos químicos. Así mismo en la Figura 17 se pueden ver las señales amplificadas obtenidas después de realizar la simulación, el espectro que se muestra arriba es el obtenido experimentalmente y el espectro que se encuentra debajo es el obtenido en la simulación. El espectro completo se muestra en la sección del Apéndice. La simulación fue llevada a cabo utilizando el programa GNMR.⁵

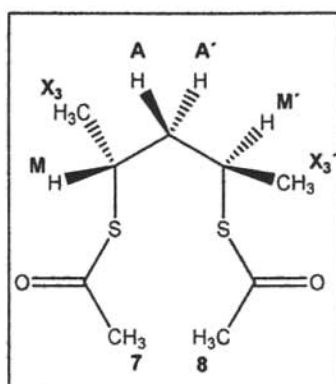


Figura 16. Sistema magnético AA'X₃X₃'MM'.

Tabla 5. RMN ¹H para el compuesto 2.

Señal	δ [ppm]	Integración	J [Hz]
X ₃ y X ₃ '	1.30	6	³ J _{X₃-M} = ³ J _{X₃'-M} =7
M y M'	3.60	2	³ J _{M-A} = ³ J _{M'-A} =8; ³ J _{M-A} '= ³ J _{M'-A} '=6.8
A y A'	1.75	2	² J _{A-A} '=12.5;
7 y 8	2.27	6	

⁵ P. H. M. Budzelaar, *GNMR 4.0*, IvorySoft. Copyright 1995-1997.

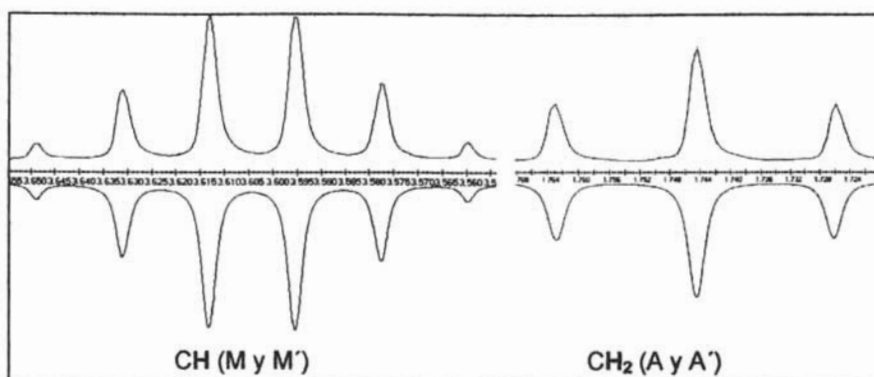


Figura 17. Señales amplificadas experimentales y simuladas del sistema magnético AA'MM'X₃X₃', para el compuesto 2.

3.1.2.3. Descripción y análisis del espectro de RMN ¹³C de 2.

El espectro de RMN ¹³C del compuesto 2 presenta 5 señales. En la Tabla 6 se presentan los desplazamientos químicos, así como su asignación.

Tabla 6. Señales en el espectro de RMN ¹³C del compuesto 2.

Desplazamiento químico (δ) [ppm]	Asignación
21.3	CH ₃ -CH
30.6	CH ₃ -C=O
37.2	CH ₂
42.6	CH
195.4	C=O

Cabe señalar que en el espectro no se observa ninguna otra señal que pudiera indicar la presencia de algún diastereoisómero, por lo cual se demuestra que la reacción siguió un mecanismo de tipo S_N2, con la inversión por completo de la configuración de los centros estereogénicos.

3.1.2.4. Descripción y análisis del espectro de masas de 2.

El espectro de masas de 2 fue obtenido mediante la técnica IE. En el espectro se detectó el ion molecular, el cual presenta una relación m/z=220. El pico base del espectro se encuentra en 177 m/z, el cual corresponde a la pérdida de un grupo

tioacetato en la molécula, se observa además el fragmento de 135 m/z correspondiente al disulfuro protonado.

La distribución isotópica para el ion molecular del compuesto **2** concuerda con la presentada en el patrón simulado con el programa *Iso-Pro*,⁶ como se muestra en la Figura 18.

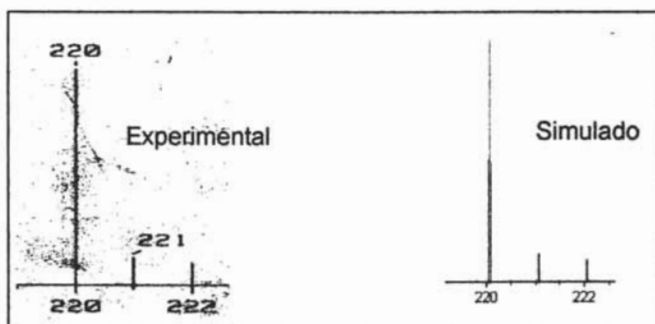


Figura 18. Patrón isotópico del ion molecular del compuesto **2**.

3.1.3. Síntesis y caracterización del ditiol **3**.

Mediante la reacción de reducción del ditiacetato **2** con LiAlH_4 , se llevó a cabo la obtención del producto ditiol **3**. Cabe señalar que el rendimiento de la reacción fue alto, 94%.

3.1.3.1 Descripción y análisis del espectro de infrarrojo de **3**.

El espectro presenta las siguientes bandas asignables: 2961, 2921, 2865, correspondientes a la cadena alquílica, 2548 cm^{-1} se observa la banda característica del grupo SH. La banda 631 cm^{-1} corresponde a la vibración C-S. Se puede confirmar la reducción completa de los grupos tioacetato, ya que no se observa la banda correspondiente al C=O de dicho grupo.

⁶ M. W. Semko, *IsoPro 2.1*, Florida.

3.1.3.2. Descripción y análisis del espectro de RMN ^1H de **3**.

En la Tabla 7 se muestran las señales y la asignación de las mismas para el producto **3**, mismo que se encuentra en la Figura 19.

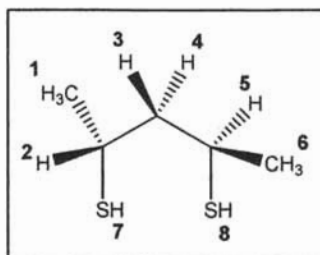


Figura 19. Numeración para la asignación en RMN ^1H de **3**.

Tabla 7. Señales y asignación en RMN ^1H de **3**.

Señal	δ [ppm]	Integración	Multiplicidad
1 y 6	1.31	6	doblete
2 y 5	3.10	2	multiplete
3 y 4	1.61	2	multiplete
7 y 8	1.38	2	doblete

Por lo que se puede decir hasta este momento, que se ven las señales a alto campo correspondientes a los metilos y a los protones del ditiol, seguidas por la señal correspondiente al metileno a campo un poco más bajo, por último se observan las señales correspondientes a los metinos, a campo bajo. Cabe señalar que de este espectro sólo es posible obtener las constantes de acoplamiento a tres enlaces de los protones de los metilos 1 y 6 con los protones de los metinos 2 y 5, así como de los protones de los tioles con los protones de los metinos, dando un valor experimental para dichas constantes de: $^3J_{\text{CH}_3\text{-CH}}=6.6$ Hz y $^3J_{\text{SH-CH}}=7.2$ Hz.

Para poder realizar, como en el caso del compuesto **2**, un análisis más profundo del espectro de RMN ^1H para **3**, es necesario conocer el sistema magnético El sistema que se tiene, como en el caso del compuesto **2**, es de tipo $\text{AA}'\text{MM}'\text{X}_3\text{X}_3'$, puesto que la molécula contiene dos centros estereogénicos, lo cual provoca que

los protones del metileno, A y A' geminales, no sean equivalentes, así mismo los protones de los metinos, M y M', tampoco lo son, como es mostrado en la Figura 17. En la Tabla 8 se muestran los datos obtenidos mediante la simulación del sistema y su comparación con el espectro obtenido experimentalmente, las constantes de acoplamiento obtenidas mediante simulación y los desplazamientos químicos. Así mismo en la Figura 18 se pueden ver las señales amplificadas obtenidas después de realizar la simulación, el espectro que se muestra arriba es el obtenido experimentalmente y el espectro que se encuentra debajo es el obtenido en la simulación. El espectro completo se muestra en la sección del Apéndice. La simulación fue llevada a cabo utilizando el programa GNMR.⁵

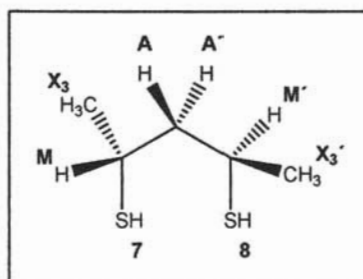


Figura 7. Sistema magnético AA'MM'X₃X₃'.

Tabla 8. RMN ¹H para el compuesto 3.

Señal	δ [ppm]	Integración	J [Hz]
X ₃ y X ₃ '	1.31	6	³ J _{X₃-M} = ³ J _{X₃'-M'} =6.6
M y M'	3.10	2	³ J _{M-7} = ³ J _{M-8} =7.2; ³ J _{M-A} = ³ J _{M'-A'} =10.4; ³ J _{M-A'} = ³ J _{M'-A} =4.1
A y A'	1.61	2	² J _{A-A'} =14.5
7 y 8	1.38	2	

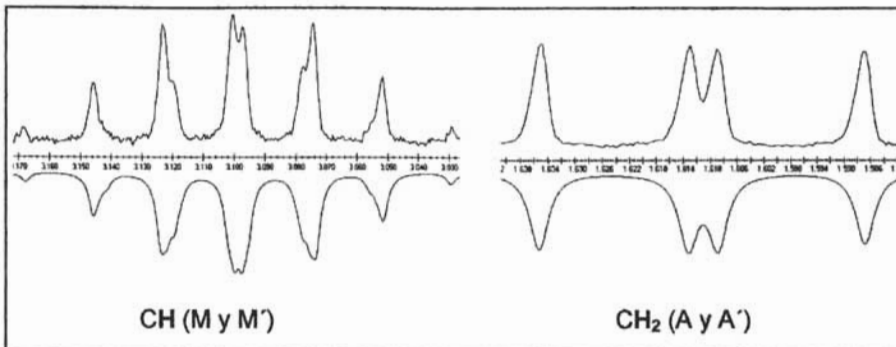


Figura 18. Señales amplificadas experimentales y simuladas del sistema magnético AA'MM'X₃X₃' , para el compuesto 3.

3.1.3.3. Descripción y análisis del espectro de RMN ¹³C de 3.

El espectro de RMN ¹³C del compuesto 3 presenta 3 señales. En la Tabla 9 se presentan los desplazamientos químicos de las señales así como su asignación. Nuevamente, no se observa ninguna señal adicional que indique la presencia de diastereoisómeros.

Tabla 9. Señales en el espectro de RMN ¹³C del compuesto 3.

Desplazamiento químico (δ) [ppm]	Asignación
26.5	CH ₃
34.2	CH ₂
51.8	CH

3.1.3.4. Descripción y análisis del espectro de masas de 3.

El espectro de masas de 3 fue obtenido mediante la técnica IE. En el espectro se detectó el ion molecular, el cual presenta una relación m/z=136, el cual también corresponde al pico base del espectro. Se observa un fragmento en 102 m/z, el cual corresponde a la pérdida de H₂S.

La distribución isotópica para el ion molecular del compuesto **3** concuerda con la presentada en el patrón simulado con el programa *Iso-Pro*,⁶ como se muestra en la Figura 19.

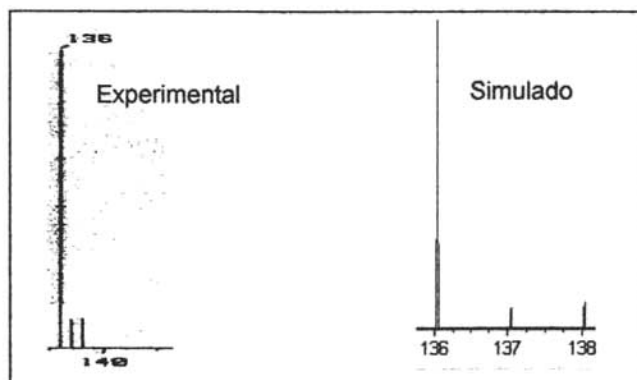


Figura 19. Patrón isotópico del ion molecular del compuesto **3**.

3.1.4. Síntesis y caracterización del ditriflato **4**.

La síntesis del producto **4** se realizó como se encuentra informada en la literatura³, misma que consiste en la sustitución de los protones del grupo hidroxilo del *(2R,3R)*-2,3-*O*-isopropilidén-1,4-diol por el grupo triflato. La adición de piridina sirve para facilitar la desprotonación del diol, así como para desplazar el equilibrio de la reacción hacia el producto, por la formación de cloruro de piridonio como precipitado.

Cabe señalar que inmediatamente después de realizar la reacción, se lleva a cabo la purificación por cromatografía en columna y se corrobora la identidad del producto por medio de RMN ¹H, ya que es muy sensible al aire y descompone con gran facilidad.

3.1.4.1. Descripción del espectro de RMN ^1H para **4**.

En la tabla 10 se muestran las señales y la asignación de las mismas, para el producto **4**, mismo que se muestra en la Figura 20.

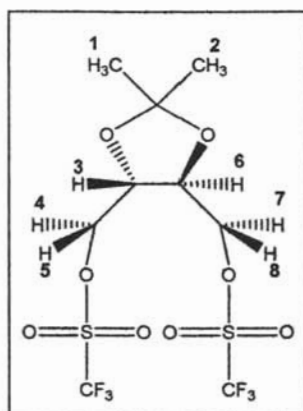


Figura 20. Numeración para la asignación en RMN ^1H de **4**.

Tabla 10. Señales y asignación de RMN ^1H para **4**.

Señal	δ [ppm]	Integración	Multiplicidad
1 y 2	1.46	6	singulete
3 y 6	4.24	2	multiplete
4, 5, 7 y 8	4.62	4	multiplete

Por lo mostrado en la Tabla 10, se puede observar que a campo alto se encuentra la señal correspondiente al grupo metilo, a campo un poco más bajo se observa la señal correspondiente al grupo metileno y por último, a campo bajo se observa la señal correspondiente al metino.

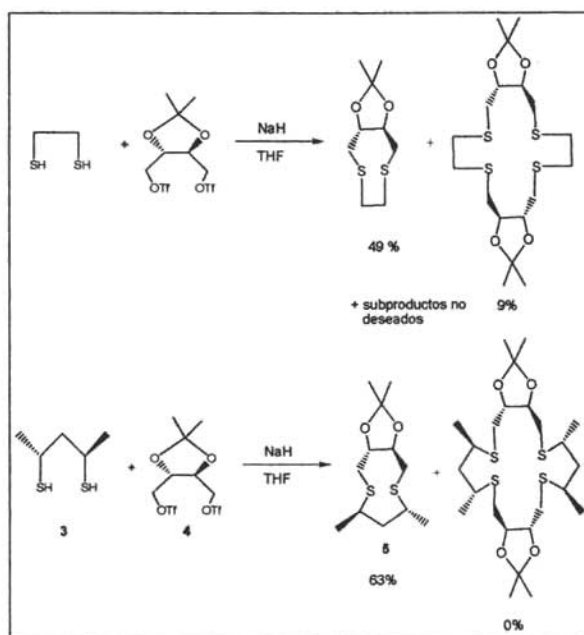
3.1.5. Síntesis y caracterización del ditioéter **5**.

La síntesis del producto **5** se llevó a cabo mediante una reacción de acoplamiento entre ditiolato, obtenido mediante la desprotonación con NaH del ditiol **3**, y el

producto ditriflato **4**, el cual al ser un buen grupo saliente facilita que la reacción se lleve a cabo.

Cabe señalar que la reacción se efectúa de manera limpia, ya que no se observa la presencia de subproductos, como podrían ser oligómeros, los cuales fueron obtenidos en la síntesis de ditioéteres cíclicos anteriormente reportados por nuestro grupo de trabajo.⁷

Esto se puede explicar por la presencia de los grupos metilo en la cadena alquílica correspondiente al ditiol **3** (DMPS), los cuales por impedimento estérico favorecen, al tener el producto de monosustitución, el ataque intramolecular sobre el intermolecular evitando de esta manera la formación de subproductos en la reacción (Esquema 9).



Esquema 9. Productos de la reacción de obtención de ditioéteres cíclicos

⁷ L. Flores-Santos; E. Martín; M. Diéguez; A. M. Masdeú-Bultó y C. Claver. *Tetrahedron Asymmetry*. **2001**, *12*, 3029-3034.

3.1.5.1. Descripción y análisis del espectro de infrarrojo de 5.

El espectro presenta las siguientes bandas asignables: 2983, 2955, 2919 y 2889 cm^{-1} corresponden a la vibración de estiramiento $\text{C}_{\text{sat}}\text{-H}$, 1448 cm^{-1} corresponde a la deformación del enlace $\text{C}_{\text{sat}}\text{-H}$, 1048 cm^{-1} se observa la banda correspondiente a la vibración $\text{C}_{\text{sat}}\text{-O}$, además se observa la banda 647 cm^{-1} correspondiente a la vibración $\text{C}_{\text{sat}}\text{-S}$. No se observa ninguna banda asociada a vibraciones S-H ni a las correspondientes al grupo sulfónico del grupo funcional triflato.

3.1.5.2. Descripción y análisis del espectro de RMN ^1H de 5.

En la tabla 11 se muestran las señales y la asignación de las mismas para el producto 5, mismo que se encuentra en la Figura 21.

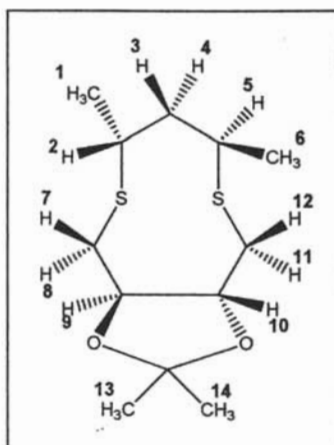


Figura 21. Numeración para la asignación en RMN ^1H de 5.

Tabla 11. Señales y asignación de RMN ^1H para 5.

Señal	δ [ppm]	Integración	Multiplicidad
1 y 6	1.37	6	doblete
2 y 5	3.19	2	multiplete
3 y 4	1.51	2	multiplete
8 y 12	3.16	2	multiplete
7 y 11	2.85	2	multiplete
9 y 10	3.98	2	multiplete
13 y 14	1.35	6	singulete

Por lo que se puede decir hasta este momento, con base en el espectro de RMN ^1H y el experimento COSY de 6, se observan las señales de los metilos a campo alto, a campo un poco más bajo se observan las señales correspondientes al metileno y a campo bajo se observan las señales correspondientes a los metinos. Cabe señalar que del espectro solamente se puede obtener el valor de la constante de acoplamiento a tres enlaces de los protones de los metilos 1 y 6 con los protones de los metinos 2 y 5, dando un valor experimental para dicha constante, $^3J_{\text{CH}_3\text{-CH}}=7.1$ Hz.

Para poder realizar un análisis más profundo del espectro de RMN ^1H para 5, es necesario conocer los sistemas magnéticos que se tienen para este compuesto. Dichos sistemas magnéticos se pueden manejar como dos sistemas magnéticos independientes, ya que al tratarse de un ditioéter se reconoce el sistema $\text{AA}^*\text{MM}^*\text{X}_3\text{X}_3'$, como en el caso de los compuestos 2 y 3, correspondiente a la sección DMPS del ditioéter y se tiene además el sistema $\text{AA}^*\text{BB}^*\text{MM}'$ correspondiente a la sección DIOS.

Los protones de los metilenos de la sección DIOS, A, A', B y B', no son equivalentes, ya que se acoplan de diferente manera con los protones de los metinos, M y M', los cuales a su vez tampoco son equivalentes, como se muestra en la figura 15. En la Tabla 12 se muestran los datos obtenidos mediante la simulación del sistema magnético y su comparación con el espectro obtenido experimentalmente, para las constantes de acoplamiento y para los desplazamientos químicos. Así mismo, en las Figuras 22 y 23 se pueden ver las

señales amplificadas obtenidas después de realizar la simulación, el espectro que se muestra arriba es el obtenido experimentalmente y el espectro que se encuentra debajo es el obtenido en la simulación. El espectro completo se muestra en la sección del Apéndice. La simulación fue llevada a cabo utilizando el programa GNMR.⁵

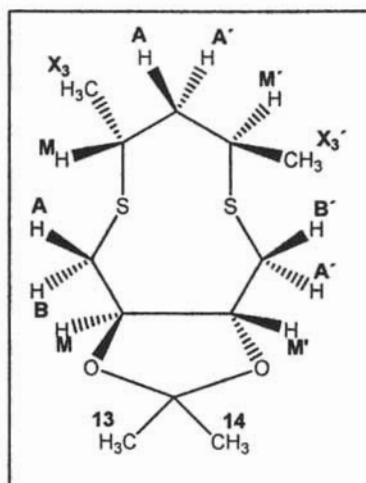


Figura 15. Sistemas AA'MM'X₃X₃' (DMPS) y AA'BB'MM' (DIOS).

Tabla 12. RMN ¹H para el compuesto 5.

	Señal	δ [ppm]	Integración	J [Hz]
DMPS	X ₃ y X ₃ '	1.37	6	³ J _{X₃-M} = ³ J _{X₃'-M} =7.1
	M y M'	3.19	2	³ J _{M-A} = ³ J _{M'-A} =11.6; ³ J _{M-A} = ³ J _{M'-A} =3.8
	A y A'	1.61	2	² J _{A-A} =12.0
DIOS	A y A'	3.16	2	² J _{A-B} = ² J _{A'-B} =-15.5; ³ J _{A-M} = ³ J _{A'-M} =8.8
	B y B'	2.85	2	³ J _{B-M} = ³ J _{B'-M} =2.2
	M y M'	3.98	2	³ J _{M-M} =7.7
	13 y 14	1.35	6	

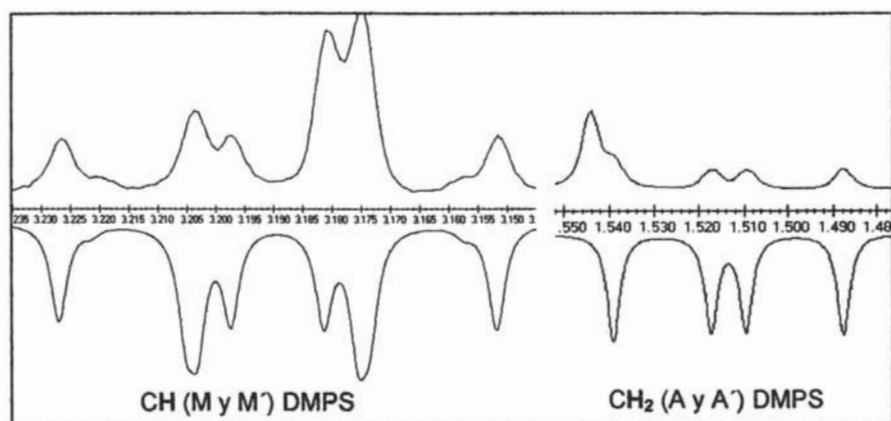


Figura 22. Señales amplificadas experimentales y simuladas del sistema magnético AA'MM'X₃X₃' (sección DMPS).

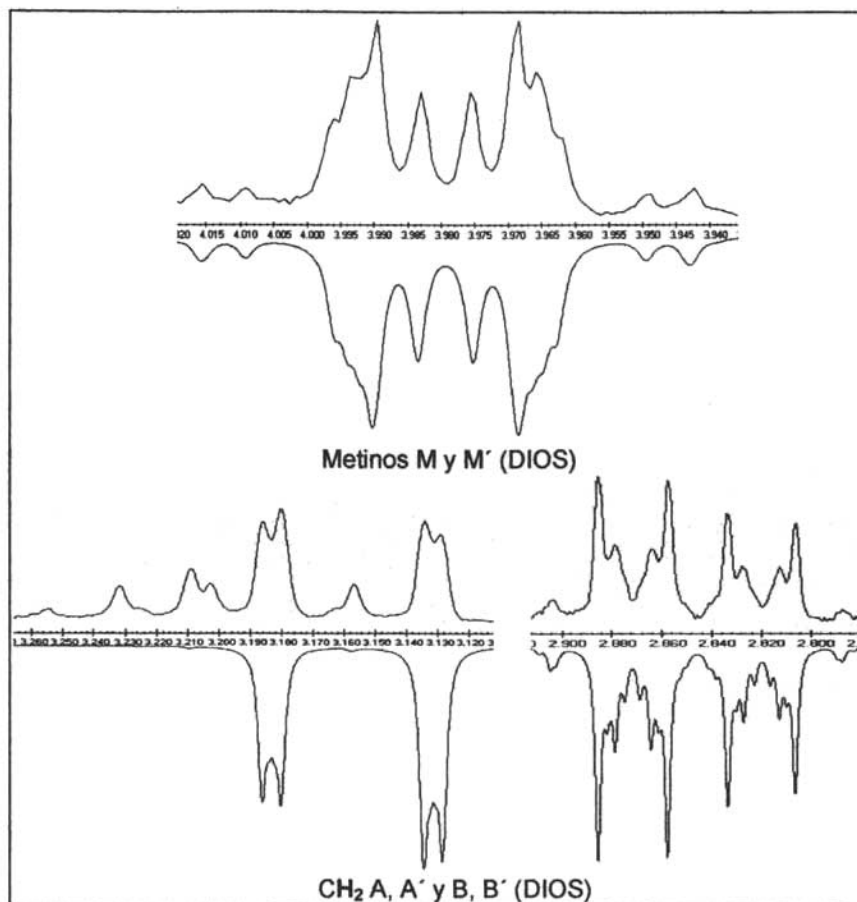


Figura 23. Señales amplificadas experimentales y simuladas del sistema magnético AA'BB'MM' (sección DIOS), compuesto 5.

3.1.5.3. Descripción y análisis del espectro de RMN ^{13}C de 5.

El espectro de RMN ^{13}C del compuesto 5 presenta 7 señales. En la Tabla 13 se presentan los desplazamientos químicos de las señales observadas en el espectro, así como su asignación.

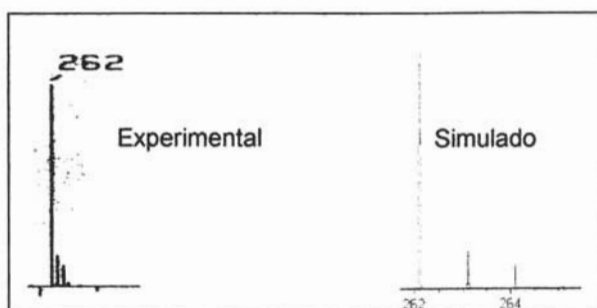
Tabla 13. Señales en el espectro de RMN ^{13}C del compuesto **5**.

Desplazamiento químico (δ) [ppm]	Asignación
24.5	$\text{CH}_3\text{-CH}$
26.8	$\text{CH}_3\text{-C}_{\text{cuat}}$
37.0	$\text{CH}_2\text{-S}$
44.4	$\text{CH}_2\text{-CH}$
46.9	CH-S
85.7	CH-O
107.2	C_{cuat}

3.1.5.4. Descripción y análisis del espectro de masas de **5**.

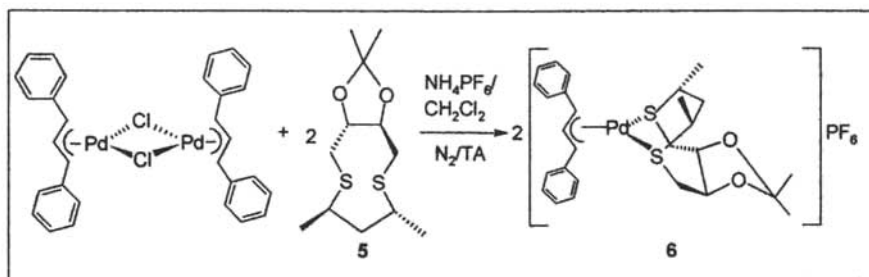
El espectro de masas de **5** fue obtenido mediante la técnica IE. En el espectro se detectó el ion molecular, el cual presenta una relación $m/z=262$. El pico base del espectro se encuentra en $134\ m/z$, el cual corresponde a la formación del disulfuro de la sección DMPS, se observa además el fragmento de $69\ m/z$, correspondiente a un alqueno formado con la sección DMPS.

La distribución isotópica para el ion molecular del compuesto **5** concuerda con la presentada en el patrón simulado con el programa *Iso-Pro*,⁶ como se muestra en la Figura 24.

Figura 24. Patrón isotópico del ion molecular del compuesto **5**.

3.2. Síntesis y caracterización del compuesto organometálico de Pd(II).

La síntesis del compuesto organometálico catiónico de paladio (II), **6**, con el ligante ditioéter cíclico quiral DIOS-DMPS, **5**, y con el sustrato coordinados se llevó a cabo según lo descrito en el Esquema 10.



Esquema 10. Síntesis del compuesto **6**.

Cabe señalar que durante la síntesis del compuesto **6** no se observó la presencia del metal en estado de oxidación cero, en forma de precipitado, lo cual indica que no hubo descoordinación durante el transcurso de la reacción. El compuesto de coordinación fue obtenido con un buen rendimiento de reacción, además es estable a temperatura ambiente, al aire y en disolución. Además el rendimiento de ésta reacción fue muy alto (97%).

El compuesto **6** fue caracterizado por espectroscopia de infrarrojo, RMN ^1H , RMN ^{13}C , COSY, HETCOR y NOESY, este último sirvió para observar la presencia de interacciones en el espacio existentes entre los protones del compuesto, además se realizó un experimento de RMN-TV, para ver su comportamiento en disolución.

3.2.1. Descripción y análisis del espectro de infrarrojo de 6.

El espectro presenta las siguientes bandas asignables: 2982 y 2931 cm^{-1} corresponden a la vibración de estiramiento $\text{C}_{\text{sat}}\text{-H}$, 1458 cm^{-1} corresponde a la deformación del enlace $\text{C}_{\text{sat}}\text{-H}$, 1055 cm^{-1} se observa la banda correspondiente a la vibración $\text{C}_{\text{sat}}\text{-O}$, 694 cm^{-1} se observa la banda correspondiente a la vibración $\text{C}_{\text{sat}}\text{-S}$, además se observa las bandas arriba de 3000 y en 837 cm^{-1} correspondientes a las insaturaciones y a los anillos aromáticos.

3.2.2. Descripción y análisis del espectro de RMN ^1H de 6.

Las señales observadas en el espectro de RMN ^1H para el compuesto 6, que se muestra en la Figura 25, así como las asignaciones se describen a continuación.

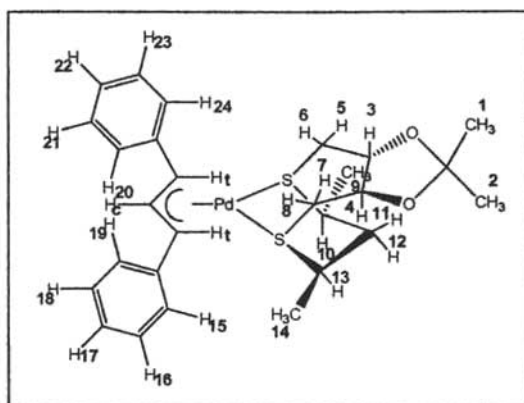


Figura 25. Numeración para la asignación en RMN ^1H de 6.

Las asignaciones fueron posibles por medio del análisis del espectro COSY. Entre 0.8 y 1.6 ppm se encuentran las señales correspondientes a los protones de los grupos metilo (1, 2 y 9, 14), de las secciones DIOS y DMPS respectivamente. Entre 2.0 y 2.6 ppm se observan las señales correspondientes a los grupos

metileno de la sección DIOS del ligante (5, 6, 7, 8), las señales correspondientes a los protones de los grupos metileno de la sección DMPS se observan entre 2.6 y 2.9 ppm (11 y 12). Entre 3.1 y 3.4 ppm se observan las señales correspondientes a los protones de los grupos metino de la sección DIOS (3 y 4) y entre 4 y 4.5 ppm las correspondientes a los grupos metino de la sección DMPS (10 y 13). Además se pueden asignar las señales observadas entre 5.2 y 5.8 ppm a los protones terminales del grupo alílico, así como entre 6.6 y 6.8 ppm las correspondientes a los protones centrales del grupo alilo. Por último, se observan las señales entre 7.2 y 7.4 ppm correspondientes a los protones en posiciones *orto* y *para* (15, 17, 19, 20, 22 y 24) de los anillos aromáticos y entre 7.4 y 7.6 ppm las señales correspondientes a los protones en posición *meta* (16, 18, 21 y 23).

Se observa además la presencia de cuatro conformeros en disolución a temperatura ambiente, en proporción 67%:18%:8%:7%.

Mediante la realización del experimento NOESY, fue posible ver la interacción de los grupos fenilo con los grupos metilo y metino de la sección DMPS del ligante, correspondientes, además, al conformero presente en mayor proporción a temperatura ambiente.

Cabe señalar que este tipo de interacciones en el espacio no se habían logrado ver en el caso de los compuestos homólogos sintetizados previamente,⁸ lo cual nos lleva a pensar que las "alas" de la mariposa efectivamente se encuentran más abiertas en el caso del compuesto **6**, lo que muestra que el efecto estérico, aunado al efecto mariposa de los ciclos de 6 y 7 miembros interaccionan.

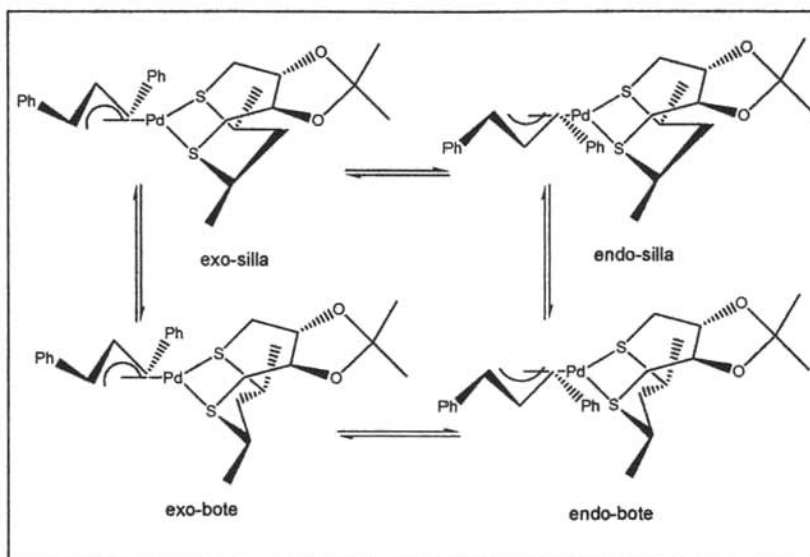
Considerando la conversión π - σ - π por parte del alilo coordinado al centro metálico, la cual se describió en el Capítulo 2, y que conduce a la formación de especies endo y exo en disolución, así como las diferentes conformaciones posibles por parte de los anillos de 6 y 7 miembros, que se generan al momento

⁸ L. Flores-Santos, *Tesis doctoral*, 2002.

de coordinarse el ligante ditióéter DIOS-DMPS al centro metálico, el número total de especies posibles en disolución es de 16.⁹

Sin embargo, para el caso de anillos de siete miembros, el cambio de una conformación a otra es muy rápido, por lo que se aprecia un promedio de éstas en RMN, en cambio, para el caso de anillos de seis miembros, puede tener dos conformaciones principales silla o bote, siendo, en cualquier caso, más rápida la conversión π - σ - π del alilo.^{9,10}

En el Esquema 11 se encuentran los posibles cónformeros en disolución para el caso del compuesto 6.



Esquema 11. Principales cónformeros para el compuesto 6.

Por las interacciones observadas mediante el experimento NOESY, es posible establecer que el cónformero mayoritario presente en disolución es el endo-exo.

⁹ E. L. Eliel, S. H. Wilen, *Stereochemistry of Organic Compounds*, Wiley Interscience, New York, 1994, 689, 764.

¹⁰ E. Juaristi, G. Cuevas, A. Flores-Vela, *Tetrahedron Lett.*, 1992, 33, 6927.

Con base en lo discutido anteriormente, y debido a la barrera energética mayor para el cambio de conformación en anillos de 6 miembros, en comparación con la conversión π - σ - π , se propone la presencia del conformero exo-silla como el segundo mayoritario.

Mediante el estudio de RMN-TV, fue posible analizar el comportamiento en disolución del compuesto **6**, en el intervalo de temperatura de 298 a 223 K (Tabla 14).

Tabla 14. Estudio de RMN-TV para el compuesto **6**.

Tabla 14. Abundancias relativas [%] de los conformeros de 5 en disolución.				
Temperatura [K]	endo-silla	exo-silla	minoritario 1	minoritario 2
298	67	18	8	7
288	67	16	10	7
278	67	15	10	8
263	55	5	23	17
253	53	4	27	16
233	74	4	14	8
223	70	13	10	7

Se observa que la proporción del conformero endo-silla presenta una disminución en su proporción, en el intervalo de temperatura de 298 K a 253 K, después del cual la tendencia es a incrementar su proporción para disminuir de nuevo, entre 233 y 223 K. Este comportamiento, al parecer anormal, puede deberse a que el compuesto **5** comenzó a precipitar a 243 K.

Además se observa la presencia de otros conformeros, en el caso del exo-silla la tendencia es a disminuir su proporción en el intervalo de temperatura 298-233 K. Los conformeros minoritarios 1 y 2 tienden a incrementar su proporción en el intervalo 298-253 K, para luego disminuirla de 233-223 K.

3.2.3. Descripción y análisis del espectro de RMN ^{13}C de **6**.

Las señales observadas en el espectro de RMN ^1H para el compuesto **6**, que se muestra en la Figura 26, así como las asignaciones se describen a continuación.

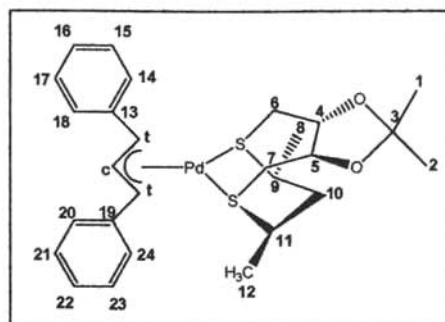


Figura 26. Especie mayoritaria en disolución del compuesto 6.

Fue posible realizar las asignaciones por medio del experimento HETCOR. Entre 18 y 30 ppm se observan las señales correspondientes a los metilos (1, 2, 8, y 12) de las secciones DIOS y DMPS respectivamente. Entre 30 y 38 ppm se observan las señales correspondientes a los grupos metileno (6, 7 y 10) de las secciones DIOS y DMPS. Se observan además, entre 40 y 42 ppm las señales correspondientes al carbono cuaternario de la sección DIOS del ligante (3). Entre 76 y 84 ppm se observan las señales correspondientes a los grupos metino (4, 5, 9 y 11) de las secciones DIOS y DMPS. Las señales correspondientes a los carbonos terminales del grupo alilo se observan entre 86 y 92 ppm, así como también se observan las señales correspondientes al carbono central del alilo entre 108 y 110 ppm. Por último se observan las señales correspondientes a los carbonos *meta* entre 126 y 128 ppm (15, 17, 21 y 23), a los carbonos *orto* y *para* entre 128 y 130 ppm (14, 16, 18, 20, 22 y 24), así como las correspondientes a los *ipso* entre 136 y 138 ppm (13 y 19) de los anillos aromáticos.

3.2.4. Descripción y análisis del espectro de masas de 6.

El espectro de masas de 6 fue obtenido por medio de la técnica FAB+. En el espectro se detectó el ion molecular, el cual presenta una relación $m/z=561$, también se observa el fragmento 577 m/z , el cual corresponde al pico $M+16$, esto

debido a que uno de los azufres reacciona con oxígeno¹¹, se observa además el fragmento 368 m/z, correspondiente a la pérdida del alilo en la molécula, el fragmento 299 m/z también es observado, el cual corresponde a la pérdida del ligante en el compuesto de coordinación.

La distribución isotópica para el ion molecular del compuesto **6** concuerda con la presentada en el patrón simulada con el programa IsoPro,⁶ como se muestra en la Figura 27.

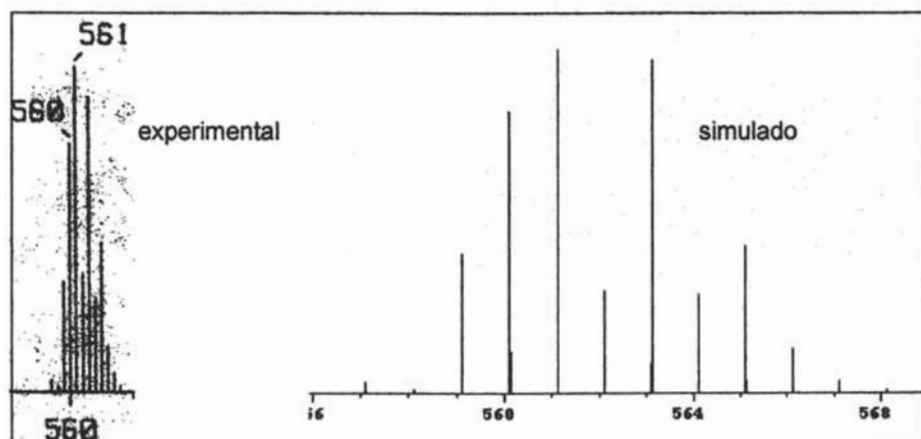


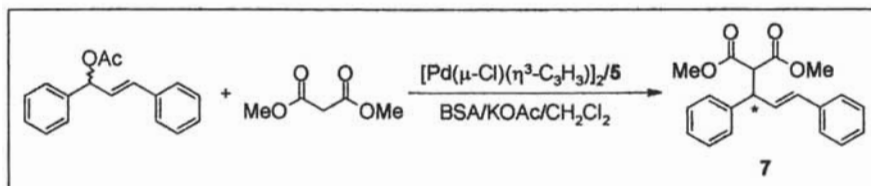
Figura 27. Patrón isotópico del ion molecular del compuesto **6**.

3.3. Reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por **6**.

El tema central del presente trabajo es, como ya se mencionó con anterioridad, la evaluación catalítica del ligante cíclico ditioéter quiral **5** en la reacción de alquilación alílica asimétrica de (\pm)-3-acetoxi-1,3-difenil-1-propeno catalizada por el compuesto de coordinación de Pd(II) con el ligante DIOS-DMPS y la relación que tiene el efecto mariposa en el exceso enantiomérico de la reacción.

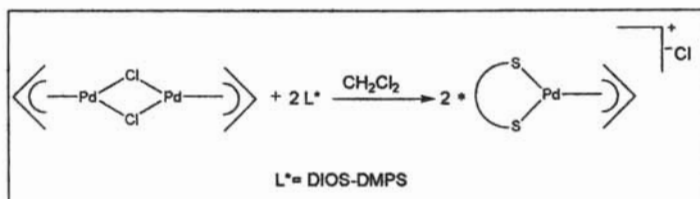
¹¹ a) M. Diéguez, A. Orejón, A. M. Masdeu-Bultó, R. Echarrí, S. Castellón, A. Ruíz, *J Chem Soc, Dalton Trans*, **1997**, 4611. b) M. Diéguez, A. Ruíz, C. Claver, M. M. Pereira, M. d'A Rocha-Gonsalves. *J Chem Soc, Dalton Trans*, **1998**, 3517.

La reacción catalítica se encuentra en el Esquema 12.



Esquema 12. Reacción de alquilación alílica asimétrica catalizada por Pd.

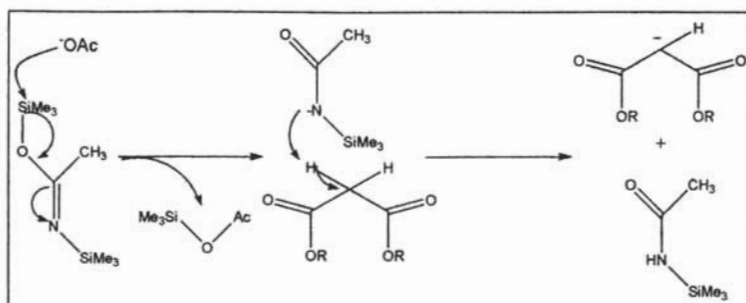
Como primer paso se forma *in situ* el precursor de la especie catalítica de Pd con el ligante DIOS-DMPS, para lo cual se lleva a cabo la reacción entre el ligante 5 y el compuesto de coordinación dinuclear $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)]_2$, para formar la especie mononuclear $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)\text{DIOS-DMPS}]^+$ (Esquema 13).



Esquema 13. Formación del precursor de la especie catalíticamente activa.

Una vez formado el precursor catalítico, se adiciona el (\pm)-3-acetoxi-1,3-difenil-1-propeno (sustrato), el dimetilmalonato (nucleófilo), la N,O-bis(trimetilsilil)acetamida (BSA) y el "aditivo" acetato de potasio¹² en cantidades catalíticas, para iniciar la desprotonación del nucleófilo.(Esquema 14).

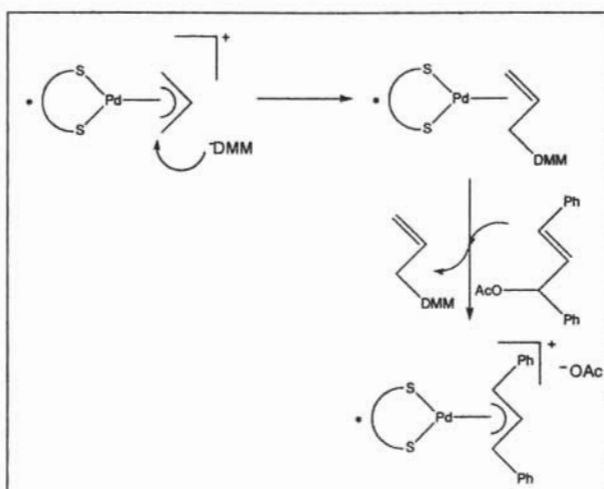
¹² a) J. M. Longmire, B. Wang, X. Zhang, *Tetrahedron Lett*, **2001**, 41, 5435. b) K. Fuji, H. Ohnishi, S. Moriyama, K. Tanaka, T. Kawabata, T. Tsukabi, *Synlett*, **2000**, 3, 351.



Esquema 14. Función del "aditivo" en la formación del nucleófilo.

El ion malonato formado ataca a los carbonos terminales del alilo del precursor, los cuales son sustituidos.

La coordinación del sustrato al compuesto de coordinación de Pd-ditioéter genera la especie catalíticamente activa, dando como subproducto acetato de potasio, el cual es necesario para continuar con la activación de la BSA (Esquema 15).⁸



Esquema 15. Formación de la especie catalíticamente activa y regeneración del "aditivo".

Los resultados obtenidos en la reacción catalítica se muestran a continuación en la Tabla 15.

Tabla 15. Resultados catalíticos de la alquilación alílica asimétrica de (\pm)-3-acetoxi-1,3-difenil-1-propeno con dimetilmalonato^a

Precursor	Tiempo [días]	% Conv ^b	% e.e
Pd-DIOS-EtS ¹³	1	100	13(S) ^c
Pd-DIOS-PrS ¹³	1	100	46(S) ^c
Pd-DIOS-DMPS	1	53	63(S) ^c
Pd-DIOS-DMPS	1	64	73(S) ^d
Pd-DIOS-DMPS	1	64	60(S) ^e

^aPrecursor:sustrato=1:50; 4 mL CH₂Cl₂; Precursor catalítico: [Pd(μ -Cl)(η^3 -C₃H₃)₂]. ^bDeterminado por RMN ¹H tomando como referencia el sustrato. ^cDeterminado por HPLC usando una columna quiral Chiralcel-OD. ^dDeterminado por polarimetría. ^eDeterminado por RMN ¹H utilizando como reactivo de desplazamiento químico (+)-Eu(hfc)₃.

Cabe señalar que la reacción catalítica y la determinación de la conversión fueron llevadas a cabo por duplicado.

La determinación de la conversión fue realizada por medio de RMN como se explica en la sección experimental (Capítulo 5)

El exceso enantiomérico fue determinado por tres diferentes métodos, los cuales se analizan y discuten a continuación.

Por HPLC utilizando columna quiral, es la más confiable para este tipo de determinaciones.

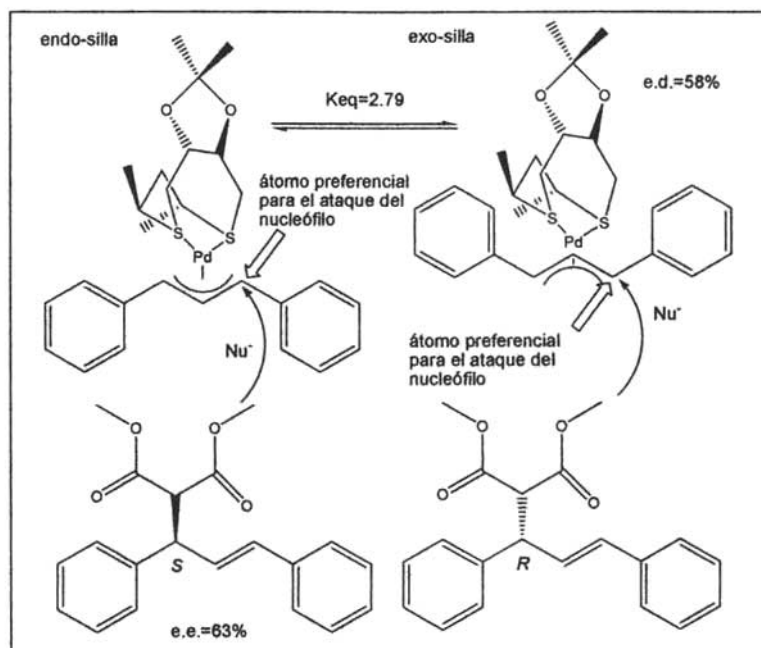
La determinación por polarimetría arrojó un valor de exceso enantiomérico mayor, sin embargo esta técnica no es la más confiable actualmente, debido a múltiples factores experimentales y de manipulación, entre los que destacan la alta pureza que debe tener la muestra y tener una buena calibración en el equipo donde se realiza la determinación.

¹³ S. Jansat; M. Gómez; G. Muller; M. Diéguez; A. Aghmiz; C. Claver; A. M. Masdeu-Bultó; L. Flores-Santos; E. Martín; M. A. Maestro; J. Mahía. *Tetrahedron: Asymmetry*. **2001**, *12*, 1469-1474.

La determinación por RMN ^1H utilizando el reactivo de desplazamiento químico (+)-Eu(hfc)₃ arrojó un resultado bastante cercano al obtenido mediante la determinación por HPLC con columna quiral, esta técnica de determinación es bastante buena, aunque actualmente es más recomendable la determinación por HPLC con columna quiral.

Con base en los resultados obtenidos en la evaluación catalítica del ligante DIOS-DMPS así como tomando en cuenta la proporción que se tiene en disolución a temperatura ambiente de los dos conformeros mayoritarios, 67%:18% , se puede ver que la relación de exceso diastereoisomérico (e.d.) es igual a 58%, la cual concuerda con el valor obtenido para el exceso enantiomérico de la reacción catalítica (63%).

Esto nos lleva a proponer que el ataque en ambos isómeros es sobre el mismo átomo de carbono alílico terminal, en el caso del diastereoisómero endo-silla, sobre el carbono que genera el enantiómero *S*, y para el caso del diastereoisómero exo-silla, sobre el carbono que genera el enantiómero *R*, es decir, la reacción es regioselectiva (Esquema 16).



Esquema 16. Relación entre el exceso diastereoisomérico y el exceso enantiomérico.

4. Conclusiones.

4.1. Resumen del trabajo realizado.

- Se sintetizó el ligante cíclico ditioéter quiral, DIOS-DMPS, en su forma enantioméricamente pura.
- Se sintetizó la especie catalíticamente activa de Pd(II) con el ligante DIOS-DMPS y el sustrato 1,3-difenilalilo.
- Se llevó a cabo la evaluación catalítica del ligante DIOS-DMPS en la reacción de alquilación alílica asimétrica.
- Se estudio el comportamiento dinámico de la especie catalíticamente activa.
- Se estudio el efecto de incrementar el impedimento estérico aunado al *efecto mariposa* de este tipo de ligantes azufrados.

4.2. Conclusiones.

- Todas las fases del proceso experimental fueron llevadas a cabo de manera satisfactoria, obteniéndose buenos rendimientos y altas purzas químicas y enantioméricas.
- Todos los compuestos sintetizados presentan patrones magnéticos complicados debido a la presencia de centros estereogénicos, por lo cual no es posible obtener toda la información directamente del espectro experimental y condujo a realizar las simulaciones de los mismos de manera exitosa.

- La reacción que produce el compuesto **2**, siguió un mecanismo de tipo S_N2 , lo cual se comprueba mediante su espectro de RMN ^{13}C , en el cual no se observa ninguna señal asociada a diastereoisómeros.
- El ligante ditioéter cíclico quiral DIOS-DMPS fue obtenido en su forma enantioméricamente pura, además no se obtuvieron oligómeros en la reacción como fue el caso de sus homólogos, lo cual indica que es más fácil que se lleve a cabo el ataque intramolecular que el intermolecular.
- En la espectroscopía de RMN 1H y ^{13}C de la especie catalíticamente activa se observa la presencia de cuatro conformeros en disolución en distinta proporción a temperatura ambiente, (67%:18%:8%:7%).
- En RMN-TV se observa que las proporciones de los conformeros presentes en disolución varían en función de la temperatura de estudio, quedando abierta la posibilidad de hacer un estudio cinético para ver el comportamiento de las especies en disolución.
- Mediante el experimento NOESY fue posible establecer que la especie mayoritaria del compuesto **6** es el conformero endo-silla. Además se propone que la segunda especie mayoritaria es la exo-silla.
- Dada la excelente concordancia entre la relación diastereoisomérica y el exceso enantiomérico fue posible establecer que carbono alílico es el que es atacado por el nucleófilo.
- Lo anterior permite concluir que la reacción catalítica es enantioselectiva y regioespecífica.
- Se observa también la tendencia en los ligantes ditioéter cíclicos quirales de que al aumentarse el impedimento estérico de los mismos la enantioselectividad también se incrementa, lo anterior aunado al *efecto mariposa*, mismo que es proporcionado por la formación de biciclos en el

ligante al momento de coordinarse este al centro metálico, sin embargo hay un decremento en la actividad de los mismos.

5. Sección experimental.

Las materias primas fueron las siguientes: (2S,4S)-pentanodiol marca Aldrich®, $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_3\{\text{C}_6\text{H}_5\}_2)_2]$, sintetizado previamente según lo descrito en la literatura,¹ $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5)_2]$ marca Aldrich®.

Los disolventes fueron secados y destilados previamente a su utilización.² Todo el trabajo sintético se realizó siguiendo técnicas Schlenk bajo atmósfera de nitrógeno, a excepción de la síntesis del producto 1.

Las separaciones por cromatografía en columna, se llevaron a cabo utilizando gel de sílice (0.063-0.040) para todos los productos. La cromatografía en placa fina se realizó utilizando placas de aluminio con gel de sílice. Para visualizar los compuestos 1, 2, 4 y 6 se utilizó una lámpara de UV, a $\lambda=254$ nm y para los compuestos 3 y 5 se utilizó $\text{PdCl}_2/\text{H}_3\text{O}^+$ como revelador, para la catálisis se utilizó una mezcla anisaldehído/ H_2SO_4 hecha con 9.2 mL de anisaldehído, 3.8 mL de ácido acético glacial, 228 mL de etanol 98% y 12.5 mL de H_2SO_4 98%.

El punto de fusión de los productos sólidos se determinó utilizando un equipo Fischer. No fueron corregidos.

Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C fueron adquiridos en un equipo Varian Unity INOVA 300 MHz, operando a 300 y 75 MHz respectivamente. Los desplazamientos químicos fueron referidos al CDCl_3 $\delta=7.26$ ppm (^1H) y 77 ppm (^{13}C), a excepción del producto 2, el cual fue adquirido en un equipo Varian Unity 400 MHz, operando a 400 MHz y 75 MHz para ^1H y ^{13}C respectivamente.

¹ P. von Matt; G. C. Lloyd Jones; A. B. E. Minidis; A. Pfaltz; L. Macko; M. Neuberger; M. Zehnder; H. Rüegger; P. S. Pregosin; *Helv. Chim. Acta*, **1995**, *78*, 265.

² D. D. Perrin; W. L. F. Armarego. *Purification of Laboratory Chemicals*. 3ª Ed. Pergamon Press, Oxford, **1988**.

Los espectros de infrarrojo fueron adquiridos con un espectrofotómetro Nicolet AVANTAR 320 FT-IR.

Los espectros de masas fueron obtenidos en un equipo Jeol SX102A, en el caso de IE/CG se empleó un cromatógrafo de gases HP5890 series II con una columna capilar HP5MS 30 m x 0.25 mm) acoplado al espectrómetro de masas. En el caso de FAB⁺ se utilizó como matriz alcohol nitrobencílico.

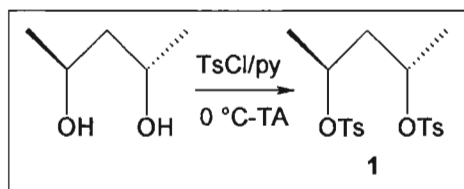
La rotación óptica fue medida en un polarímetro Perkin-Elmer 241, los valores de $[\alpha]_D^{25}$ se reportan en unidades de: 10^{-1} grados x $\text{cm}^2 \times \text{g}^{-1}$.

Para la reacción de alquilación alílica asimétrica la conversión fue determinada por RMN ¹H basada en el sustrato y el exceso enantiomérico fue determinado por tres diferentes métodos: con un equipo HPLC Waters 717 acoplado a un muestreador automático con un controlador Waters 600 y un sistema de detección de arreglo de fotodiodos Waters 996 con una temperatura de trabajo de 24 °C, y equipado con una columna quiral Chiracel-OD, en la Universidad de Barcelona; por reactivos de desplazamiento en RMN ¹H, utilizando el compuesto tris-[3-heptafluoropropilhidroximetileno-(+)-camforato] de europio³ (Eu(hfc)₃)marca Aldrich®; y por polarimetría.³

³ U. Leutenegger, G. Umbricht; C. Fahmi; P. Von Matt; A. Pfaltz. *Tetrahedron*. **1992**, *48*, 2143-58.

5.1. Síntesis del ligante ditioéter cíclico quiral DIOS-DMPS.

5.1.1. Síntesis del compuesto (2S,4S)-di-*p*-toluénsulfonato de pentilo (1).



El compuesto fue obtenido realizando ligeras modificaciones al procedimiento informado en la literatura.⁴

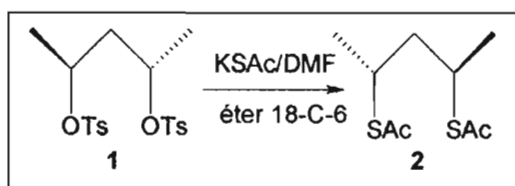
A una disolución de 1 g (9.69 mmol) de (2S,4S)-pentanodiol en 3.3 mL de piridina a 0 °C y con agitación magnética, se agrega gota a gota una disolución de 4.5 g (23.3 mmol) de cloruro de tosilo en 6.7 mL de piridina y se deja llevar a temperatura ambiente. Al inicio de la adición, la mezcla de reacción adquiere una coloración ligeramente rosada, que se aclara al cabo de 3 horas, apreciándose además la presencia de un precipitado blanco, correspondiente a la formación de cloruro de piridonio.

La reacción se deja en agitación, a temperatura ambiente, durante 24 horas, al término de las cuales se agregan 15 mL de CH₂Cl₂ y 15 mL de una disolución acuosa de HCl 15%. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se extrae con otros 15 mL de CH₂Cl₂. Se juntan las fases orgánicas y se realizan lavados con HCl 15% (1 x 15 mL), HCl 10% (4 x 15 mL), H₂O (1 x 15 mL) y finalmente con una disolución saturada de NaHCO₃ (1 x 15 mL). La fase orgánica resultante se seca con Na₂SO₄, se filtra y se evapora el CH₂Cl₂ en el rotavapor.

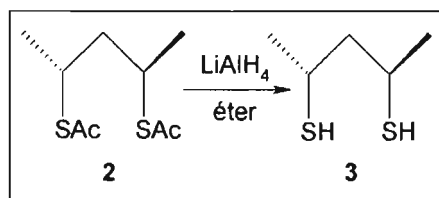
⁴ J. Bakos; I. Tóth; B. Heil; L. Markó. *J. Organomet. Chem.*, **1985**, 279(1-2), 23.9.

El producto obtenido, se purifica mediante cristalización, por par de disolventes etanol/hexano. Sólido blanco (2.8345 g (6.88 mmol), 71%), p.f. 131-132 °C, r.f.=0.35 (hexano:acetato de etilo, 5:1). RMN ^1H : δ 1.22 (d, 6H, $(\text{CH}_3\text{-CH})_2$), δ 4.70 (m, 2H, $(\text{CH-CH}_3)_2$), δ 1.87 (m, 2H, CH_2) δ 7.34, 7.79, (m, 8H, CH_{ar}), δ 2.45 (s, 6H, $\text{CH}_{3\text{ar}}$). RMN ^{13}C : δ 21.4 ($\text{CH}_3\text{-CH}$), δ 76.8 (CH), δ 44.0 (CH_2), δ 134.4 ($\text{C}_{\text{i-S}}$), δ 127.7 ($\text{C}_{\text{o-S}}$), δ 129.8 ($\text{C}_{\text{m-S}}$), δ 144.7 ($\text{C}_{\text{i-CH}_3}$), δ 21.6 ($\text{CH}_{3\text{ar}}$).

5.1.2. Síntesis del compuesto (2*R*,4*R*)-ditioacetato de pentilo (**2**).

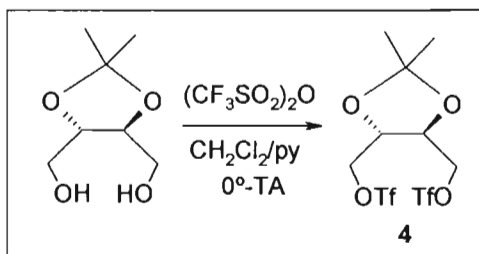


A una disolución de 2.75 g (6.67 mmol) de **1**, disueltos en 4.6 mL de DMF, se adicionan bajo atmósfera de N_2 1.89 g (16.19 mmol) de tioacetato de potasio sólido y 1 mg de éter 18-corona-6. La disolución es verdosa y posteriormente se forma una suspensión naranja, que se deja en agitación por 72 horas. Se adicionan 20 mL de H_2O destilada y se extrae con éter dietílico (1 x 15 mL y 3 x 10 mL). La fase orgánica se seca con MgSO_4 durante 12 horas, se filtra y se evapora el disolvente en el rotavapor. El producto obtenido es un líquido café, el cual se purifica por cromatografía en columna utilizando hexano:acetato de etilo 10:1 como eluyente, r.f.=0.65 (hexano:acetato de etilo 5:1). Líquido naranja (1.0495 g (4.75 mmol), 71.4%) $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = -81$ ($c=0.378$, CHCl_3). IR: (película) 1690 cm^{-1} $\nu_{\text{C=O}}$, 631 cm^{-1} $\nu_{\text{C-S}}$; RMN ^1H : δ 2.27 (s, 6H, $\text{CH}_3\text{-CO}$), δ 1.75, 1.75, 3.60, 3.60, 1.30, 1.30 ($\text{AA' MM' X}_3\text{X}_3'$, 10H, $\text{CH}_{\text{X}_3}\text{-CH}_{\text{M}}\text{-CH}_{\text{A}}\text{-CH}_{\text{A}}\text{-CH}_{\text{M}}\text{-CH}_{\text{X}_3}'$, $^3\text{J}_{\text{X}_3\text{-M}} = ^3\text{J}_{\text{X}_3\text{-M}} = 7$, $^3\text{J}_{\text{M-A}} = ^3\text{J}_{\text{M-A}} = 8$, $^3\text{J}_{\text{M-A}} = ^3\text{J}_{\text{M-A}} = 6.8$, $^2\text{J}_{\text{A-A}} = ^2\text{J}_{\text{A-A}} = 12.5$); RMN ^{13}C : δ 21.3 ($\text{CH}_3\text{-CH}$), δ 30.6 ($\text{CH}_3\text{-CO}$), δ 37.2 (CH_2), δ 42.6 (CH), δ 195.4 (CO) IE+: 220 m/z.

5.1.3. Síntesis del compuesto (2*R*,4*R*)-pentanoditiol (**3**).

A una suspensión de 0.433 g (11.18 mmol) de LiAlH_4 en 10 mL de éter seco a 0 °C, se adiciona gota a gota 1 g (4.55 mmol) de **2** disuelto en 10 mL de éter seco bajo atmósfera de N_2 . La mezcla de reacción se deja en agitación durante 48 horas a temperatura ambiente. Posteriormente se adicionan 5 mL de metanol lentamente a la mezcla de reacción hasta que deja de burbujear y posteriormente 10 mL de H_2O destilada, hasta observar la formación de una pasta blanca correspondiente a la formación de hidróxidos. A esta suspensión se le adiciona HCl 20% (pH=0) para asegurar la protonación de los tiolatos y la mezcla se extrae con éter dietílico (3 x 10 mL). Las fases orgánicas se juntan y se secan con MgSO_4 por 12 horas. La mezcla se filtra y el disolvente se evapora en el rotavapor, dando lugar a un producto líquido de color amarillo (0.5702 g (4.21 mmol), 92.4%). El ditiol obtenido se destiló a presión reducida, en un equipo para microdestilación. (P=200 mbar, T=50 °C), r.f.=0.4 (hexano:acetato de etilo 5:1).. $[\alpha]_D^{25}=-10.49$ (c=0.448, CHCl_3). IR: (película) 2548 cm^{-1} $\nu_{\text{S-H}}$, 631 cm^{-1} $\nu_{\text{C-S}}$; RMN ^1H : δ 1.38 (d, 2H, CH-SH), $^3\text{J}_{\text{SH-CH}}=7.2$, δ 1.61, 1.61, 3.10, 3.10, 1.31, 1.31 (AA'MM'X₃X₃', 10H, CH_{X3}-CH_M-CH_A-CH_A'-CH_M'-CH_{X3}'), $^3\text{J}_{\text{X3-M}}=^3\text{J}_{\text{X3-M}}=6.6$, $^3\text{J}_{\text{M-7}}=^3\text{J}_{\text{M-8}}=7.2$; $^3\text{J}_{\text{M-A}}=^3\text{J}_{\text{M-A}}=10.4$; $^3\text{J}_{\text{M-A}}=^3\text{J}_{\text{M-A}}=4.1$; RMN ^{13}C : δ 26.5 (CH₃), δ 34.2 (CH₂), δ 51.8 (CH). IE+: 136 m/z.

5.1.4. Síntesis del compuesto (2*R*,3*R*)-*O*-isopropilidén-1,4-*bis*(trifluorometansulfonato) (**4**).⁵

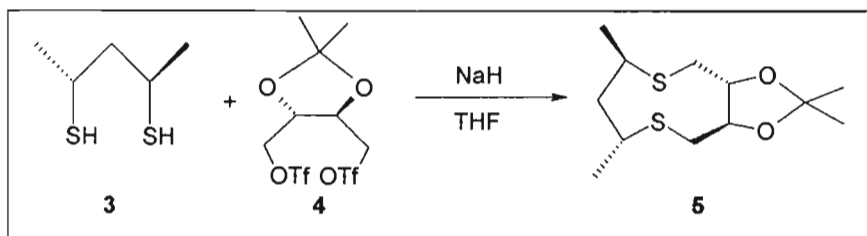


A una disolución de 1 g de (6.17 mmol) de (2*R*,3*R*)-2,3-*O*-isopropilidén-1,4-diol en 80 mL de CH₂Cl₂, se adiciona gota a gota 1.2 mL de piridina bajo atmósfera de N₂ y se deja en agitación por 30 minutos, después de los cuales se adicionan 3 mL (17.8 mmol) de anhídrido triflico a -15 °C y se deja en agitación por 90 minutos a temperatura ambiente. La mezcla de reacción es de color morado.

Se evapora el disolvente a presión reducida, y se lleva a cabo la purificación por cromatografía en columna usando hexano:acetato de etilo 3:1 como eluyente, r.f.=0.75 (hexano:acetato de etilo 3:1). Sólido blanco (2.319 g (5.44 mmol), 88.1%).
RMN ¹H: δ 0.067 (s, 6H, CH₃), δ 4.236 (m, 2H, CH), δ 4.621 (m, 4H, CH₂).

⁵ M. Diéguez; A. Orejón; A. M. Masdeu; R. Echarri; S. Castellón; C. Claver; A. Ruiz. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1997**, 4611.

5.1.5. Síntesis del compuesto (2*R*,4*R*,7*R*,8*R*)-7,8-*O*-isopropilidén-1,5-ditio-2,4-dimetilciclononano (**5**).



A una suspensión de 1.07 g (44.5 mmol) de NaH en 150 mL de THF se adiciona 0.5 g (3.68 mmol) de **3** disuelto en 40 mL de THF a 0 °C bajo atmósfera de N₂ y se deja en agitación por 30 minutos a temperatura ambiente, para llevar a cabo la desprotonación del ditiol **3**.

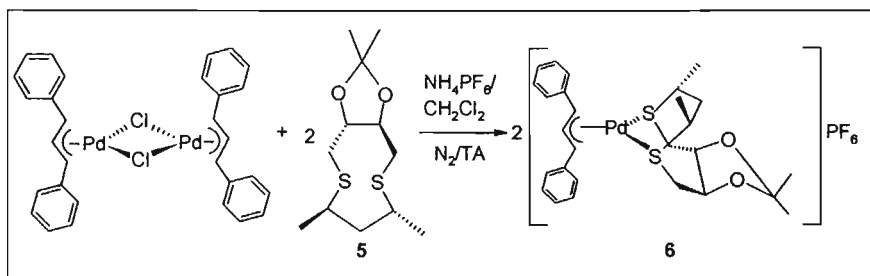
Se calienta la mezcla de reacción a 64 °C y se adiciona durante 35 minutos y gota a gota una disolución de 1.57 g (3.68 mmol) de **4** disuelto en 110 mL de THF. La mezcla se lleva a temperatura ambiente y se agita por 20 minutos.

Posteriormente se evapora todo el disolvente a presión reducida y se adicionan 20 mL de CH₂Cl₂, y 20 mL de H₂O. Se separan las fases y la fase acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 20 mL), se juntan las fases orgánicas y se secan con MgSO₄ por 12 horas. La suspensión se filtra y se evapora cuidadosamente en el rotavapor. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna utilizando hexano:acetato 20:1 como eluyente, r.f.=0.55 (hexano:acetato de etilo 20:1). Sólido blanco (0.608 g (2,32mmol), 63%); p.f.=38-39 °C, $[\alpha]_D^{25} = -115.54$ (c=0.792, CHCl₃); IR: (pastilla) 1048 cm⁻¹ ν_{C-O} , 647 cm⁻¹ ν_{C-S} ; RMN ¹H: δ 1.35 (s, 6H, CH₃-C_{quat}), δ 1.61, 1.61, 3.19, 3.19, 1.37, 1.37 (AA'MM'X₃X₃', 10H, CH_{X3}-CH_M-CH_A-CH_A-CH_M-CH_{X3}', ³J_{X3-M}=³J_{X3-M}=7.1, ³J_{M-A}=³J_{M-A}=11.6; ³J_{M-A}=³J_{M-A}=3.8, ²J_{A-A}=12.0), 3.16, 3.16, 2.85, 2.85, 3.98, 3.98, (AA'BB'MM', 6H, CH_A-CH_B-CH_M-CH_M-CH_B-CH_A', ²J_{A-B}=²J_{A-B}=-15.5; ³J_{A-M}=³J_{A-M}=8.8, ³J_{B-M}=³J_{B-M}=2.2, ³J_{M-M}=7.7); RMN

^{13}C : δ 24.5 ($\text{CH}_3\text{-CH}$), δ 26.8 ($\text{CH}_3\text{-C}_{\text{quat}}$), δ 37.0 ($\text{CH}_2\text{-S}$), δ 44.4 ($\text{CH}_2\text{-CH}$), δ 46.9 (CH-S), δ 85.7 (CH-O), δ 107.2 (C_{quat}) IE+: 262 m/z.

5.2. Síntesis de la especie de Pd (II) catalíticamente activa.

5.2.1. Síntesis del compuesto $[\text{Pd}\{\eta^3\text{-C}_3\text{H}_3(\text{C}_6\text{H}_5)_2\}\{(2R,4R,7R,8R)\text{-7,8-O-isopropilidén-1,5-ditio-2,4-dimetilciclononano}\}]\text{PF}_6$ (**6**).



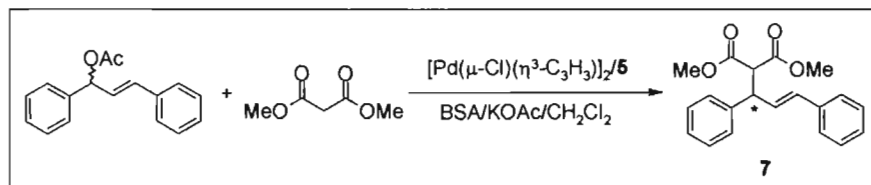
Se colocan 0.131 g (0.5 mmol) de **5** y 0.177 g (0.26 mmol) del compuesto $[\text{Pd}(\mu\text{-Cl})(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_3(\text{C}_6\text{H}_5)_2)]_2$, bajo atmósfera de N_2 y se adicionan 40 mL de CH_2Cl_2 . La mezcla se agita y se adicionan 0.26 g (1.6 mmol) de NH_4PF_6 . Se forma una suspensión amarilla que se deja reaccionando por 36 horas.

Posteriormente se evapora el disolvente a presión reducida, se lava con agua el sólido obtenido, para eliminar las sales remanentes. El producto obtenido se purifica por cromatografía en columna utilizando acetona:cloroformo 4:3 como eluyente. Se obtienen 0.340 g (0.483 mmol) de producto sólido anaranjado los cuales corresponden a un rendimiento del 96.6%.

El producto se purifica por cristalización simple con CHCl_3 a $-25\text{ }^\circ\text{C}$.

5.3. Sustitución alílica asimétrica catalizada por Pd(II).

5.3.1. Procedimiento catalítico.



La reacción catalítica se llevó a cabo por duplicado de la siguiente manera.

En un matraz Schlenk bajo atmósfera de N₂ y con agitación, se colocan 3.7 mg (0.02 mmol) de $[Pd(\mu-Cl)(\eta^3-C_3H_5)]_2$ disuelto en 0.5 mL de CH₂Cl₂, 6.5 mg (0.025 mmol) de **5** disuelto en 0.5 mL de CH₂Cl₂, se deja en agitación por 30 minutos, después de los cuales se adicionan 252 mg (1 mmol) de sustrato (*rac*-3-acetoxi-1,3-difenil-1-propeno) disuelto en 1 mL de CH₂Cl₂, 396 mg (1 mmol) de dimetilmalonato disuelto en 1 mL de CH₂Cl₂, 610 mg (1 mmol) de BSA disuelta en 1 mL de CH₂Cl₂ y 0.0023 g de acetato de potasio. La reacción se sigue mediante cromatografía en capa fina empleando como eluyente 2.5:1 hexano:acetato de etilo y revelando con anisaldehído (r.f. 0.75 de **7**)⁶.

Después de 24 h se adicionan 10 mL de éter etílico, los cuales se extraen con NH₄Cl 10% (3 x 10 mL) y H₂O destilada (3 x 10 mL). La fase orgánica se seca con Na₂SO₄ anhidro. Se filtra y se evapora el disolvente en el rotavapor.

⁶ El r.f. proporcionado es del producto **7**, el cual presenta una coloración rosa que cambia a azul después de unos minutos. El r.f. del sustrato es de 0.8 y la mancha es oscura. El r.f. del dimetilmalonato es de 0.5 y revela de color azul. El r.f. del la BSA es de 0.4 y la mancha es incolora.

5.3.2. Determinación de la conversión y el exceso enantiomérico.

5.3.2.1. Determinación de la conversión.

La conversión fue determinada por medio de RMN ^1H , mediante la integración de las señales correspondientes a la doble ligadura tanto en el sustrato como en el producto **7**. La ecuación utilizada para tal efecto es la que se muestra a continuación:

$$\% \text{Conversión} = [\text{área producto} / (\text{área sustrato} + \text{área producto})] \times 100$$

Las asignaciones en los espectros de RMN ^1H , tanto para el sustrato como para el producto, se encuentran en el Apéndice.

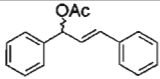
5.3.2.2. Determinación del exceso enantiomérico.

El exceso enantiomérico de la reacción se determinó mediante tres técnicas diferentes: HPLC, RMN ^1H empleando (+)-Eu(hfc)₃ como reactivo de desplazamiento químico, y por polarimetría. Dichas técnicas son descritas a continuación:

5.3.2.2.1. High Performance Liquid Chromatography (HPLC).

La preparación de las muestras se realiza colocando 2 mg de muestra en 5 mL de eluyente. De la disolución anterior se toman 2 mL y se filtran por medio de una jeringa con filtro fino para eliminar todas las partículas que pudieran causar algún daño a la columna de cromatografía del equipo. Se preparan dos tubos para el análisis, en el primero se coloca 1 mL del filtrado, en el segundo se colocaron 0.5 mL del filtrado, adicionando a este último 0.5 mL de eluyente. Ambas muestras son inyectadas al cromatógrafo.

Las condiciones para la determinación fueron las siguientes:

Sustrato	Columna	P [bar]	Eluyente	Flujo [cm ³ /min]	Tiempos de retención [min]
	Chiralcel OD	10	Hexano/PrOH 95/5	0.3	Sustrato: 22 y 24.5 Productos: (R) 34; (S) 36.

5.3.2.2.2. Polarimetría.³

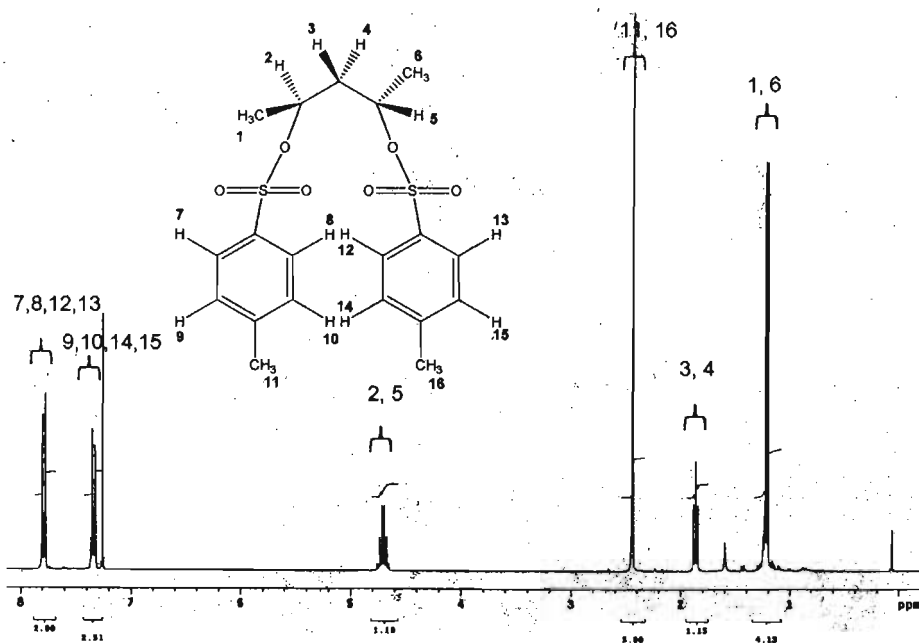
El producto **7** se purifica por cromatografía en columna, utilizando como eluyente una mezcla de hexano/acetato de etilo 3:1 (r.f. 0.75, 2.5:1 hexano:acetato de etilo).

La pureza óptica del producto obtenido se determina empleando datos informados en la literatura³ ($[\alpha]_D^{25}=+19.2$, $c=1.30$, CHCl_3 , para 95% ee).

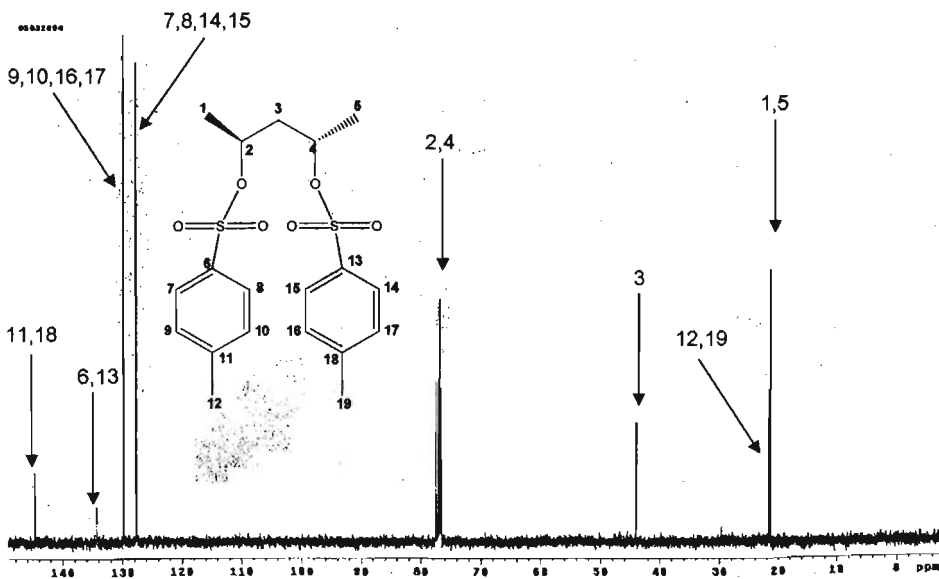
5.3.2.2.3. RMN ¹H empleando reactivos de desplazamiento.³

Se colocan 24.7 mg (0.08 mmol) de producto **7** purificado por cromatografía en columna como se describió en la sección anterior, en un tubo para RMN, se adiciona CDCl_3 y se agregan 50 mg (0.04 mmol) del reactivo de desplazamiento químico (+)-Eu(hfc)₃, posteriormente se adquiere el espectro de RMN ¹H y se determina el exceso enantiomérico, utilizando el singulete a campo más bajo del dimetilmalonato, el cual se abre e integrando las señales ya abiertas se determina el exceso enantiomérico. En la sección del Apéndice se muestran los espectros, tando antes de la adición, como después de la adición del reactivo de desplazamiento químico, así como una ampliación integrada de la zona del metilo que se abre.

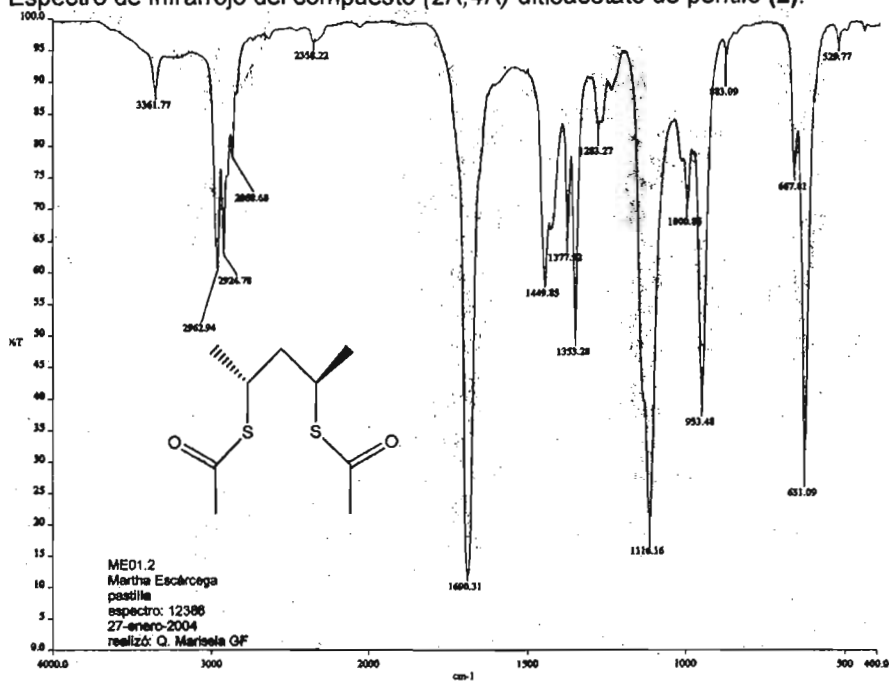
Espectro de RMN ^1H del compuesto (2*S*,4*S*)-di-*p*-toluénsulfonato de pentilo (1).



Espectro de RMN ^{13}C del compuesto (2*S*,4*S*)-di-*p*-toluénsulfonato de pentilo (1).

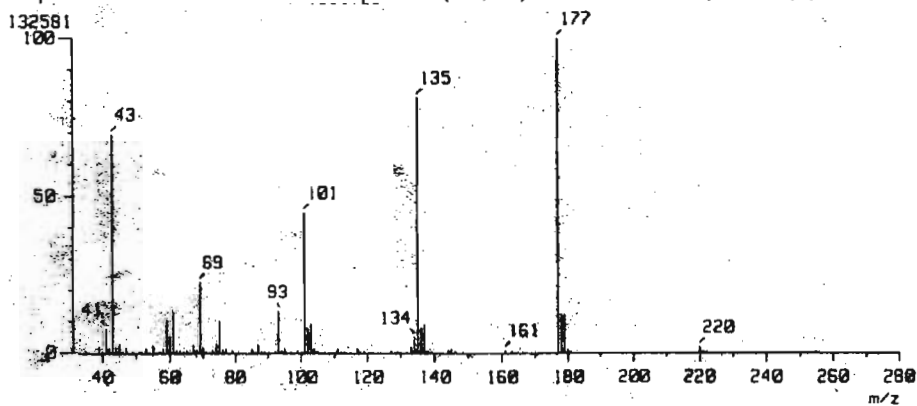


Espectro de infrarrojo del compuesto (2*R*,4*R*)-dithioacetato de pentilo (2).

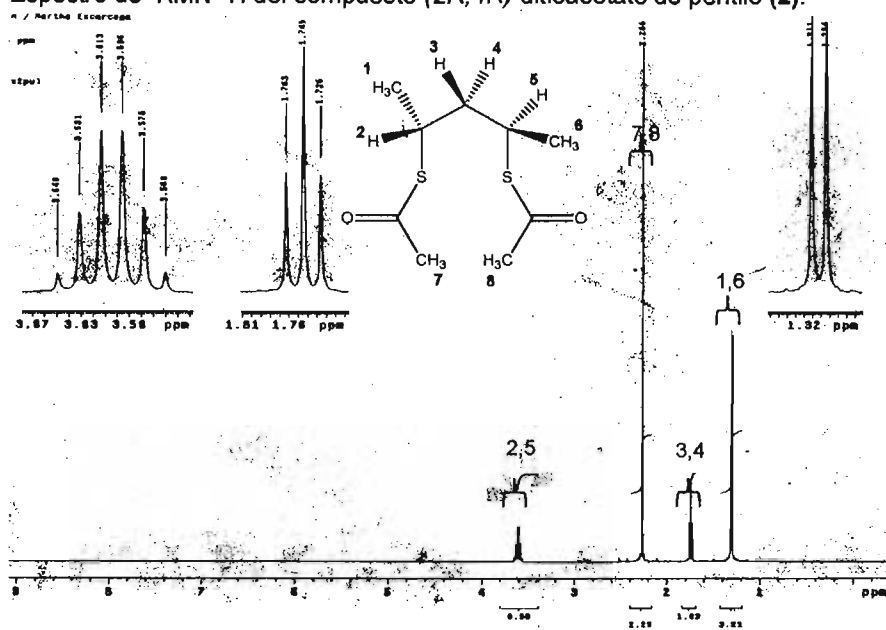


s112386.sp - USAI, Facultad de Química, UNAM

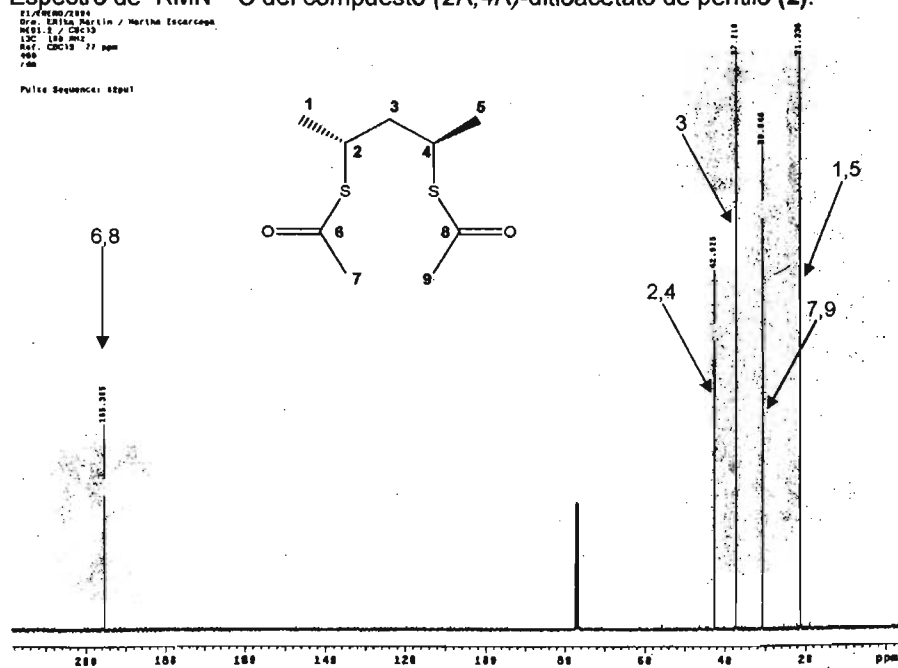
Espectro de masas IE+ del compuesto (2*R*,4*R*)-dithioacetato de pentilo (2).



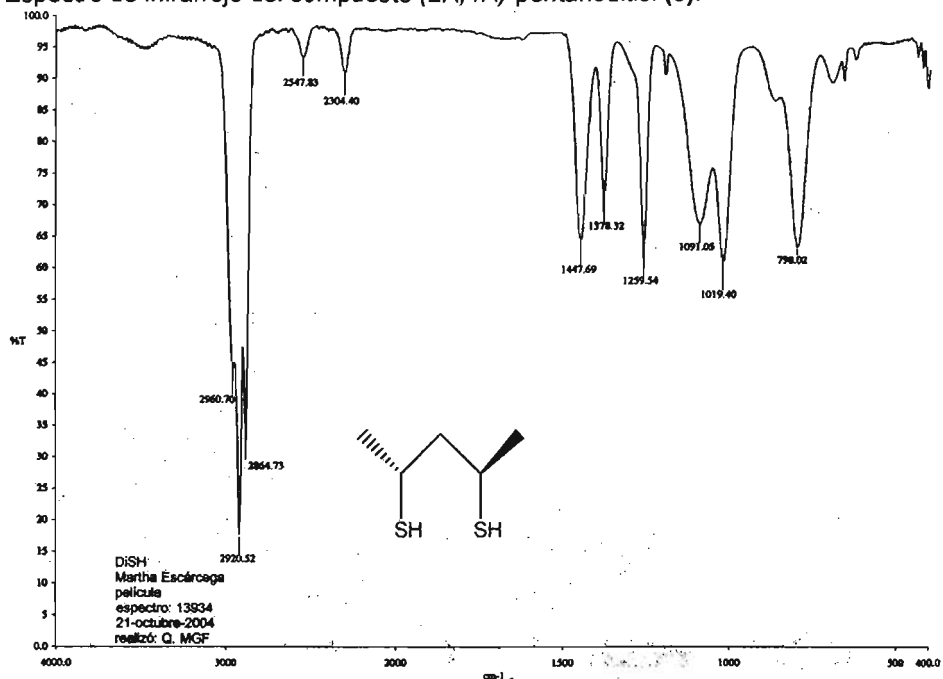
Espectro de RMN ¹H del compuesto (2*R*,4*R*)-dithioacetato de pentilo (2).



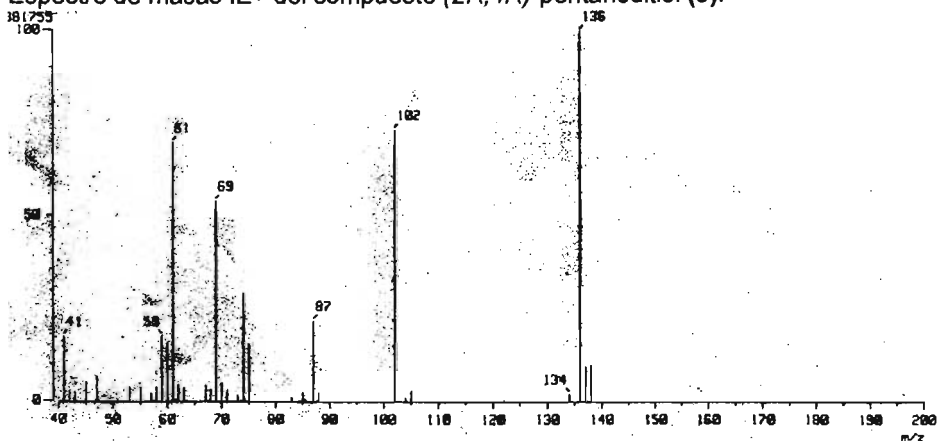
Espectro de RMN ¹³C del compuesto (2*R*,4*R*)-dithioacetato de pentilo (2).



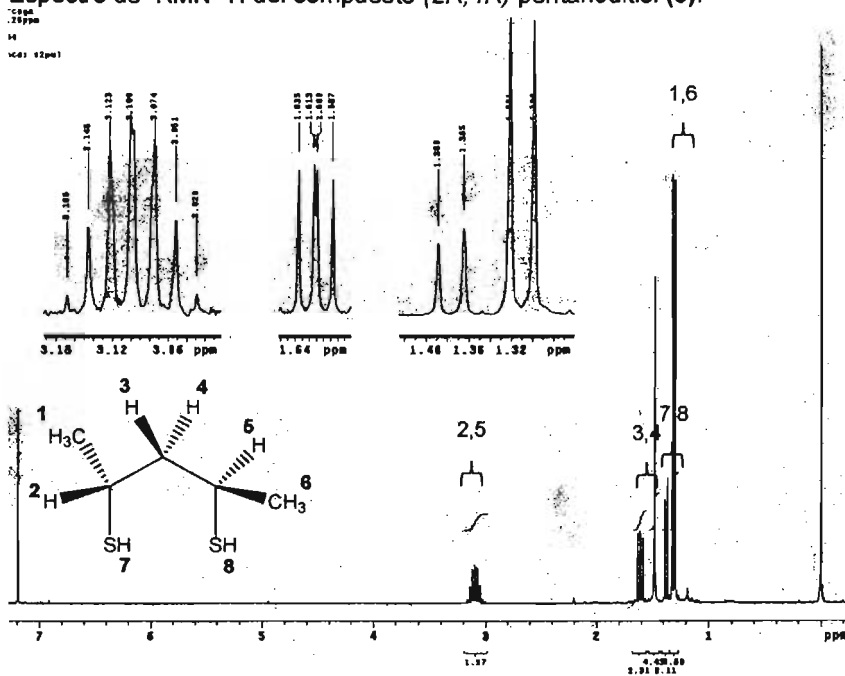
Espectro de infrarrojo del compuesto (2*R*,4*R*)-pentanoditiol (3).



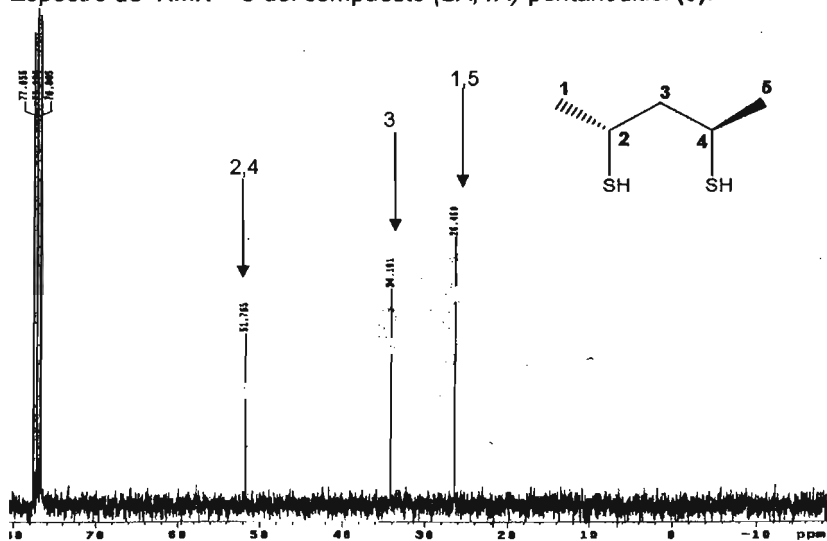
Espectro de masas IE+ del compuesto (2*R*,4*R*)-pentanoditiol (3).



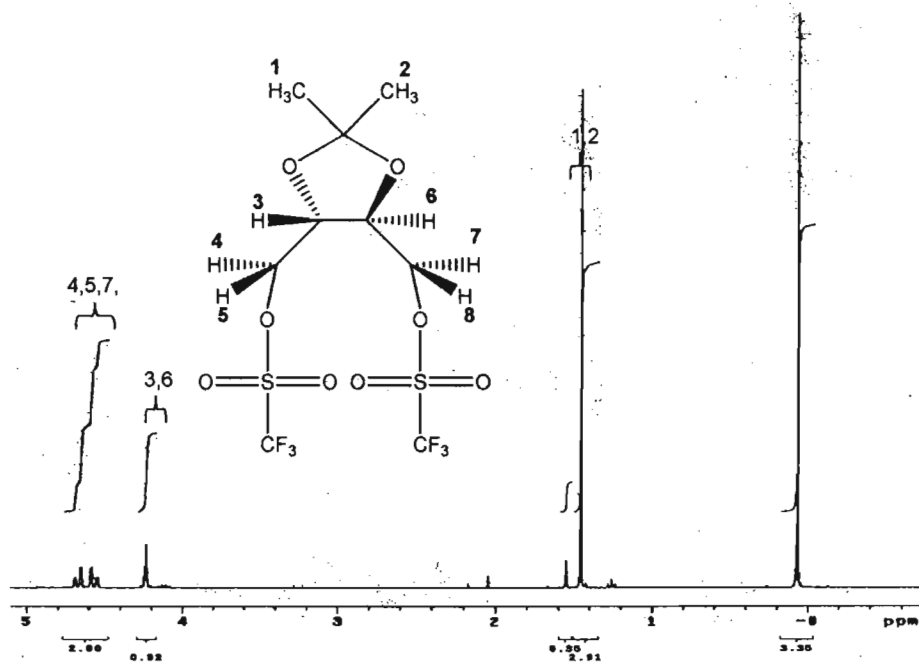
Espectro de RMN ^1H del compuesto (2*R*,4*R*)-pentanoditiol (3).



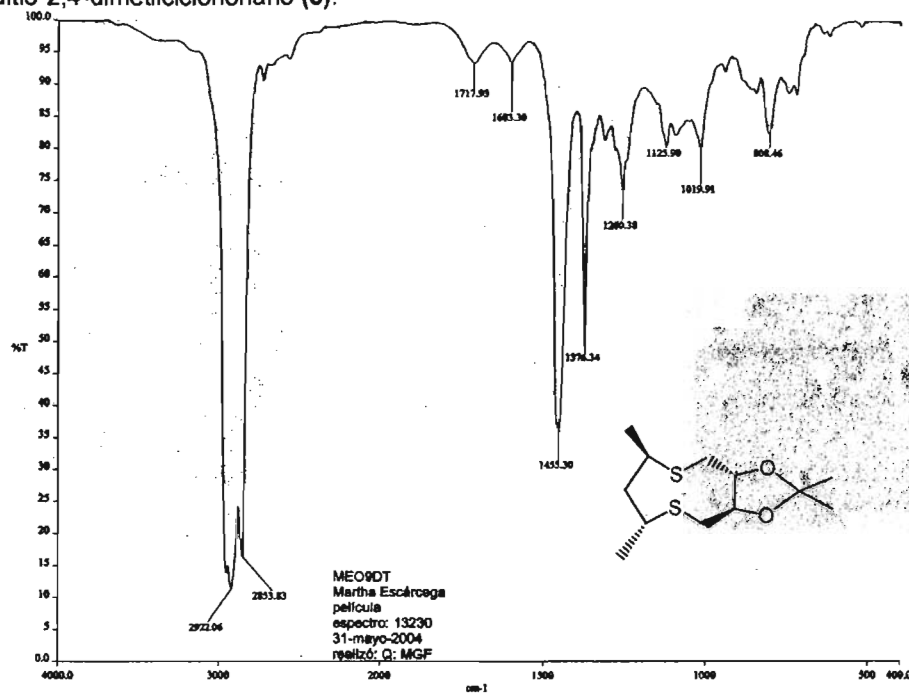
Espectro de RMN ^{13}C del compuesto (2*R*,4*R*)-pentanoditiol (3).



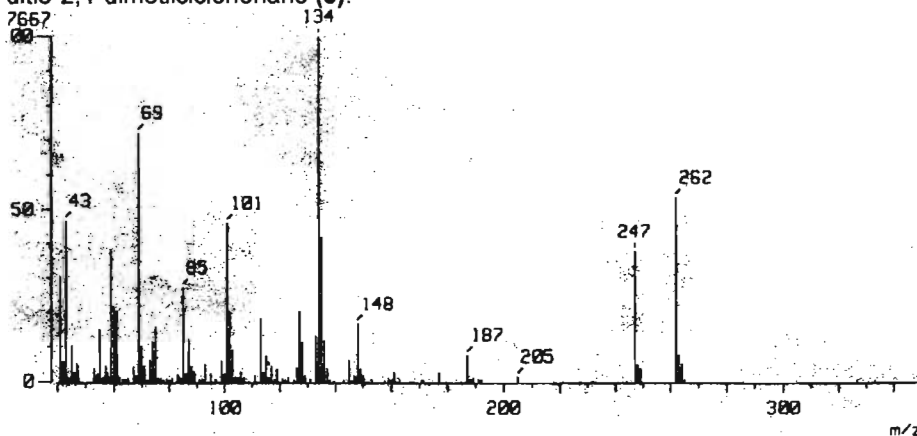
Espectro de RMN ^1H del compuesto (2*R*,3*R*)-O-Isopropilidén-1,4-bis(trifluorometánsulfonato)butano.



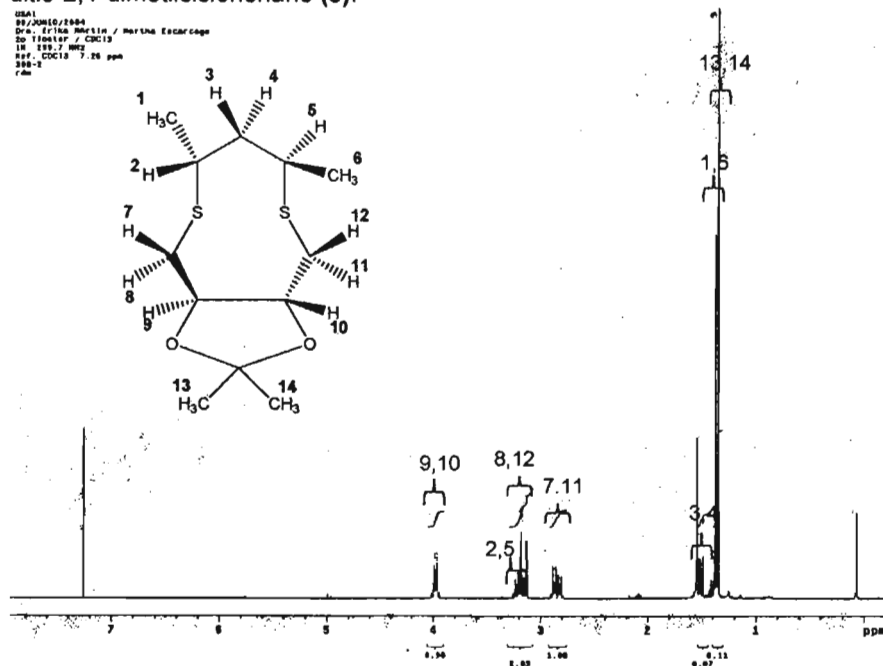
Espectro de infrarrojo del compuesto (2*R*,4*R*,7*R*,8*R*)-7,8-O-isopropilidén-1,5-ditio-2,4-dimetilciclononano (**5**).



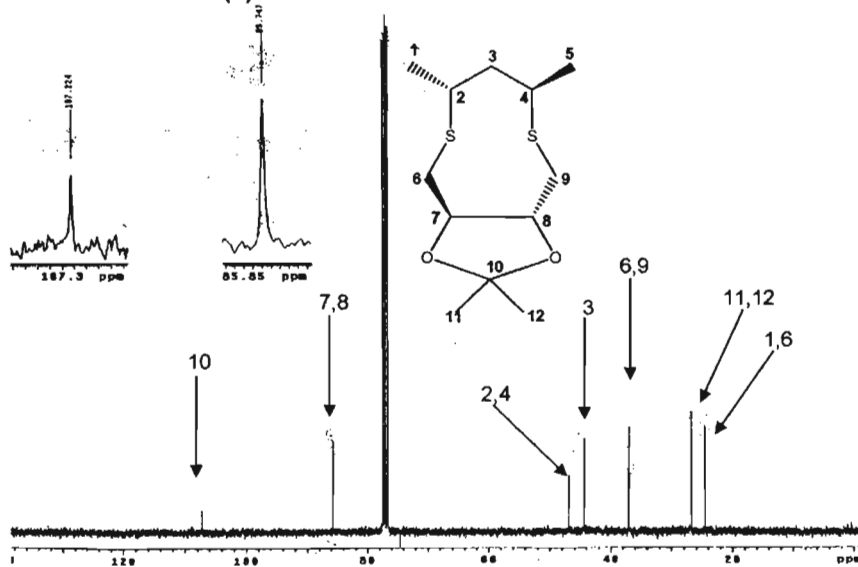
Espectro de masas IE+ del compuesto (2*R*,4*R*,7*R*,8*R*)-7,8-O-isopropilidén-1,5-ditio-2,4-dimetilciclononano (**5**).



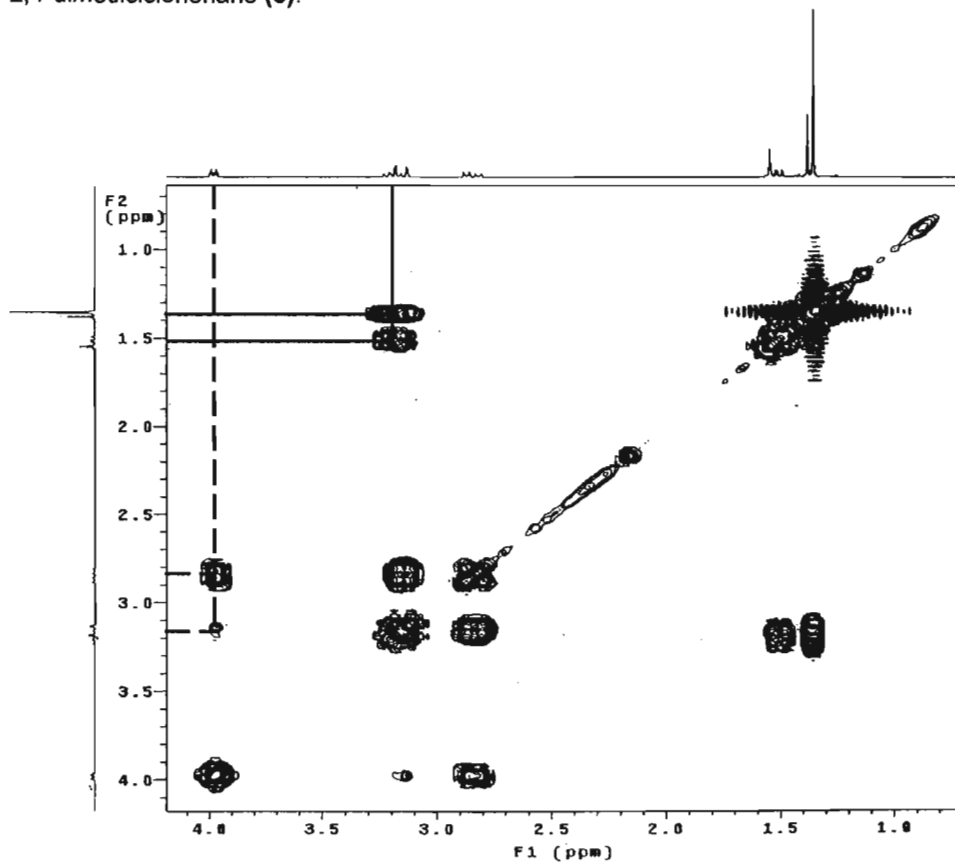
Espectro de RMN ^1H del compuesto $(2R,4R,7R,8R)$ -7,8-O-isopropilidén-1,5-ditio-2,4-dimetilciclononano (5).



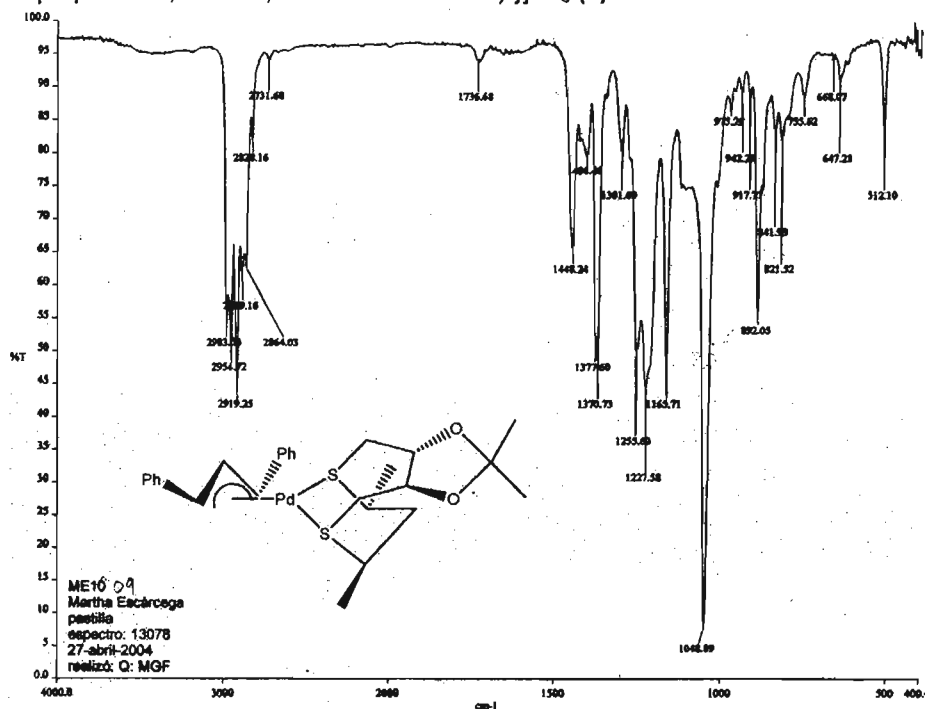
Espectro de RMN ^{13}C del compuesto $(2R,4R,7R,8R)$ -7,8-O-isopropilidén-1,5-ditio-2,4-dimetilciclononano (5).



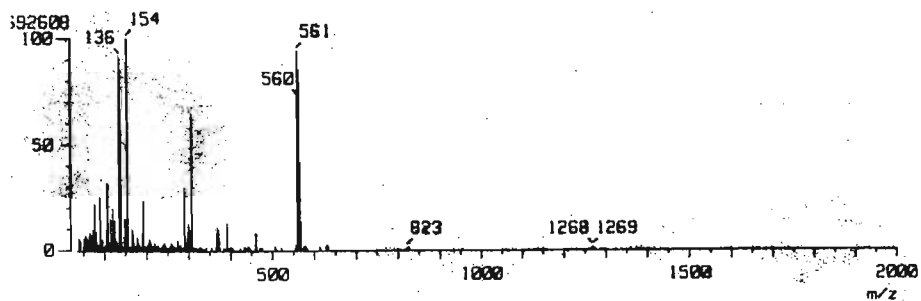
Experimento COSY del compuesto (2*R*,4*R*,7*R*,8*R*)-7,8-O-isopropilidén-1,5-ditio-2,4-dimetilciclononano (5).



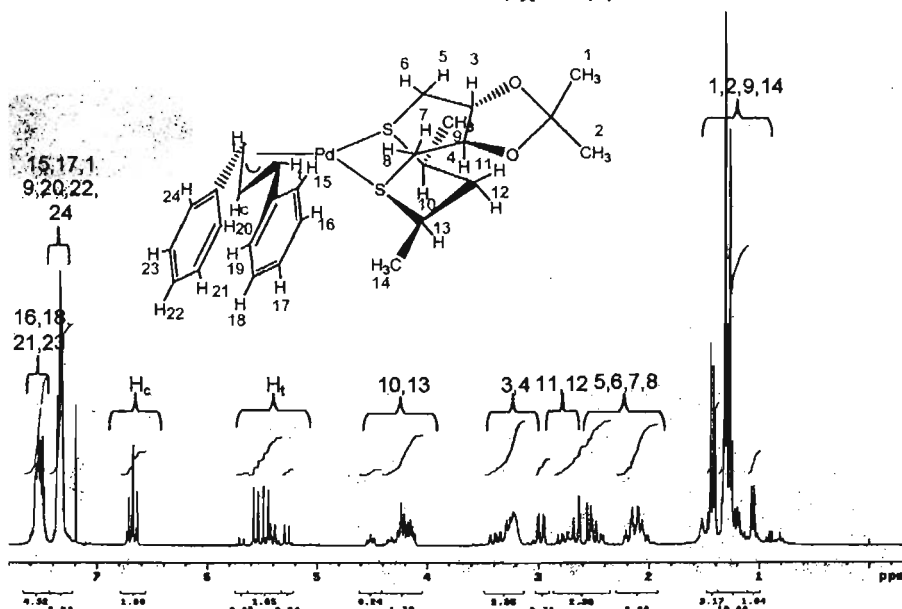
Espectro de infrarrojo del compuesto $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_3\{\text{C}_6\text{H}_5\}_2)\{(2R,4R,7R,8R)\text{-7,8-O-isopropilidén-1,5-ditio-2,4-dimetilciclononano}\}]\text{PF}_6$ (6).



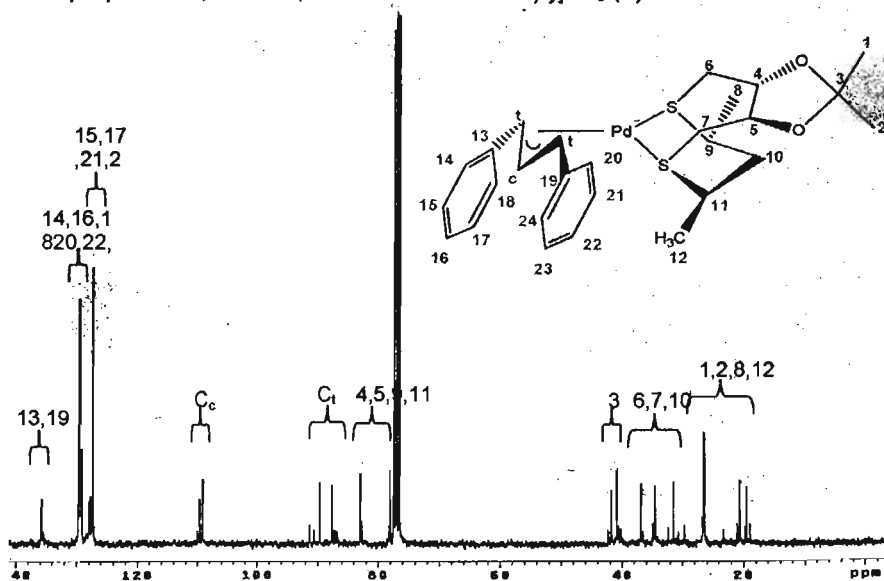
Espectro de masas FAB+ del compuesto $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_3\{\text{C}_6\text{H}_5\}_2)\{(2R,4R,7R,8R)\text{-7,8-O-isopropilidén-1,5-ditio-2,4-dimetilciclononano}\}]\text{PF}_6$ (6).



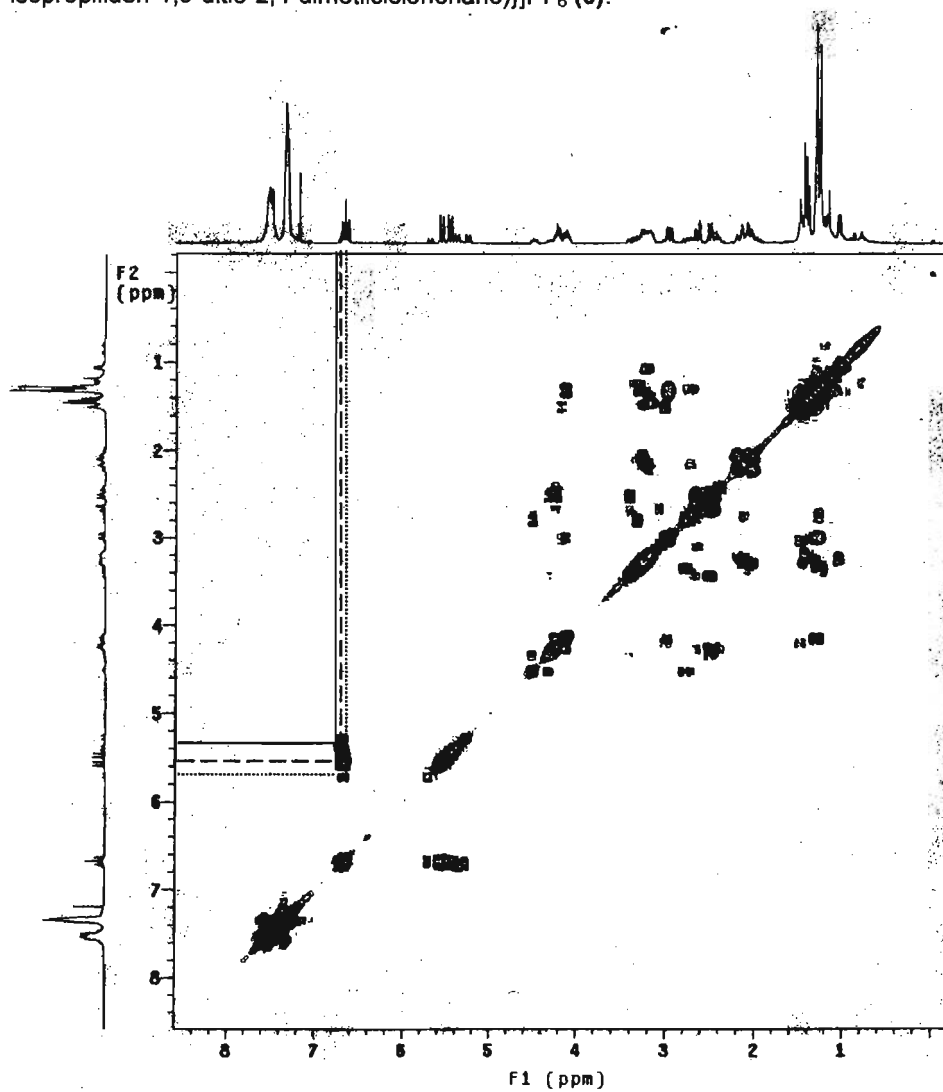
Espectro de RMN ^1H del compuesto $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5\{\text{C}_6\text{H}_5\}_2)\{(2R,4R,7R,8R)\text{-7,8-O-isopropilidén-1,5-ditio-2,4-dimetilciclononano}\}]\text{PF}_6$ (6).



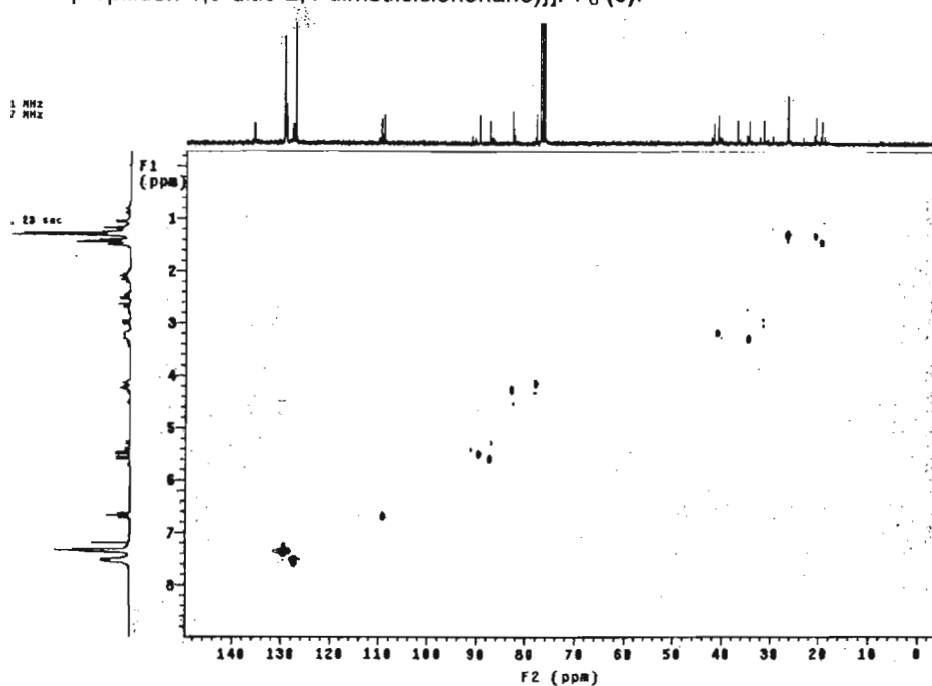
Espectro de RMN ^{13}C del compuesto $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_5\{\text{C}_6\text{H}_5\}_2)\{(2R,4R,7R,8R)\text{-7,8-O-isopropilidén-1,5-ditio-2,4-dimetilciclononano}\}]\text{PF}_6$ (6).



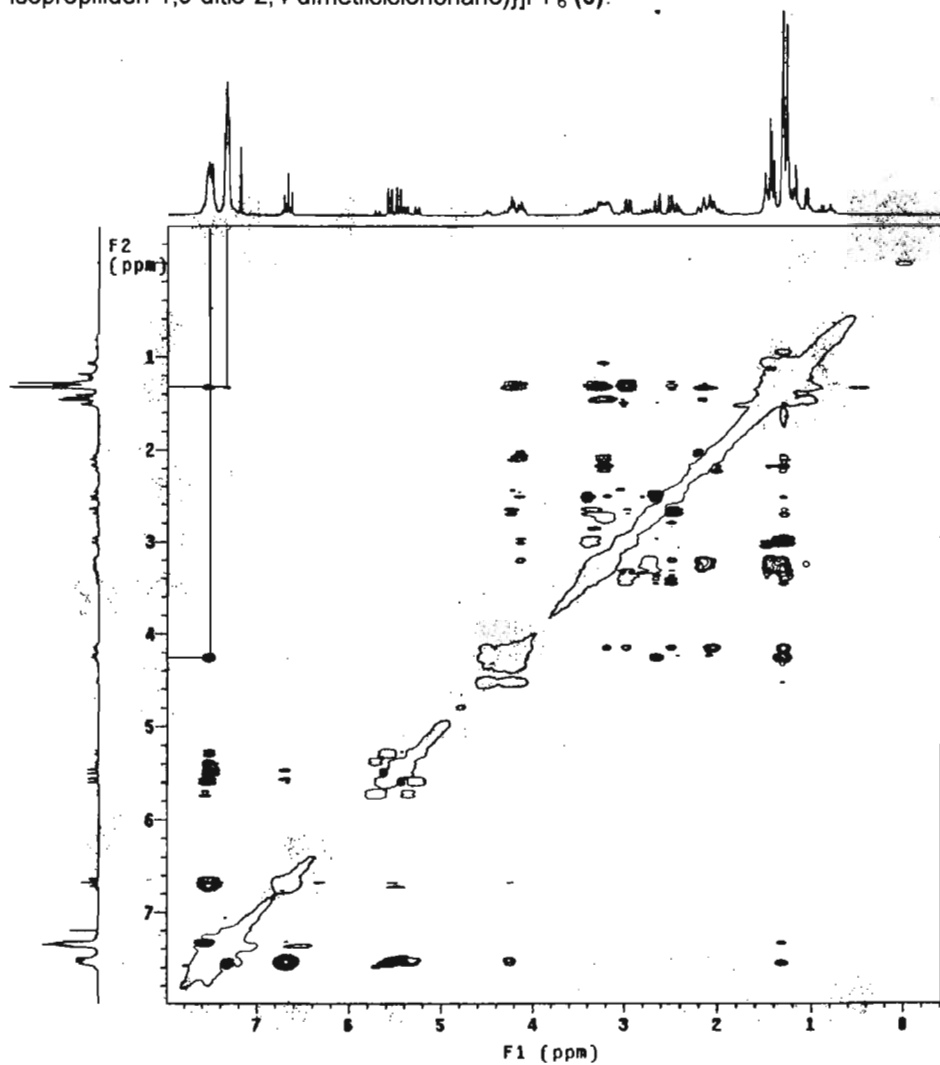
Experimento COSY del compuesto $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_3(\text{C}_6\text{H}_5)_2)_2\{(2R,4R,7R,8R)\text{-7,8-O-isopropilidén-1,5-ditio-2,4-dimetilciclononano}\}]\text{PF}_6$ (6).



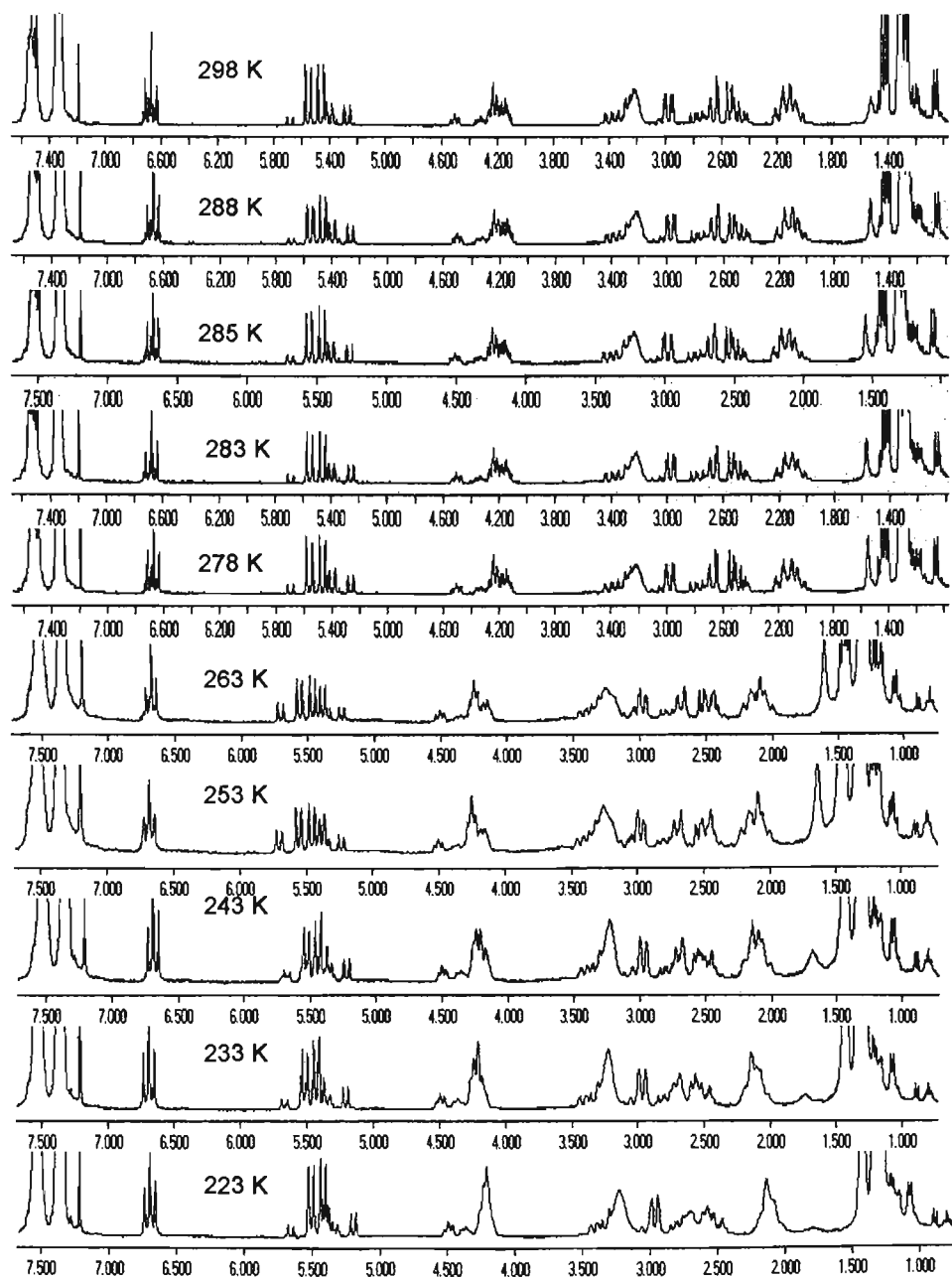
Experimento HETCOR del compuesto $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_3\{\text{C}_6\text{H}_5\}_2)\{(2R,4R,7R,8R)\text{-7,8-O-isopropilidén-1,5-ditio-2,4-dimetilciclononano}\}]\text{PF}_6$ (**6**).



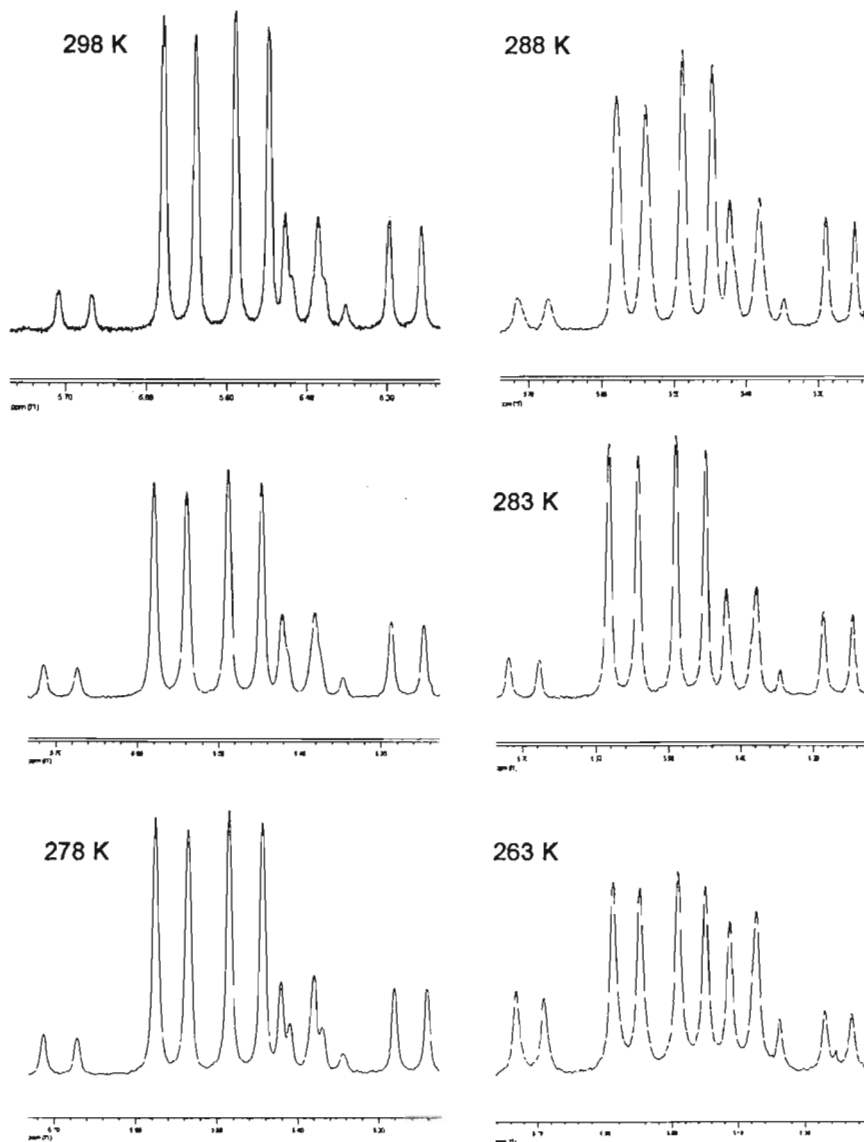
Experimento NOESY del compuesto $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_3(\text{C}_6\text{H}_5)_2)\{(2R,4R,7R,8R)\text{-7,8-O-isopropilidén-1,5-ditio-2,4-dimetilciclononano}\}]\text{PF}_6$ (**6**).

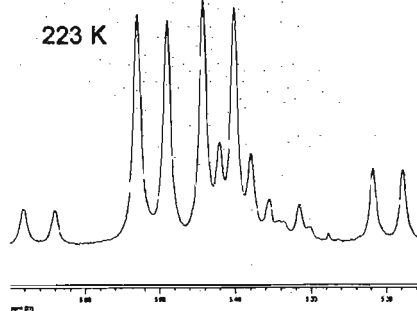
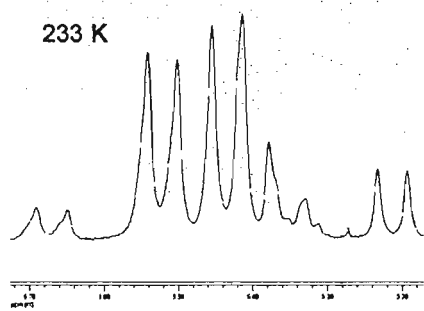
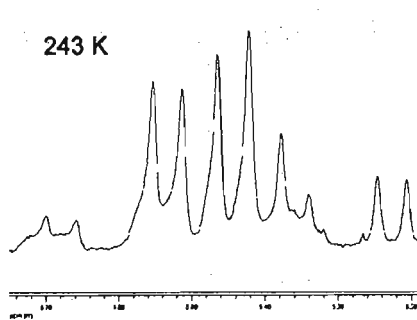
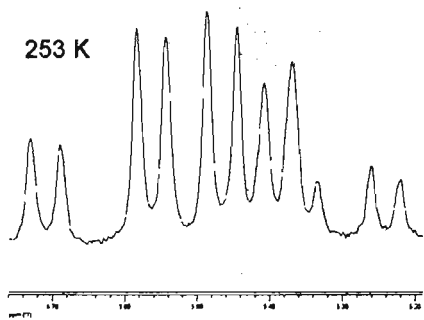


Espectros de RMN ^1H -TV del compuesto $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_3\{\text{C}_6\text{H}_5\}_2)\{(2R,4R,7R,8R)\text{-7,8-O-isopropilidén-1,5-ditio-2,4-dimetilciclononano}\}]\text{PF}_6$ (**6**).

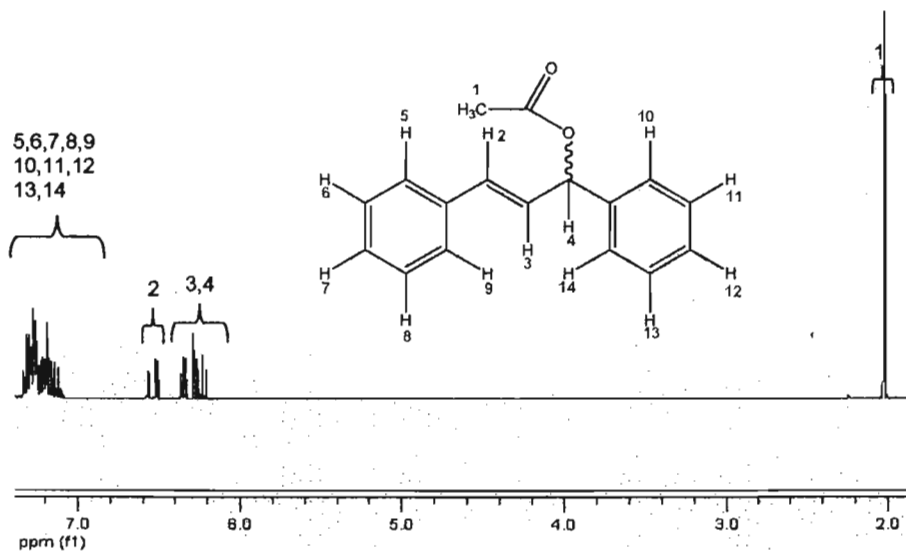


Estudio de RMN-TV: Amplificación de la zona de los protones alílicos terminales del compuesto $[\text{Pd}(\eta^3\text{-C}_3\text{H}_3\{\text{C}_6\text{H}_5\}_2)\{(2R,4R,7R,8R)\text{-7,8-O-isopropilidén-1,5-ditio-2,4-dimetilciclononano}\}]\text{PF}_6$ (**6**).

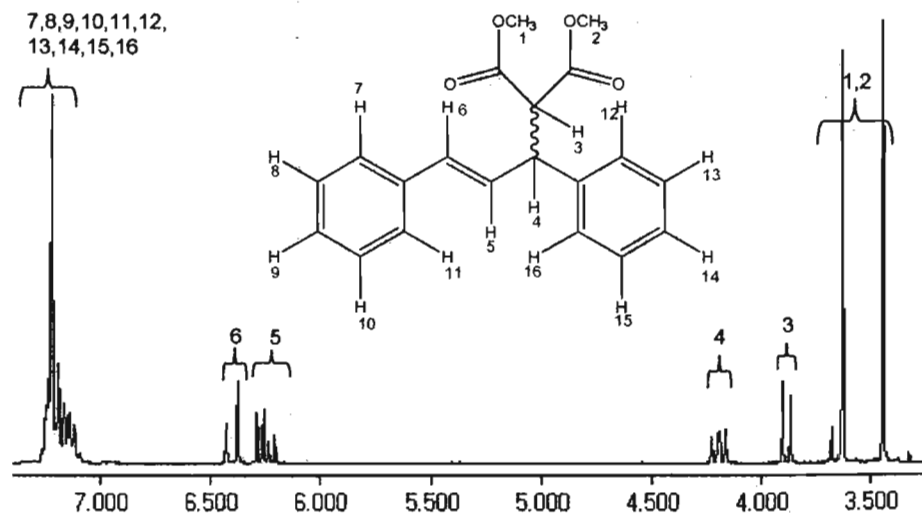




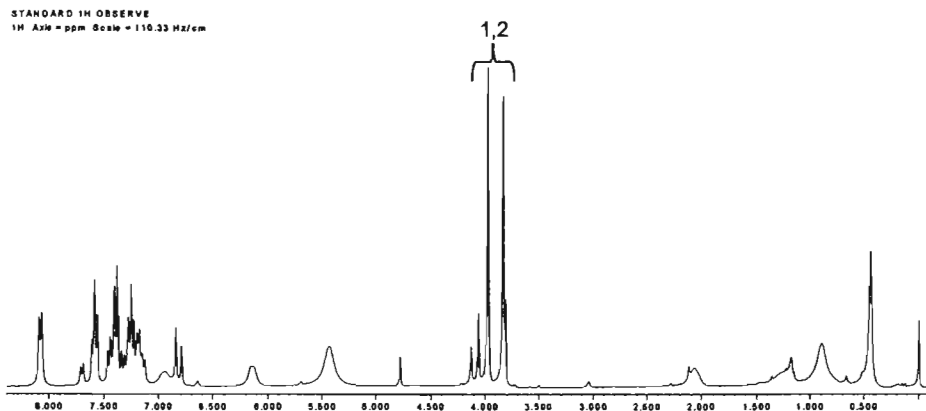
Espectro de RMN 1H del sustrato (±)-3-acetoxi-1,3-difenil-1-propeno.



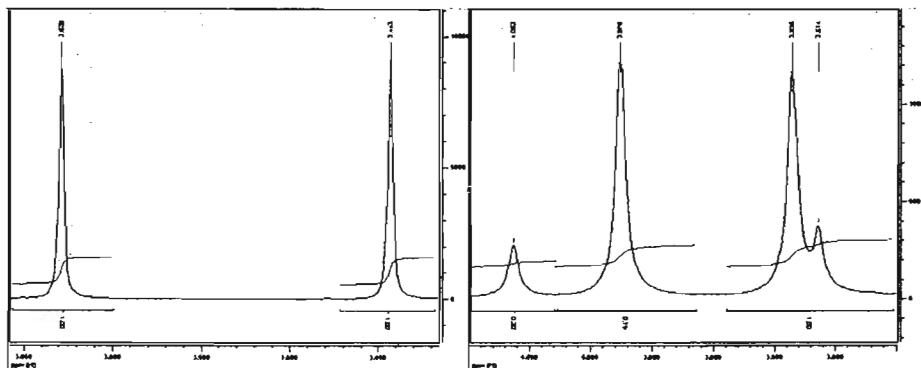
Espectro de RMN 1H del producto 7.



Espectro de RMN 1H del producto 7, después de la adición de (+)-Eu(hfc)₃.



Determinación del exceso enantiomérico utilizando el reactivo de desplazamiento químico (+)-Eu(hfc)₃. Ampliaciones de las señales utilizadas como referencia. Señales amplificadas e integradas utilizadas para la determinación.



Antes de la adición de (+)-Eu(hfc)₃.

Después de la adición de (+)-Eu(hfc)₃.