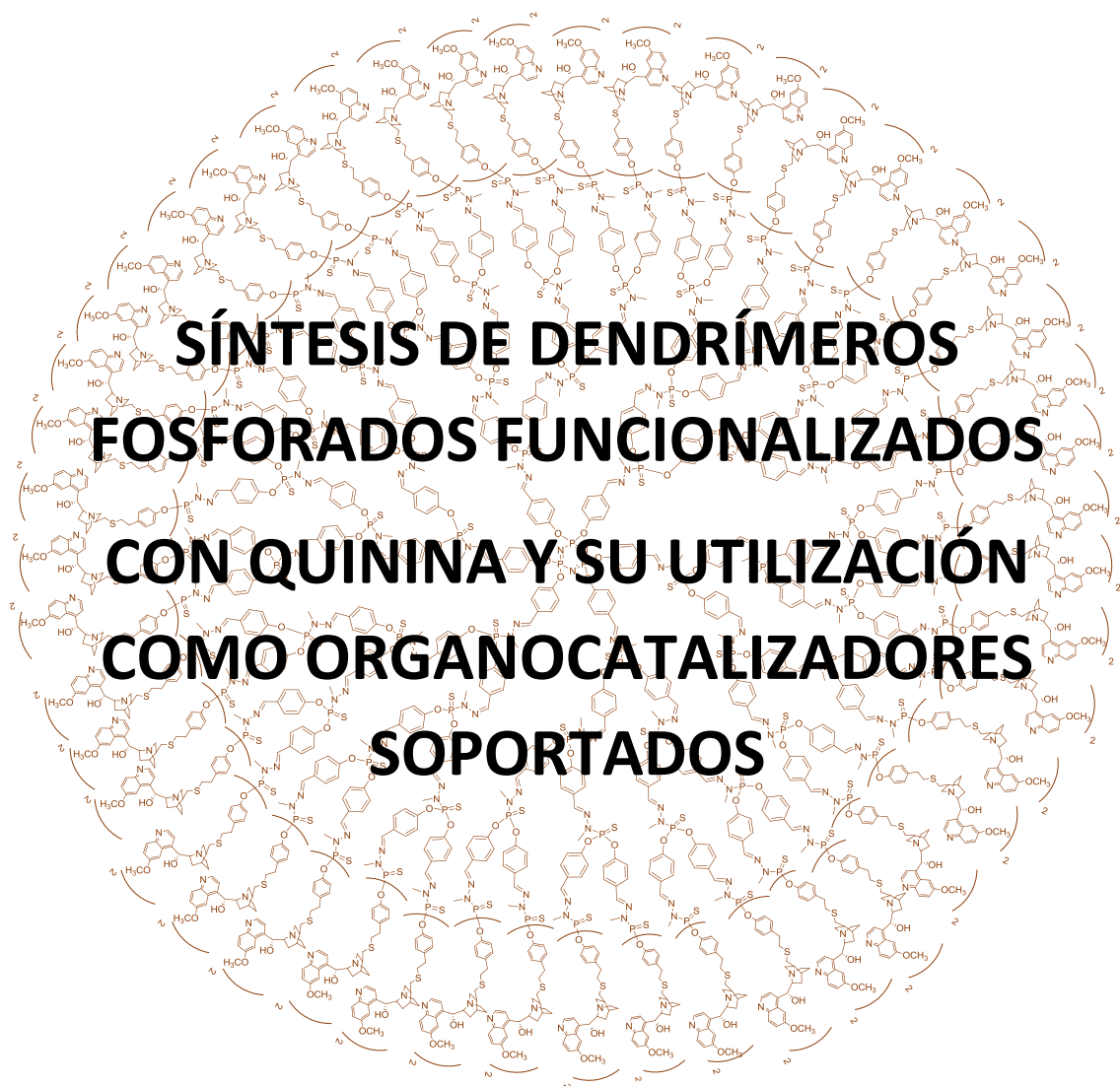




Universitat Autònoma
de Barcelona



SÍNTESIS DE DENDRÍMEROS FOSFORADOS FUNCIONALIZADOS CON QUININA Y SU UTILIZACIÓN COMO ORGANOCATALIZADORES SOPORTADOS

JOSE JUAN JARA LÓPEZ

Mòdul d'Iniciació a la Reserca i Treball Fi de Màster

Màster Universitari Ciència i Tecnologia Químiques

Dirigit per la Dra. Rosa María Sebastián i la Dra. Adelina Vallribera

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Ciències, Departament de Química.

Bellaterra, Setembre 2012.

*Memòria presentada per superar el Mòdul d'Iniciació a la Reserca i Treball Fi de Màster
corresponent al Màster Universitari Ciència i Tecnologia Químiques*

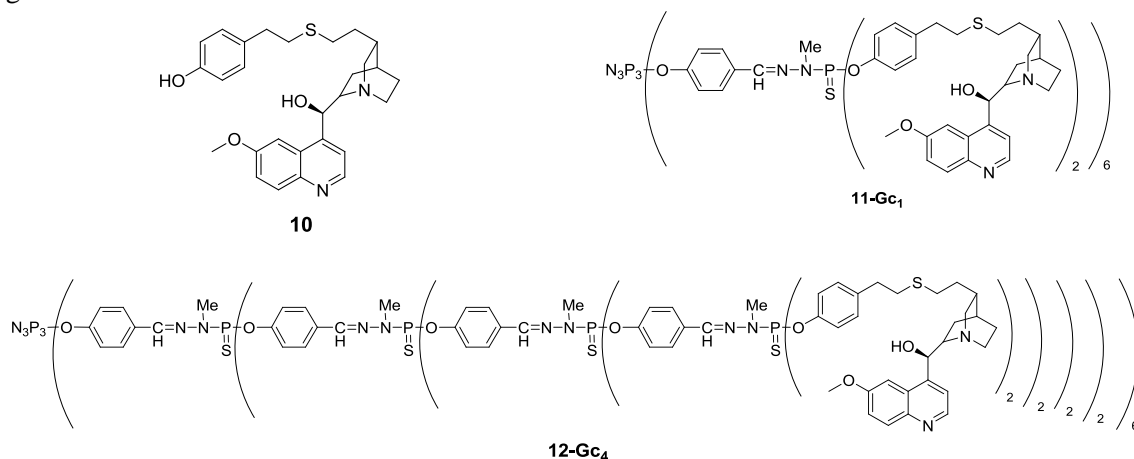
Jose Juan Jara López

Vist i plau per: la **Dra. Rosa M^a Sebastián** i la **Dra. Adelina Vallribera**

Bellaterra, 3 de Setembre de 2012

La organocatálisis es el campo que estudia el uso de especies orgánicas discretas, no metálicas, para acelerar reacciones químicas. Pero la purificación de los productos finales así como la recuperación del catalizador son procesos difíciles en ocasiones, convirtiéndose la forma de recuperar dicho organocatalizador en un tema a estudiar por los investigadores. Una posible solución al problema consiste en anclar el organocatalizador sobre un soporte, como por ejemplo los dendrímeros. Concretamente, en el presente trabajo se emplearán dendrímeros fosforados, con los cuales se ha trabajado previamente en el grupo de investigación; compuestos que se preparan y funcionalizan en superficie de forma relativamente sencilla.

En este trabajo nos hemos propuesto preparar organocatalizadores dendriméricos conteniendo en superficie un compuesto del *pool chiral*, como es la quinina. Ésta es un alcaloide derivado de la familia de la cinchona que presenta la ventaja de ser barato, comercialmente asequible y que ha demostrado ser un buen organocatalizador en varias reacciones químicas. Para llevar a cabo el objetivo propuesto, se preparó un compuesto derivado de la quinina a través de una modificación del grupo vinilo, utilizando una reacción radicalaria con un tiol alifático el cual presentaba un grupo fenol en su estructura que sirvió para el posterior anclaje de la molécula resultante a los dendrímeros fosforados de primera y cuarta generación.



Los nuevos organocatalizadores (**11-Gc₁** y **12-Gc₄**), así como el derivado modificado de la quinina (**10**) fueron utilizados en la reacción de α -arilación de β -cetoésteres, pudiéndose observar que los dendrímeros de primera y cuarta generación son activos presentando excesos enantioméricos ligeramente inferiores a los descritos para quinina; sin embargo estos presentan la ventaja de actuar en fase heterogénea, pudiéndose recuperar el organocatalizador fácilmente. Además el compuesto **10** ha resultado ser un excelente catalizador enantioselectivo homogéneo para esta reacción, observándose por HPLC la formación de un único enantiómero.

El trabajo que a continuación se presenta ha sido posible gracias a la financiación por parte de la *Universitat Autònoma de Barcelona* y su programa de “Becas para Personal Investigador en Formación” del *Departament de Química*.

A la hora de enumerar a todas las personas a las cuales quiero mencionar por el apoyo constante que han tenido conmigo quiero comenzar dando MIL GRACIAS a la Dra. Rosa María Sebastián, la cual me ha transmitido su conocimiento, me ha ayudado y ha sabido tener la paciencia necesaria conmigo durante este año en el grupo de investigación. Gracias, Rosi por haber hecho posible *mi andadura catalana!*

También quiero agradecer a la Dra. Adelina Vallribera las palabras de apoyo, los consejos y la implicación que ha tenido conmigo desde mi llegada al grupo de investigación.

Como no, dar las gracias al Dr. Jordi Rull (*Tito Rull*) por haberme enseñado todo lo que sé, haber estado conmigo desde el primer momento que puse un pie en el laboratorio y haberme aconsejado en todo momento.

Al laboratorio 419 (*El mejor*), donde con Lewis, Marc (“el Patrón”) y Erik (“el Guardián de las Palabras”) he compartido innumerables conversaciones y situaciones, gracias chicos por el apoyo, consejos y ayuda de cada día, trabajar con vosotros es un placer. También dar las gracias a Meritxell, que desde que llegué no ha tenido nada más que buenas palabras y disposición a ayudarme en cualquier momento, a Roser, por la sonrisa, la ayuda y buen humor de cada día que hace, a Nicolò, por la sua amicizia y porque era sempre pronti al grido di “*Coffee Break*”, a *La Mari*, compañera de máster y apoyo incondicional durante estos meses, cuyas bromas me han arrancado más de una sonrisa cada día. También quiero agradecer a Laura y a Jordi Salabert por los consejos que me han dado y porque siempre han estado dispuestos a ayudarme y mil gracias a los demás compañeros de laboratorio Marc Planelas, Jia, Lynay, Lidia y Whuseng.

También me gustaría dar las gracias a todos mis compañeros del Máster en Ciencia y Tecnología Químicas y en especial a Alba, Albert, Laura, María del Mar y Marta, con las cuales he compartido un montón de momentos buenos tanto dentro como fuera de las aulas. Gracias por la buena compañía, la amistad y los buenos momentos.

Gracias a mis *Chemical Brothers*, Anna y Antonio, y también a Lur, Merian y Mery, los cuales han estado conmigo desde mi inicio en el mundo de la química y que día a día desde la distancia me han enviado su apoyo.

I also want to thank Ashley Gauthier, a very important support this year, for listening to me, and believing in me in every moment. Thank you for this quote, It has followed me in everyday.

“A scientist in his laboratory is not a mere technician: he is also a child confronting natural phenomena that impress him as though they were fairy tales.”- Marie Curie.

Por último, pero no menos importante, a mis padres y a mi hermano. No hay palabras para dar las gracias, por haber creído siempre en que conseguiría lo que me propusiese, por haberme apoyado y no haber dejado que nunca me venga abajo.

Gracias a todos por vuestro apoyo!

AcOEt	Acetato de etilo	m/z	Relación masa/carga
AIBN	2,2'-Azobisisobutironitrilo	MALDI-TOF	<i>Matrix laser desorption assisted-time of flight</i>
Col.	Colaboradores		
^t Bu	<i>terc</i> -butilo	Me	Metilo
^t BuOH	<i>terc</i> -butanol	MeOH	Metanol
¹³ C-RMN	Espectroscopía de Resonancia magnética nuclear de carbono 13	MHz	Megahercios
		mmol	Milimoles
d	doblete	PAMAM	Dendrímero poliaminoamina
dd	doblete de dobletes	ppm	Partes por millón
DMF	<i>N,N</i> -dimetilformamida	PPV	Dendrímero de Polifenilenvinileno
DMSO	Dimetilsulfóxido	³¹ P-RMN	Espectroscopía de Resonancia magnética nuclear de fósforo 31
<i>ee</i>	exceso enantiomérico	py	Piridina
EM	Espectrometría de masas	RMI	Resonancia magnética de imagen
Et	Etilo	RMN	Resonancia magnética nuclear
EtOH	Etanol	ta	Temperatura ambiente
¹ H-RMN	Espectroscopía de Resonancia magnética nuclear de protón	s	singlete
HRMS	<i>High-Resolution Mass Spectrometry</i>	t	Triplete
Hz	Hercios	THF	Tetrahidrofurano
IR	Espectroscopía Infrarroja	UV	Espectroscopía de Ultravioleta-visible
M	Molaridad		

1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1. Dendrímeros y su evolución histórica	
1.2. Estructura de los dendrímeros	
1.3. Aproximaciones sintéticas	
1.3.1. Síntesis divergente	
1.3.2. Síntesis convergente	
1.4. Dendrímeros fosforados	
1.5. Aplicaciones de los dendrímeros	
1.6. Organocatálisis enantioselectiva	
1.7. Organocatalizadores soportada en dendrímeros	
2. OBJETIVOS.....	11
3. DISCUSIÓN Y RESULTADOS.....	12
3.1. Síntesis de los dendrímeros fosforados	
3.1.1. Síntesis del dendrímero Gc' ₀	
3.1.2. Síntesis de Dicloro-1-metilhidrazinotiofosfina, 5	
3.1.3. Síntesis del dendrímeros de generaciones superiores (Gc ₁ , Gc' ₁ y Gc ₂)	
3.2. Síntesis del derivado de quinina	
3.2.1. Síntesis de 4-(2-mercaptoetil)fenol, 8	
3.2.2. Síntesis del derivado modificado de quinina, 4-(2-(2-((4 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-2-((<i>R</i> -hidroxi(6-metoxiquinolin-4-il)metil)quinuclidin-8-il)etiltio)etil)fenol, 10	
3.3. Anclaje del organocatalizador modificado 10 sobre el dendrímero Gc ₁ . Síntesis de 11-Gc ₁	

3.4. Anclaje del organocatalizador modificado 10 sobre el dendrímero Gc₄ . Síntesis de 12-Gc₄	
3.5. Aplicaciones catalíticas sobre reacciones α -arilaciones de β -cetoésteres	
4. DESCRIPCIÓN EXPERIMENTAL.....	26
4.1. Síntesis de productos	
4.1.1. Síntesis del derivado modificado de quinina, 4-(2-(2-((4 <i>S</i> ,8 <i>R</i>)-2-((<i>R</i>)-hidroxi(6-metoxiquinolin-4-il)metil)quinuclidin-8-il)etiltio)etil)fenol, 10	
4.1.2. Síntesis de 11-Gc₁	
4.1.3. Síntesis de 12-Gc₄	
5. RESUMEN Y CONCLUSIONES.....	29
6. ANEXOS.....	30
6.1. Material y métodos	
6.2. Métodos espectroscópicos y de caracterización	
6.3. Descripción experimental adicional	
6.4. Reactivos y productos	
6.5. Mecanismo y esquemas	
6.6. Colección de espectros	

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Dendrímeros y su evolución histórica

La palabra dendrímero fue acuñada por D. A. Tomalia¹ y proviene de las palabras griegas *dendrón* (árbol) debido a su forma y *meros* (parte) en reminiscencia a su estructura química, constituida por monómeros.² Los dendrímeros son polímeros tridimensionales con un alto grado de ramificación y grupos terminales en la periferia. Los dendrímeros aparecieron por primera vez en el marco de la química en 1978 a manos de Vögtle y col.³ los cuales los denotaron con el nombre de “cascadas macromoleculares”. Aunque no fue hasta principios de los años ochenta cuando el desarrollo de la síntesis de dendrímeros fue más progresivo, siendo Tomalia uno de los mayores impulsores llevando a cabo la síntesis de dendrímeros de poliamidoamina (PAMAM)⁵ en 1985 (Figura 1a), los cuales fueron los primeros en ser comerciales. Otro tipo de dendrímeros muy importantes y que fueron sintetizados por Vögtle usando como *core* 1,4-diaminobutano son los de poli(propilenimina) (PPI) (Figura 1b). También hay que resaltar la importancia de los dendrímeros tipo Fréchet,⁴ que son del tipo polibenciléter (Figura 2a). En los años 90 se comenzaron a incluir heteroátomos en la estructura de los dendrímeros como silicio, conocidos como dendrímeros policarbosilanos (Figura 2b)⁵. Otro de los heteroátomos introducidos fue el fósforo y lo trataremos con más detalle a lo largo de esta introducción.

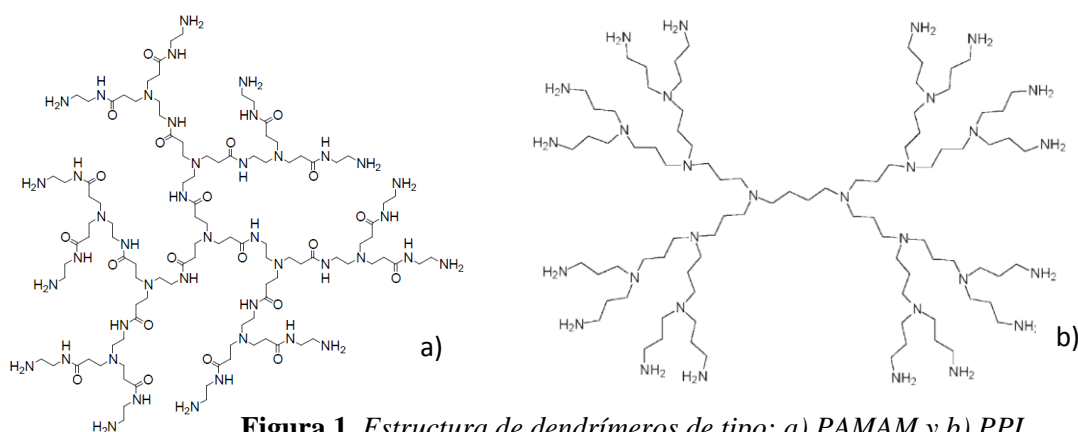


Figura 1. Estructura de dendrímeros de tipo: a) PAMAM y b) PPI.

¹ Tomalia, D. A.; Baker, H.; Dewald, J.; Hall, M.; Kallos, G.; Martin, S.; Roeck, J.; Ryder, J.; Smith, P., *Polym. J.*, **1985**, 17, 117-132.

² Caminade, A-M.; Turrin, C-O.; Laurent, R.; Ouali, A.; Delavaux-Nicot, B. *Dendrimers: Towards catalysis, materials and biomedical uses*. United Kingdom: Wiley, **2011**.

³ Vögtle, F.; Buhleier, E.; Wehner, W. *Synthesis*, **1978**, 2, 155-158.

⁴ Fréchet, J. M. J.; Jiang, Y.; Hawker, C. J.; Philippides, A. E. *Proc. IUPAC Int. Symp. Macromol. (Seoul)* **1989**, 19-20.

⁵ Van der Made, A. W.; van Leeuwen, P. W. N. M.; de Wilde, J. C.; Brandes, R. A. C. *Adv. Mater.* **1993**, 5, 466-468.

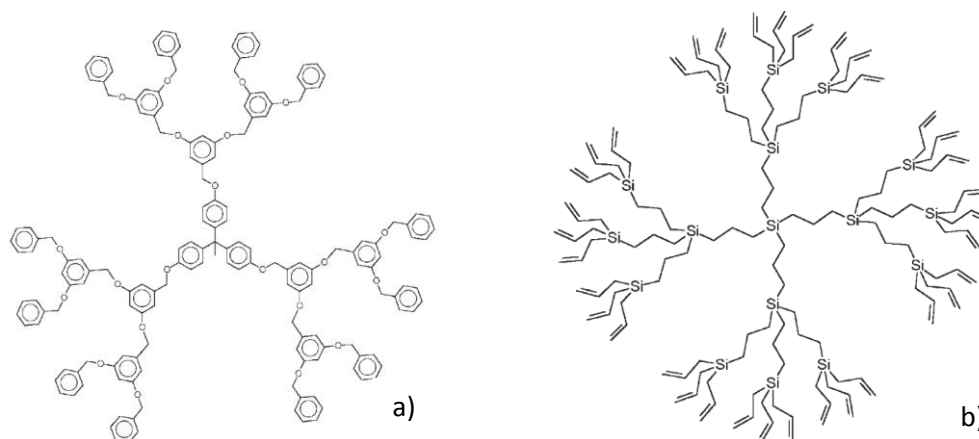


Figura 2. Estructura de dendrímeros de tipo: a) Fréchet y b) Policarbosilano.

1.2. Estructura de los dendrímeros

La principal diferencia entre un dendrímero y un polímero hiperramificado estriba en su preparación, ya que los dendrímeros poseen estructuras bien definidas. Su estructura se puede observar claramente en la figura 3, donde podemos ver cada una de las partes que conforman el dendrímero. Como se aprecia en la figura, un dendrímero está compuesto por un núcleo central o *core polifuncionalizado*, a partir del cual comenzarán a crecer las diferentes ramas. Cada una de estas ramas posee puntos divergentes, los cuales son responsables de su crecimiento exponencial. Cada vez que aparece en la estructura una nueva capa de puntos divergentes se considera que el dendrímero aumenta de generación. Para denotar la generación de los dendrímeros se hace con el término G_n , siendo n el número de generación.⁶ En la figura 3 se puede observar un dendrímero de tercera generación. En la parte exterior se pueden incluir una gran cantidad de funciones fácilmente modificables y que son, muchas veces, responsables de las aplicaciones de estas macromoléculas. También debemos tener en cuenta el gran número de cavidades internas existentes que le pueden otorgar propiedades interesantes como transportadores de compuestos, soporte de nanopartículas etc.

⁶ Vögtle, F.; Richardt, G.; Werner, N, *Dendrimer Chemistry*. Ed: Wiley-VHC, 2005.

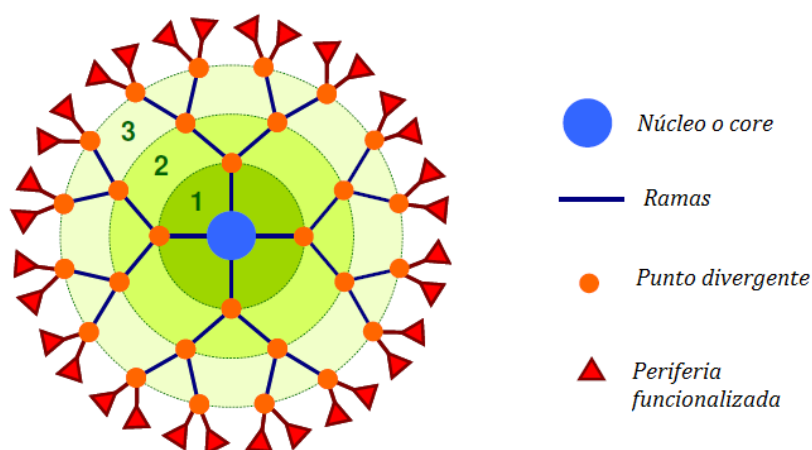


Figura 3. Estructura de un dendrímero de G_3 .

1.3. Aproximaciones sintéticas

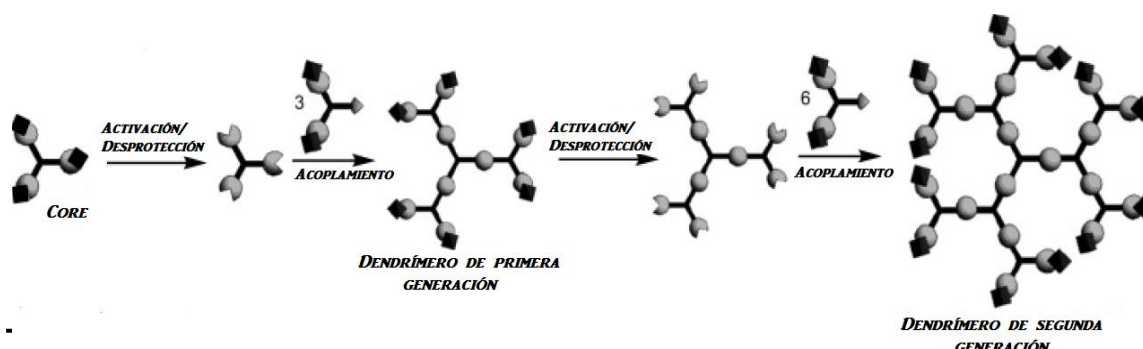
La síntesis de dendrímeros puede llevarse a cabo por dos metodologías diferentes, mediante una síntesis divergente o convergente. Ambas se basan en la repetición secuencial de reacciones que conforman las generaciones del dendrímero. Sea cual sea la metodología usada en la síntesis de dendrímeros, las reacciones implicadas deben ser cuantitativas, rápidas y los subproductos no deseados que se formen deben ser fácilmente eliminables por lavados o precipitación. A continuación presentaremos las dos aproximaciones sintéticas.

1.3.1. Síntesis divergente

Fueron Tomalia y Newkome⁷ los primeros en introducir la idea de la síntesis de una molécula mediante pasos de reacción repetitivos, basándose en la síntesis de moléculas ramificadas de Vögtle.¹ Esta síntesis consiste tal y como se puede observar en el esquema 1 en un crecimiento que tiene lugar desde el *core* y se extiende hasta la periferia mediante sucesivas etapas de acoplamiento y activación. Partiendo de un *core* *polifuncional*, el primer paso consiste en la activación o desprotección de dicho *core*, estas etapas suelen ser intercambios de grupo funcional, acoplamiento a una segunda molécula funcionalizada o eliminación de un grupo protector. A continuación tiene lugar el acoplamiento con la cantidad necesaria de monómero ramificado, debiendo estar este monómero diseñado de modo que no pueda reaccionar consigo mismo, dando lugar a la vez a una reacción controlada. Este acoplamiento nos permite obtener el dendrímero de G_1 .

⁷Tomalia, D. A.; Dewald, J.; Hall, M.; Martin, S.; Smith, P., *Prep. 1st SPSJ Int. Polym. Conf., Soc. Polym. Sci. Jpn. (Kyoto)*, **1984**, 65.

El siguiente paso vuelve a ser una activación o desprotección que permita la posterior entrada del doble de unidades monómero ramificado, llegando al dendrímero de G_2 (Esquema 1).



Esquema 1. Síntesis divergente de un dendrímero de G_2 .

Actualmente este tipo de síntesis es la más utilizada, ya que es sencilla y permite obtener dendrímeros de alta generación, por ejemplo para el caso de los dendrímeros fosforados se ha llegado a alcanzar hasta la G_{12} . Pero también presenta una serie de inconvenientes, ya que a medida que aumenta la generación, el número de reacciones que se dan simultáneamente en cada etapa va aumentando significativamente. Esto conlleva a la posible aparición de defectos estructurales en el dendrímero, presentando éste una estructura incompleta de modo que obtendríamos un dendrímero con polidispersidad baja,^{8,9} siendo prácticamente imposible tener dendrímeros perfectos a partir de la G_5 .

1.3.2. Síntesis convergente

Este tipo de síntesis fue llevado a cabo por primera vez por Hawker y Fréchet en 1989^{4,10} y consiste en la preparación del dendrímero comenzando por su periferia y formando dendrones¹¹ que posteriormente se unen al *core*, esta asociación es la que dará lugar al dendrímero. En el esquema 2 se esquematiza la síntesis convergente de modo que partiendo de un grupo periférico y haciéndolo reaccionar con un monómero ramificado podemos obtener el dendrón de generación cero. Éste deberá ser activado o desprotegido para que se pueda volver a dar la reacción de acoplamiento con el monómero ramificado, siendo necesario esta vez el doble de equivalentes de dendrón de

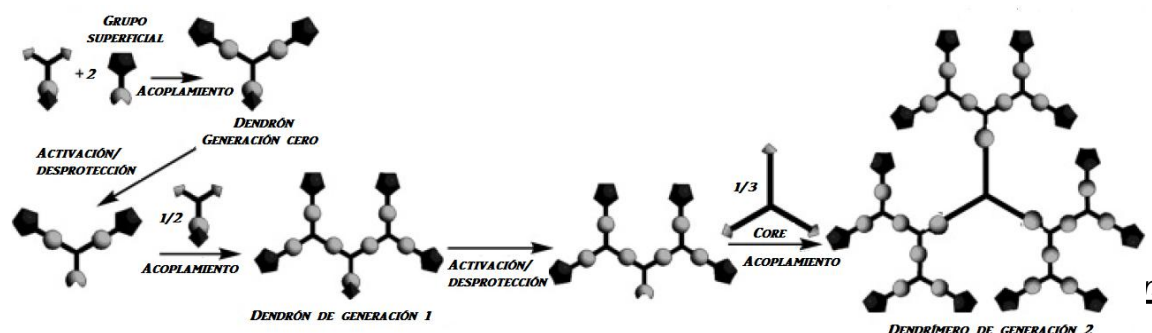
⁸ Bu, L.; Nonidez, W. K.; Mays, J. W.; Tan, N. B. *Macromol.*, **2000**, *33*, 4445-4452.

⁹ Newkome, G.R.; Weis, C.D.; Moorefield, C.N.; Weis, I. , *Macromol.*, **1997**, *30*, 2300-2304.

¹⁰ a) Fréchet, J. M. J.; Hawker, C. J. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, **1990**, 1010-1013. b) Fréchet, J. M. J.; Jiang, Y.; Hawker, C. J. *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, *112*, 7638-7647.

¹¹ *Dendrón*: es la unidad dendrítica más simple, la cual consta de un *core* funcional con sus ramas y su periferia funcionalizada. Varios dendrones pueden asociarse para formar dendrímeros.

G_0 . Dicho acoplamiento nos conduce al dendrón de G_1 . El siguiente paso consiste en la activación del también llamado *punto focal* del dendrón, a partir del cual se llevará a cabo la unión al *core* obteniendo el dendrímero de G_2 (Esquema 2).



Esquema 2. Síntesis convergente de un dendrímero de G_2 .

Al contrario de lo que sucede en la síntesis divergente, en la convergente sólo tienen lugar un número de reacciones simultáneas en cada uno de los pasos de acoplamiento y activación, por lo que es más fácil controlar que las reacciones sean completas y no haya defectos estructurales en el dendrímero, obteniéndose dendrímeros de elevada pureza que pueden considerarse macromoléculas de masa única, con una estructura molecular bien definida.¹² Sin embargo, los impedimentos estéricos que pueden sufrir los dendrones a la hora de reaccionar con el *core* no permiten la obtención de dendrímeros de generación elevada.

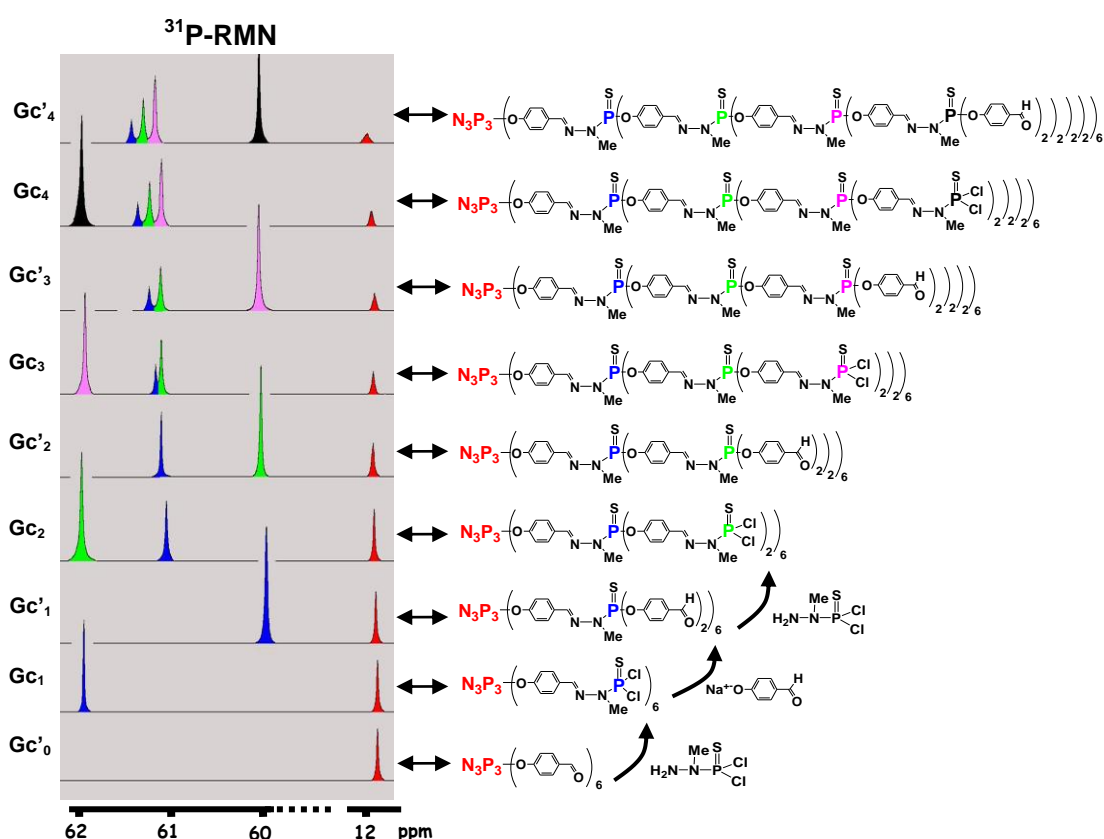
1.4. Dendrímeros fosforados

Fue en torno a 1994 cuando se publicó por primera vez la síntesis de dendrímeros fosforados¹³ en el grupo de la Dra. Anne-Marie Caminade y el Dr. Jean-Pierre Majoral y desde entonces se ha creado una amplia familia de dendrímeros que presentan átomos de fósforo en las ramificaciones. En el esquema 3 se muestra la síntesis habitual de los dendrímeros fosforados, la cual se basa en la repetición de dos reacciones iterativas. El seguimiento de dicha síntesis se realiza principalmente por ^{31}P -RMN, ya que el átomo de fósforo 31 es abundante, y sensible a los cambios que ocurren en su entorno aunque sea a larga distancia, por lo que la ^{31}P -RMN se convierte en una herramienta extraordinaria para caracterizar cada paso de síntesis. Cuando el *core*

¹² Sahota, H.; Lloyd, P. M.; Yeates, S. G.; Derrick, P.J.; Taylor, P. C.; Haddleton, D.M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1994**, 2445-2446.

¹³ Launay, N.; Caminade, A.-M.; Lahana, R.; Majoral, J.-P., *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.*, **1994**, 33, 1589-1592.

$\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$ se hace reaccionar con *p*-hidroxibenzaldehído en medio básico se obtiene el dendrímero de G0, Gc'_0 . Una posterior condensación con la dicloro-1-metilhidrazinotiofosfina, previamente preparada,¹³ da lugar al dendrímero de G1, Gc_1 . La repetición de estas dos reacciones permitirá aumentar la generación del dendrímero. Tal y como se muestra en el esquema 3 el desplazamiento químico de los átomos de fósforo va cambiando en cada una de las etapas de la síntesis, efecto que permite confirmar que las sustituciones de la superficie han sido completas y, además que los dendrímeros no presentan defectos estructurales ni fragmentaciones. La desaparición de la señal de los protones del grupo aldehído en ^1H -RMN es también un dato importante en el proceso del seguimiento de la síntesis.



Esquema 3. Estudio por ^{31}P -RMN de la síntesis de las diferentes generaciones de los dendrímeros fosforados.

Estos dendrímeros suelen presentar dos tipos principales de *core* polifuncionales, como son el $\text{P}(\text{S})\text{Cl}_3$ y el $\text{N}_3\text{P}_3\text{Cl}_6$,¹⁴ pudiéndose realizar también modificaciones en los puntos de ramificación de su estructura,¹⁵ así como en su

¹⁴ Launay, N.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P., *J. Organomet. Chem.*, **1997**, 529, 51-58.

¹⁵ Lartige, M. L.; Launay, N.; Donnadieu, B.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P., *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1997**, 134, 981-988.

esqueleto.¹⁶ Un aspecto muy importante y que se ha llevado a cabo por el mismo grupo de investigación es la introducción de una amplia gama de grupos en la de superficie,¹⁷ hecho que ha permitido aplicar dichas macromoléculas en diferentes campos de la ciencia. Como se ha comentado la presencia de átomos de fósforo en la estructura del dendrímero facilita el seguimiento de su síntesis y ayuda con la caracterización^{18,19}.

1.5. Aplicaciones de los dendrímeros

Los dendrímeros, y entre ellos los fosforados, al presentar una estructura bien definida, funciones en superficie fácilmente modificables y cavidades en su interior son idóneos para ser aplicados no sólo para el campo de la Química sino también en campos como la Biología,²⁰ la Medicina²¹ y la Ciencia de los Materiales²² entre otras. Centrándonos en sus aplicaciones en catálisis,²³ que es el tema que nos concierne, los dendrímeros han sido utilizados como soporte de diversos complejos metálicos anclados principalmente en su superficie, que activan reacciones orgánicas, pudiendo incluso ser recuperados y reutilizados.²⁴ En algunos casos se ha observado que al aumentar la generación de los dendrímeros con igual función en superficie, la capacidad catalítica aumentaba significativamente por ciclo catalítico, hecho que se conoce como *Efecto Dendrítico Positivo*.

Los dendrímeros cuando actúan como soportes de catalizadores pueden combinar las ventajas de la catálisis homogénea, al ser solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos y de la catálisis heterogénea al poder recuperarse y reutilizarse fácilmente debido a su gran tamaño. En los últimos años los dendrímeros también se han empezado a emplear como soportes para *organocatalizadores*,²⁵ es decir, moléculas orgánicas discretas que actúan como catalizadores y que no contienen ningún átomo

¹⁶ Galliot, C.; Prévoté, D.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1995**, *117*, 5470-5476.

¹⁷ Badetti, E.; Franc, G.; Majoral, J.-P.; Caminade, A.-M.; Sebastian, R. M., *Synthesis*, **2011**, *9*, 1427-1434.

¹⁸ Caminade, A.-M.; Maraval, V.; Laurent, R.; Majoral, J.-P., *Curr. Org. Chem.*, **2002**, *6*, 739-774.

¹⁹ Lartige, M. L.; Donnadieu, B.; Galliot, C.; Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P.; Vors, J.P.; Rump, E., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2001**, *40*, 2626-2629.

²⁰ a) Lee, C.C.; MacKay, J.A.; Fréchet, J.M.J.; Szoka, F. C., *Nat. Biotechnol.*, **2005**, *23*, 1517-1526.

²¹ Oliveira, J. M.; Salgado, A. J.; Sousa, N.; Mano, J. F.; Reis, R. L., *Prog. Polym. Sci.*, **2010**, *35*, 1163-1194.

²² a) Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P.; Turrin, C.-O.; Maraval, V.; Sebastian, R.-M.; Sutra, P., *Polym. Mat. Sci. Eng.*, **2001**, *84*, 302-303. b) Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P., *Cat. Met. Compl.*, **2011**, *37*, 265-303.

²³ Laurent, R.; Servin, P.; Ouali, Ar.; Keller, M.; Travers, L.; Majoral, J.-P.; Caminade, A.-M., *Phosphorus, Sulfur Silicon Relat. Elem.*, **2011**, *186*, 869-877.

²⁴ Reek, J. N. H.; Arevalo, S.; Van H., R.; Kamer, P. C. J.; Van Leeuwen, P. W. N. M., *Adv. Cat.*, **2006**, *49*, 71-151.

²⁵ Caminade, A.-M.; Majoral, J.-P.; Ouali, A.; Keller, M., *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, *41*, 4113-4125.

metálico. Los organocatalizadores dendríticos más utilizados son los derivados de dendrímeros PAMAM y PPI que contienen anclados en superficie derivados del aminoácido prolina. Hasta el momento no hemos encontrado en la literatura que los dendrímeros fosforados se hayan utilizado para este fin, y centraremos este trabajo en su utilización como organocatalizadores enantioselectivos.

1.6. Organocatálisis enantioselectiva

Como se ha comentado en el apartado anterior la organocatálisis es un tema muy estudiado por los científicos hoy en día. Una de sus ventajas frente a la catálisis organometálica, considerando los principios de la “química verde”,²⁶ es la ausencia de metal. El uso de catalizadores organometálicos lleva a menudo asociados una serie de problemas importantes ya que son muy costosos, sus residuos necesitan tratamientos muy laboriosos, son a veces incompatibles con las aplicaciones de los productos que se preparan (aplicaciones farmacéuticas), son algunas veces tóxicos y ambientalmente pueden ser productos contaminantes. La organocatálisis ha sido un campo descuidado hasta finales del siglo pasado, cuando aumentó el número de publicaciones sobre el tema, principalmente centradas en la organocatálisis enantioselectiva.

En los últimos años se están utilizando como organocatalizadores productos del *pool quiral*, es decir, productos enantioméricamente puros que son relativamente baratos y asequibles ya que se obtienen a partir de fuentes naturales.²⁷ La modificación de algunas de estas moléculas amplía de forma sencilla y barata la familia de organocatalizadores. Entre los productos del *pool quiral* más usados en organocatálisis enantioselectiva se encuentran los péptidos que imitan enzimas como en el caso de la molécula **1**,²⁸ aminoácidos como la prolina (**2a**)²⁹ que es una de las más utilizadas, así como sus derivados (**2b-d**) y alcaloides de cinchona como quinina (**3a**)³⁰ o cinchonidina (**3b**) (Figura 4).

²⁶ Poliakoff, M.; Fitzpatrick, J. M.; Farren, T. R.; Anastas, P. T., *Science*, **2002**, 297, 807-810.

²⁷ Camps, P.; Vázquez, S.; Escolano, C. *Química Farmacéutica*, Tomo 1. Barcelona: Ed Universidad de Barcelona, 2010.

²⁸ Dalko, P.; Moisan, L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 41, 5138-5175.

• ²⁹ Sunoj, R. B. *WIREs: Comput. Mol. Sci.* **2011**, 1, 920-931.

³⁰ Connon, S. J. *Chem. Commun.* **2007**, 25, 2499-2510.

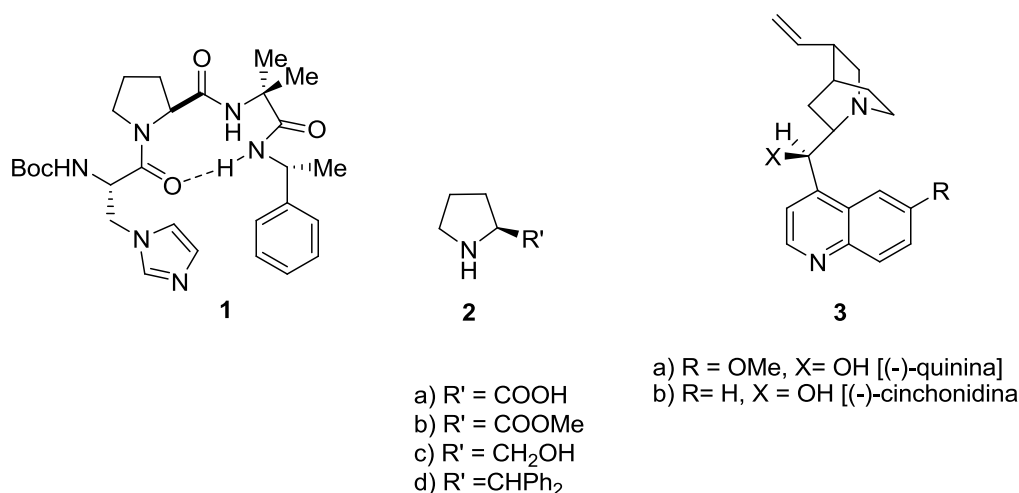


Figura 4. Ejemplos de organocatalizadores quirales.

Los organocatalizadores como la prolina se suelen usar en reacciones aldólicas y de Mannich³¹ y los derivados de cinchona en adiciones de Michael³² entre otras muchas.³³

Pero a pesar de que algunos de estos catalizadores son baratos, el aislamiento del crudo de reacción puede resultar un proceso complejo, siendo su reutilización también difícil en el caso de que su coste sea elevado. Con el fin de recuperarlos y reutilizarlos se han anclado en sistemas como polímeros, sílicas³⁴ o dendrímeros,³⁵ es decir soportes que faciliten su recuperación. Como se ha comentado en este trabajo se emplearán dendrímeros como soporte de organocatalizadores y se estudiará su actividad.

1.7. Organocatalizadores soportados en dendrímeros

Uno de los soportes más empleados en organocatálisis en las últimas décadas son los dendrímeros, los cuales combinan las ventajas de la catálisis homogénea, ya que son generalmente soportes solubles en la mayoría de los disolventes orgánicos, presentando cinéticas rápidas, y de la catálisis heterogénea debido a que la recuperación del catalizador se hace de forma sencilla debido a su gran tamaño. A continuación se comentarán dos ejemplos de organocatalizadores dendríticos y sus aplicaciones.

³¹ Gaunt, M. J.; Johansson, C.C.C.; McNally, A.; Vo, N. T. *Drug Dev. Tod.*, **2007**, *12*, 8-27.

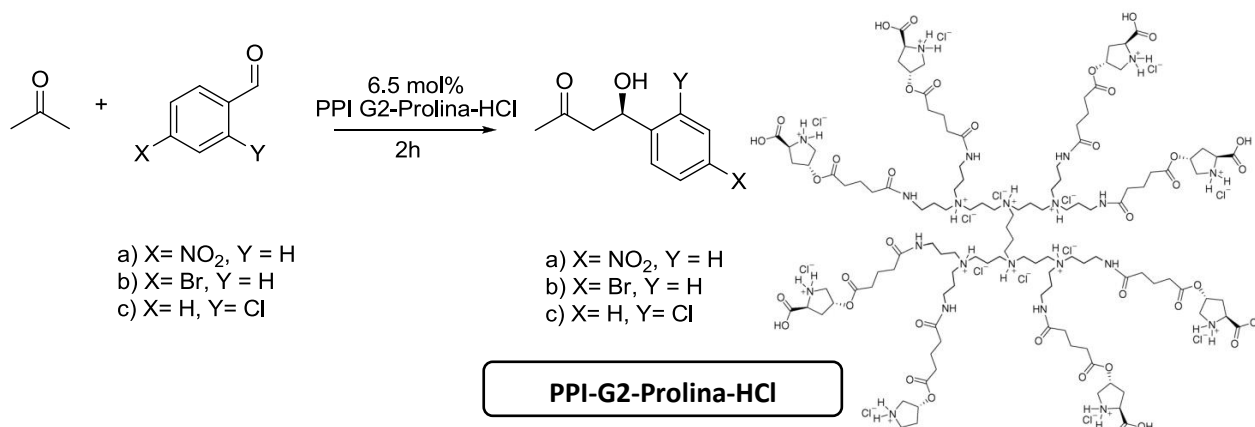
³² Pihko, P. M.; Pohjakallio, A.; Synlett, **2004**, *12*, 2115-2118.

³³ Song, C. E. *Cinchona Alkaloids in Synthesis and Catalysis: Ligands, immobilization and organocatalysis*. United Kingdom: Ed. Wiley, **2009**.

³⁴ Monge-Marcet, A.; Cattoen, X.; Alonso, D. A.; Najera, C.; Man, M. W. C.; Pleixats, R. *Green Chemistry*, **2012**, *14*, 1601-1610.

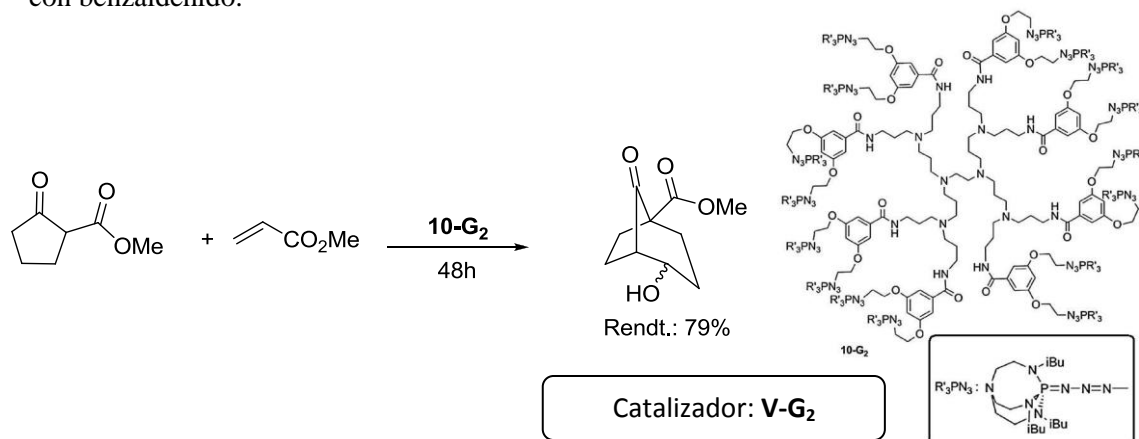
³⁵ Gruttadauria, M.; Giacalone, F.; Noto, R., *Chem. Soc. Rev.*, **2008**, *37*, 1666-1688.

El grupo de Bellis y Kokotos ancló clorhidratos derivados de L-prolina a la superficie de dendrímeros PPI de diferentes generaciones y los probó como organocatalizadores en la reacción aldólica asimétrica de acetona con derivados de benzaldehído (Esquema 6). Cuando utilizaron el dendrímero de G₂ se obtuvieron rendimientos y *ee*'s comparables al uso de L-prolina libre pero el tiempo de reacción se redujo en 16 horas, posiblemente por un aumento de solubilidad del catalizador en las condiciones ensayadas.



Esquema 6. Reacción aldólica asimétrica estudiada por el grupo de Bellis y Kokotos y organocatalizador dendrítico empleado.³⁶

El grupo de Verkade y *col.* estudió la reacción tándem Michael-aldólica de acrilato de metilo con un β -cetoéster catalizada por un dendrímero de PPI decorado con aminas terciarias cíclicas en la periferia (Esquema 7).^{37,38} El producto se obtuvo con un rendimiento del 79% en 48h. Este organocatalizador había sido estudiado con anterioridad para la reacción de nitrocompuestos con benzaldehído.³⁸



Esquema 7. Reacción tándem Michael-Aldólica catalizada por V-G₂.³⁸

³⁶ Bellis, E.; Kokotos, G. *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2005**, 241, 166-174.

³⁷ Caminade, A.M.; Ouali, A.; Keller, M.; Majoral, J.P., *Chem. Soc. Rev.*, **2012**, 41, 4113-4125.

³⁸ Sakar, A.; Ilankumaran, P.; Kisanga, P.; Verkade, J. G., *Adv. Synth. Catal.*, **2004**, 346, 1093-1096.

2. Objetivos

Hasta nuestros días, son prácticamente nulos los ejemplos del anclaje en dendrímeros de catalizadores derivados de alcaloides de la familia de la cinchona y en ningún caso se han utilizado dendrímeros fosforados. Teniendo en cuenta este dato se han propuesto como objetivos en el presente trabajo:

- Preparar dendrímeros fosforados de varias generaciones.
- Funcionalizar dichos dendrímeros con quinina en la superficie
- Catalizar reacciones de α -arilaciones de β -cetoésteres para ver su actividad y estudiar su reutilización.
-

Además también se plantean unos objetivos didácticos que se desean alcanzar por parte del alumno durante el período de formación dentro del grupo de investigación, como son:

- Familiarización con un laboratorio de investigación.
- Diseñar, montar y seguir nuevas reacciones orgánicas y utilizar técnicas de caracterización estudiadas en la Licenciatura en Químicas.
- Adquirir habilidad y destreza a la hora de trabajar bajo condiciones anhidras, en atmósfera inerte y con instrumental o utillaje no utilizado anteriormente.
- Desarrollar el manejo de revistas o artículos científicos.
- Aprender a trabajar en equipo.
- Adquirir la capacidad de llevar a cabo una memoria de investigación y poder defenderla ante un tribunal mediante una presentación audiovisual.

3. Discusión y resultados

Como ya se comentó con anterioridad lo que se propone para este trabajo es la preparación de dos dendrímeros fosforados, uno de primera y otro de cuarta generación que contengan en la superficie grupos quinina anclados, de modo que se puedan emplear como organocatalizadores soportados. Se pretende comparar su actividad y comprobar si existe o no el efecto dendrímero positivo,³⁹ el cual se asigna a la combinación de la flexibilidad estructural de las ramas, la multivalencia cooperativa y la densidad superficial de las unidades periféricas en el dendrímero. Para alcanzar el objetivo propuesto, se ha dividido el trabajo en varias partes :

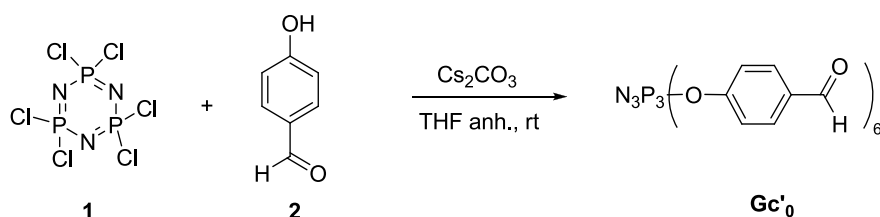
- síntesis de los dendrímeros que se utilizarán como soportes catalíticos
- preparación de un derivado de quinina para anclarlo al dendrímero
- funcionalización de los dendrímeros mediante el anclaje de dicho derivado en superficie
- realización de catálisis para comprobar su actividad

3.1. Síntesis de los dendrímeros fosforados

La síntesis de los dendrímeros se realizó a través de una ruta divergente (desde el núcleo a la periferia), para ello se partió de un *core* comercial y sobre él se llevó a cabo la secuencia de reacciones que se encuentran descritas en la literatura y que comentaremos a continuación.¹³

3.1.1. Síntesis del dendrímero Gc'₀

Como *core* del dendrímero se escogió el hexaclorociclotrifosfaceno, **1**, y se trató con un ligero exceso de *p*-hidroxibenzaldehído, **2** (6.3 eq.). Para desprotonar y conseguir hacer más nucleófilo el fenol se utilizaron 14 eq. de Cs₂CO₃ como base en el seno de THF anhidro como disolvente, favoreciendo la sustitución nucleófila de los 6 átomos de cloro presentes en **1** (Esquema 8).



Esquema 8. Síntesis del dendrímero fosforado Gc'₀

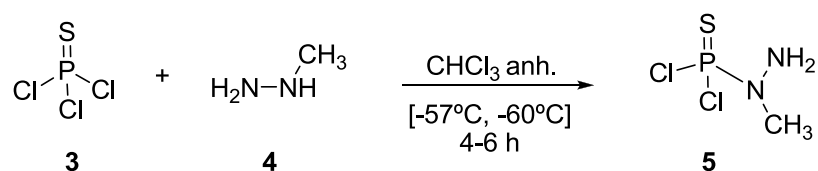
³⁹ Newkome, G. R.; Moorefield, C. N.; Vögtle, F. *Dendrimer and Dendrons: Concepts, Synthesis and Applications*, VCH, Weinheim, **2001**.

El exceso de carbonato que habíamos utilizado junto con las sales formadas se filtraron fácilmente con cánula una vez finalizada la reacción. El procedimiento habitual que se llevó a cabo para la purificación de esta familia de dendrímeros consiste en hacer una serie de lavados que eliminen el exceso de los reactivos utilizados. Concretamente el crudo de reacción se disuelve en la mínima cantidad de THF, y sobre la disolución se añade un gran exceso de pentano (1:10 THF:pentano). En estas condiciones el dendrímero precipita y los reactivos en exceso quedan principalmente disueltos y se eliminan junto con el disolvente en una filtración con cánula, tras dejar la suspensión formada 15 minutos agitando. De esta forma se obtiene el dendrímero de generación 0 puro con buen rendimiento, a partir del cual se pueden ir construyendo dendrímeros de mayor generación. Quisiera comentar que en esta familia de dendrímeros, cuando las funciones de superficie son aldehídos, -CHO, se indica en el nombre con una prima, '.

La evolución de la reacción se sigue por ^{31}P -RMN observándose que pasamos de tener un señal a 17.9 ppm correspondiente al *core* comercial a tener una señal a 5 ppm tras la reacción de sustitución. Esto concuerda con el apantallamiento descrito anteriormente al cambiar el entorno químico del átomo de fósforo.

3.1.2. Síntesis de dicloro-1-metilhidrazinotiofosfina, **5**

Para seguir aumentando la generación del dendrímero fosforado debemos preparar una unidad molecular que por un lado pueda reaccionar con las funciones superficiales del dendrímero, los aldehídos del **Gc'**₀ y por otro lado que aporte una bifurcación, generalmente proporcionada por un átomo de fósforo. La molécula empleada es la dicloro-1-metilhidrazinotiofosfina, **5**, que fue obtenida por reacción entre el cloruro de tiofosforilo, **3**, y la *N*-metilhidrazina, **4**, (Esquema 9). La reacción se lleva a cabo utilizando cantidades equimolares de los dos reactivos.



Esquema 9. Síntesis de la dicloro-1-metildrazinotiofosfina, **5**

Esta reacción se tiene que llevar a cabo en unas condiciones de agitación y temperatura muy controladas; se trabaja entre -57°C y -60°C y adicionando la *N*-metilhidrazina lentamente sobre la disolución de **3** en cloroformo, para evitar la obtención de los productos de di y trisustitución. Se debe controlar que la temperatura no descienda, ya que se podría congelar la mezcla de reacción y en ese caso se forman

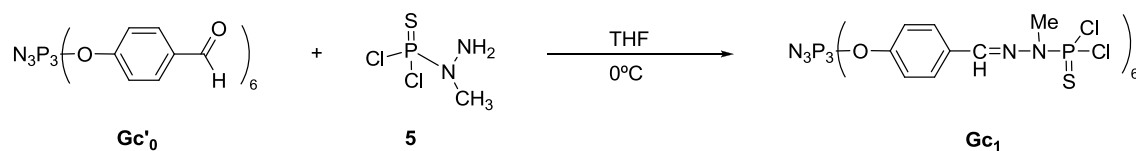
subproductos. Una vez terminada la adición se deja agitando toda la noche, alcanzando lentamente la temperatura ambiente.

La evolución de la reacción se puede seguir fácilmente por ^{31}P -RMN, ya que el compuesto formado presenta una señal a 68.4 ppm, mientras que el producto de partida la tiene a 30 ppm. Si la reacción funciona mal y se forman productos de di y trisustitución se puede detectar fácilmente por la aparición de señales a campos más bajos (a 90 y 80 ppm respectivamente). Si esto ocurre, no se puede purificar el producto deseado. Una vez concluida la reacción, se suele ver algo de señal correspondiente al producto de partida ($\text{P}(\text{S})\text{Cl}_3$) ya que siempre hay un pequeño exceso, pero no afectará para la formación del dendrímero de orden superior.

Uno de los parámetros que se deben controlar en esta reacción es el volumen de cloroformo que se utiliza, ya que lo que se obtiene y se utilizará posteriormente es una disolución del producto **5**, cuya concentración debe ser bien conocida, para poder utilizarla en reacciones posteriores. El producto tiene que ser conservado en nevera, pero, debido al riesgo de reacción con la humedad del ambiente hay que prestar mucha atención a las condiciones de almacenaje. Si el producto se estropea por una sustitución de algún grupo cloro por una molécula de agua se observa claramente la aparición de una señal a 60 ppm en ^{31}P -RMN. Si esto ocurre, como no podemos eliminar dicha impureza del medio no se puede utilizar el producto.

3.1.3. Síntesis de dendrímeros de generaciones superiores (Gc_1 , Gc'_1 y Gc_2)

Para llevar a cabo la síntesis del dendrímero de G_1 hay que partir del dendrímero de Gc'_0 , previamente sintetizado, el cual se disuelve en THF anhidro y se hace reaccionar con 6.3 equivalentes del producto **5** en disolución bajo atmósfera inerte y a 0°C (Esquema 10).



Esquema 10. Síntesis del dendrímero de G_1 , Gc_1 .

El exceso de reactivo **5** se elimina del crudo de reacción fácilmente con lavados de THF/ pentano, obteniéndose el dendrímero deseado en forma de sólido que se aísla por filtración.

Al ser una especie que tiene como funciones de superficie átomos de cloro susceptibles de sufrir una sustitución nucleófila con moléculas de agua por ejemplo, también debe de ser almacenado bajo atmósfera inerte, a pesar de que en estado sólido suele ser bastante estable.

Con el fin de ir obteniendo dendrímeros de generación superior, se deberán ir repitiendo las dos reacciones comentadas anteriormente sobre el dendrímero **Gc₁**, el cual se hizo reaccionar con *p*-hidroxibenzaldehído en medio básico para conseguir el dendrímero **Gc'₁**, y éste a su vez se hizo reaccionar con el compuesto **5** para obtener el dendrímero **Gc₂** de una generación superior.

Como se comentó en el enunciado de los objetivos, siguiendo esta ruta sintética se quería preparar un dendrímero de cuarta generación, sin embargo, y por falta de tiempo, finalmente no se ha conseguido alcanzar dicha generación, y los ensayos que se presentarán en esta tesis con el **Gc₄**, se harán con dicho dendrímero adquirido comercialmente.

3.2. Síntesis del derivado de quinina

Como ya se ha comentado el objetivo principal de este trabajo es el anclaje de un organocatalizador de la familia de los alcaloides de cinchona a la superficie de dendrímeros fosforados, los cuales, según la literatura no han sido hasta el momento utilizados como soportes de organocatalizadores en general.

La **quinina** (figura 5), compuesto comercial, se utiliza como organocatalizador en diversas reacciones orgánicas, como transposiciones de Claisen, reacciones de aza-Henry y α -arilaciones de β -cetoésteres entre otras.³⁴ La quinina presenta tres posibles puntos de anclaje a soportes, tal y como indica en la figura 5, como son un alcohol secundario, una amina terciaria y un grupo vinilo.

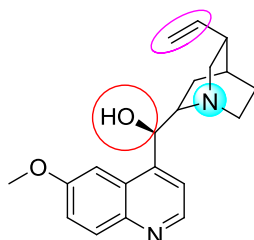


Figura 5. Posibles puntos de anclaje de la molécula de quinina a soportes

El grupo alcohol y el grupo amina suelen involucrarse en los mecanismos de las reacciones que la quinina cataliza, por ejemplo, coordinando los reactivos³¹ o actuando de base respectivamente.³⁴ Por ello, decidimos utilizar el grupo vinilo para introducir un grupo funcional que nos permitiera unir este sistema a la superficie de los dendrímeros

fosforados preparados, los cuales presentan tanto funciones aldehído como cloro en superficie. Como se deduce de la síntesis de esta familia de dendrímeros, los átomos de cloro se sustituyen bien por fenoles en medio básico, por lo que se decidió introducir este grupo a la quinina. Para ello se siguió la metodología utilizada previamente por el Sr. Martí Casals en el grupo de investigación, para el anclaje de grupos de cinchonidina a dendrímeros similares. Se escogió el tiol de la figura 6 (**a**), el 4-(2-mercaptoetil)fenol, el cual podría reaccionar de forma radicalaria con el grupo vinilo de la quinina, introduciendo en su estructura el grupo fenol deseado y sin embargo éste era un compuesto que se tenía que preparar. Se probó previamente también el tiol aromático **b** (figura 6), especie comercial, pero la reacción no funcionó.

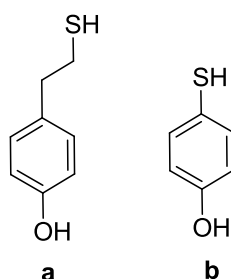
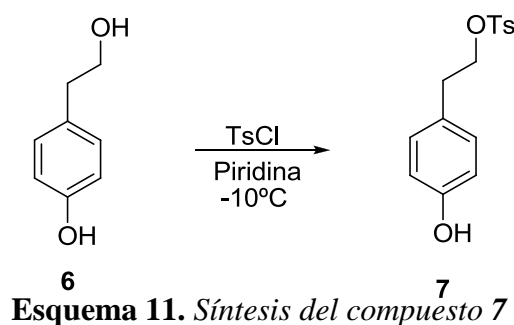


Figura 6. Tioles utilizados en el grupo de investigación.

Siguiendo las condiciones utilizadas por el Sr. Casals, se pensó en unir este tiol a la quinina y posteriormente el derivado obtenido anclarlo a los dendrímeros **Gc₁** y **Gc₄**.

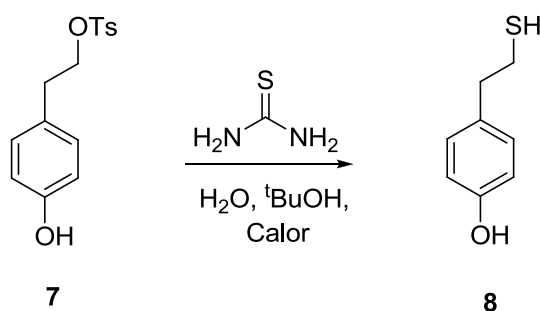
3.2.1. Síntesis de 4-(2-mercaptoetil)fenol, **8**

La síntesis del compuesto **8** estaba descrita en la literatura⁴⁰, habiendo sido también optimizadas las condiciones de reacción por el Sr. Casals y el Dr. Jordi Rull en el grupo de investigación. Se parte del 4-(2-hidroxiethyl)fenol, **6**, y se hace reaccionar en atmósfera inerte, equimolecularmente con el cloruro de *p*-toluensulfonilo en piridina y a -10°C, obteniéndose el 4-hidroxifeniletiltosilato, **7** (Esquema 11). Este compuesto presenta un buen grupo saliente en su estructura que, al reaccionar con 1 equivalente de tiourea, usando como disolvente ^tBuOH y una poca cantidad de agua, da lugar el tiol deseado **8** (Esquema 12).



⁴⁰ Snow, A. W.; Snow, E. E., *Synthesis*, **2003**, 4, 509-512.

En el artículo que se siguió como referencia para obtener **8**, se utilizaba EtOH como disolvente, pero se observaba que los rendimientos no eran muy elevados, y en los crudos de reacción se identificaban señales correspondientes a grupos etoxilo en los espectros de ^1H -RMN, provenientes posiblemente de la sustitución nucleófila del grupo tosilato por el propio disolvente, formándose los éteres correspondientes. La presencia de estos subproductos no solamente reducía los rendimientos del producto deseado, sino que complicaba bastante su purificación. Con el fin de evitar esa reacción, se decidió utilizar como disolvente un alcohol menos nucleófilo, se probó con $^i\text{PrOH}$ y $^t\text{BuOH}$ observándose que con $^t\text{BuOH}$ era con el que se obtenían los productos más puros por ^1H -RMN, por lo que los problemas desaparecieron. La purificación de este producto se llevó a cabo mediante una microdestilación fraccionada en un horno de bolas, obteniendo el producto con un 60% de rendimiento. Una vez aislado se debe almacenar con precaución bajo atmósfera inerte y preservado de la luz, para evitar que se forme el derivado disulfuro no deseado.



Esquema 12. Síntesis del derivado mercaptano **8**.

3.2.3. Síntesis del derivado modificado de quinina, 4-(2-(2-((4*S*,8*R*)-2-((*R*)-hidroxi(6-metoxiquinolin-4-il)metil)quinuclidin-8-il)etil)etilfenol, **10**

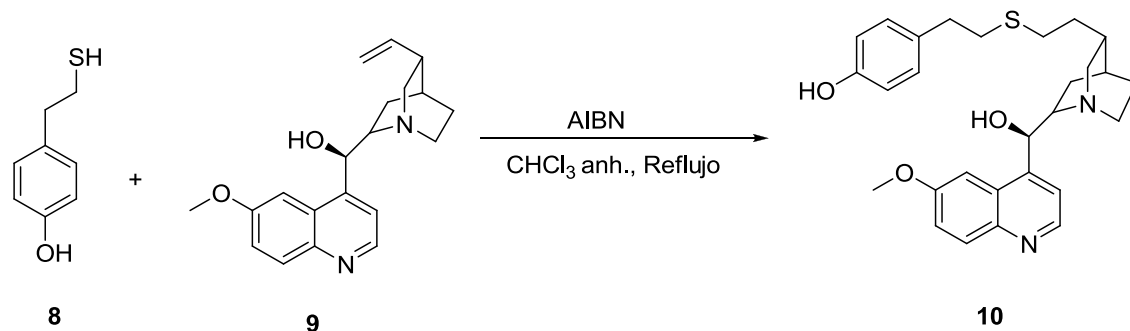
Una reacción que se encuentra bien establecida sobre grupos vinilo es la adición radicalaria de tioles.⁴¹ El último paso para sintetizar el derivado modificado de quinina consistió en la reacción radicalaria entre el mercaptano que previamente se había sintetizado **8**, y el extremo vinílico de la quinina **9**, (Esquema 13). Este tipo de reacción sobre derivados de cinchona se ha encontrado descrito en la literatura,⁴² aunque en este trabajo se utilizaron las condiciones previamente optimizadas en el grupo de investigación.⁴³ Se hizo reaccionar la quinina **9**, con un exceso de 6.3 equivalentes del

⁴¹ Onyszchuk, M.; Sivertz, C., *Can. J. Chem.* **1955**, *33*, 1034-1042.

⁴² Bigi, F.; Carloni, S.; Maggi, R.; Mazzacan, A.; Sartori, G.; Tanzi, G., *J. Mol. Catal.A: Chem.* **2002**, *533*, 182-183.

⁴³ *Nanopartícules metàl·liques suportades en materials altament fluorats i la seva aplicació com a catalitzadors reutilitzables*. Tesis Doctoral. Sandra Niembro Puiggené **2010**.

tiol **8** y 0.25 equivalentes de AIBN a reflujo durante 12 h usando como disolvente cloroformo, obteniéndose un sólido blanco correspondiente al compuesto **10** en un 90 % de rendimiento, tras cromatografía en gel de sílice.



Esquema 13 Síntesis del derivado modificado de quinina, **10**.

Dada la experiencia en el grupo y a que la molécula de quinina está bien descrita en la literatura,⁴⁴ se puede localizar con certeza cuales son las señales correspondientes a los protones del extremo vinílico en ¹H-RMN (a 4.8 ppm el extremo **CH**₂ y a 5.7 ppm el **CH**), de forma que la reacción de adición del tiol al doble enlace se puede seguir fácilmente por esta técnica, observando su desaparición, comprobando así que todo el reactivo **9** se ha consumido. Una técnica más sencilla y barata como la cromatografía en capa fina también fue muy útil para seguir la evolución de la reacción. Cabe mencionar que este producto se necesita en gran cantidad para poder llevar a cabo el proyecto planteado, ya que se necesitarán al menos 12 y 96 equivalentes de él para anclar en la superficie de los dendrímeros fosforados de generaciones **Gc**₁ y **Gc**₄ respectivamente. Por ello, una vez optimizadas las condiciones de reacción, se repitió este procedimiento para conseguir 1.25 g de **10**.

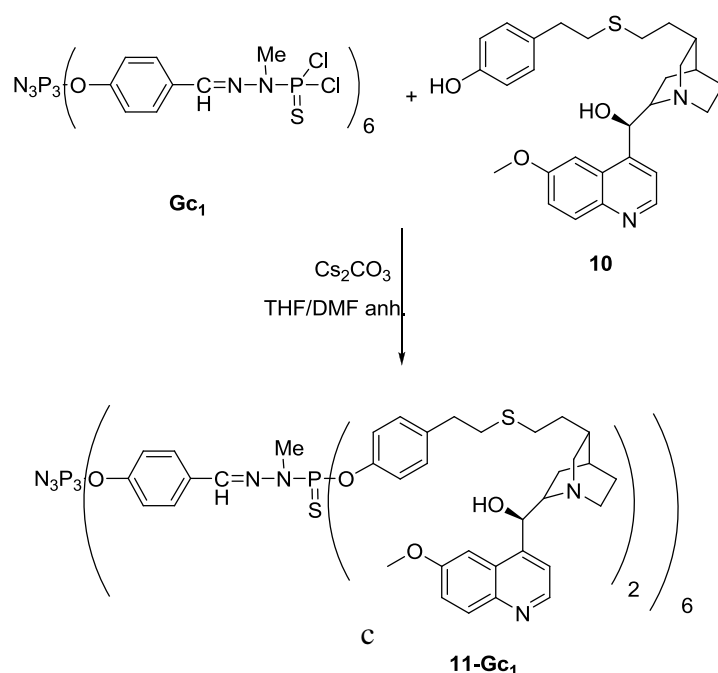
También es importante señalar que este compuesto sólo es soluble en disolventes como MeOH, DMSO y DMF, dato importante a la hora de seleccionar las condiciones de reacción para las reacciones posteriores de anclaje en el soporte. El mecanismo que se ha sugerido para esta reacción está basado en un mecanismo radicalario que ya propusieron Onyszchuk y Sivertz, en 1955 (Esquema 1A en anexos, apartado 6.5.1.)⁴³.

⁴⁴ Dijkstra, G. D. H.; Kellogg, R. M.; Wynberg, H. *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 6121-6131.

3.3. Anclaje del organocatalizador modificado **10** sobre el dendrímero **Gc₁**. Síntesis de **11-Gc₁**.

A la hora de funcionalizar o decorar un dendrímero en superficie es necesario que las reacciones que se utilicen sean cuantitativas y que los subproductos no deseados puedan ser eliminados fácilmente por filtración o lavados del dendrímero obtenido, para facilitar su purificación y evitar defectos estructurales en la superficie de la nueva macroestructura. La reacción que se propone en esta etapa es una sustitución nucleófila sobre los grupos $-P(S)Cl_2$ de la superficie con el fenolato derivado del compuesto **10**, generado en medio básico (Esquema 14). En el grupo de Anne-Marie Caminade y Jean Pierre Majoral, hay descritos numerosos ejemplos de reacciones similares, las cuales funcionan cuantitativamente, eliminándose fácilmente las sales resultantes no deseadas por filtración.¹³ En nuestro grupo de investigación, concretamente en el trabajo de Máster del Sr. Martí Casals, se ensayó una reacción similar a la que nos interesa, pero con un derivado de cinchonina, lo que nos hacía prever que la reacción evolucionaría bien si encontrábamos las condiciones adecuadas para nuestro compuesto **10**.

Para el anclaje se hizo reaccionar 1 equivalente de dendrímero **Gc₁** con 12.0 equivalentes del producto **10**; no se utilizó un exceso de este último compuesto, ya que es una especie poco soluble en disolventes en los que el dendrímero precipita y sería difícil eliminarlo posteriormente en el proceso de purificación habitual. Para llevar a cabo la reacción se disuelve el dendrímero en THF, disolvente en el que es totalmente soluble, pero no el compuesto **10**. Como antes se ha comentado el organocatalizador **10** sólo es soluble en disolventes como MeOH, DMSO y DMF. El MeOH no era una buena elección para la reacción ya que podría reaccionar directamente con el dendrímero y el DMSO sería costoso de eliminar del crudo, por lo que se decidió añadir una pequeña cantidad de DMF anhidra en la mezcla inicial para favorecer que el producto **10** se solubilice. Anteriormente la reacción se había intentado añadiendo CH_2Cl_2 para solubilizar el producto **10**, pero lo único que se observó fue una fragmentación del *core* del dendrímero, ya que en ^{31}P -RMN aparecía una señal pequeña junto con la señal del *core*. La proporción de disolventes que se empleó fue THF:DMF anh. 4:1 obteniendo una disolución que contenía ambos reactivos totalmente solubles. Finalmente se adicionó un exceso de 26 equivalentes de Cs_2CO_3 y se dejó reaccionar durante 12 horas bajo atmósfera inerte a temperatura ambiente (Esquema 14).



Esquema 14. Reacción de anclaje del organocatalizador **10** al dendrímero **Gc₁**.
Síntesis de 11-Gc₁.

El seguimiento de la reacción se intentó hacer por ^{31}P -RMN, ya que cuando se lleva a cabo una sustitución de los átomos de cloro que se encuentran en la superficie de estos dendrímeros por fenóxidos, generalmente se observa un desplazamiento de la señal del fósforo más exterior a campos más altos (menos desapantallamiento) (Esquema 3 de la Introducción). Pero en esta reacción casi no se observaba variación en el desplazamiento de dicha señal de fósforo cuando se analizó el crudo después de 12 h, manteniéndose en torno a las 60 ppm, zona similar a la que aparecía el dendrímero inicial. Esto nos hizo dudar de si la reacción había tenido lugar o no. Para comprobar si había habido un ligero desplazamiento, se añadió una pequeña cantidad de **Gc₁** al tubo de resonancia del crudo y al registrar el nuevo el espectro de fósforo se observó la aparición de unos hombros junto a los dos picos más intensos (Figura 9 anexos apartado 6.5.3.). Esto hizo pensar que la reacción había funcionado, aunque el cambio en el espectro no era tan grande como el esperado. Hay que remarcar que en otros dendrímeros preparados en el grupo con derivados de cinchona, se ha observado también este comportamiento.

El tratamiento de la reacción consistió en añadir un poco más de DMF anhidra al acabar, para asegurar que el dendrímero final fuese soluble. Después se centrifugaron las sales de cesio (CsCl formado y Cs_2CO_3 en exceso) y posteriormente evaporar los disolventes con ayuda de una bomba de alto vacío, obteniéndose un sólido ocre. Se probó a lavar el sólido con THF, disolvente en el que el dendrímero inicial **Gc₁** era

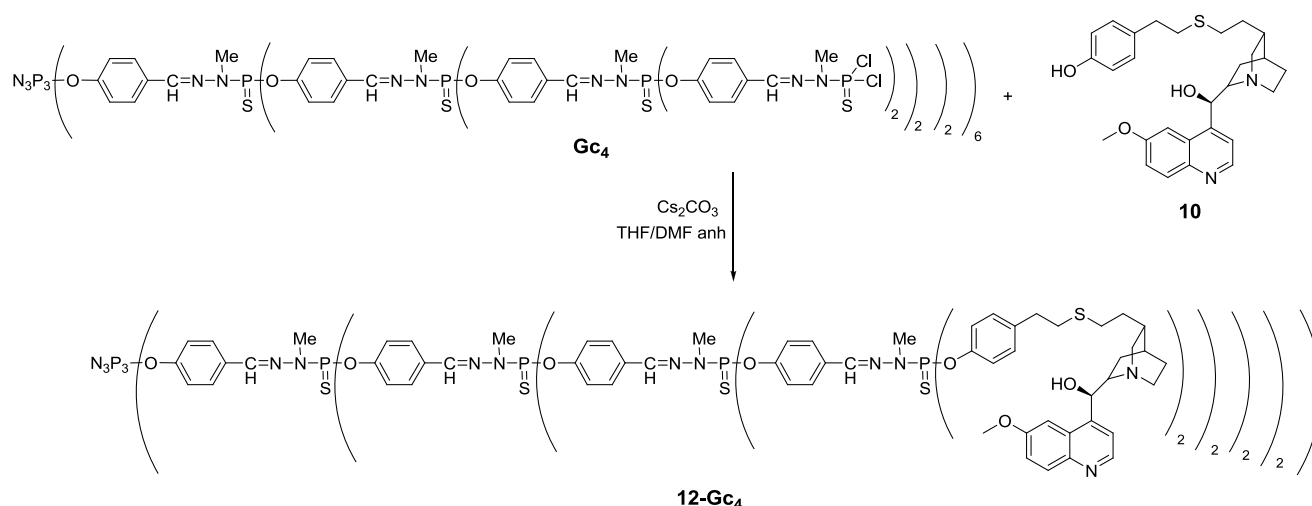
soluble, sin observarse, tras filtrar el disolvente y evaporarlo que quedara dendrímero sin reaccionar. El compuesto final resultó ser muy insoluble en la mayoría de disolventes orgánicos convencionales, excepto en los más polares como DMF y DMSO. Para eliminar cualquier resto del compuesto **10** que pudiera quedar atrapado en el sólido, se lavó con CHCl_3 , disolvente en el que no era completamente soluble, pero si parcialmente, mientras nuestro dendrímero final no lo era. No se observó tampoco que en los lavados se recuperara **10**, por lo que se podría concluir que la reacción había sido cuantitativa.

La primera reacción de preparación de **11-Gc₁** se hizo con pequeñas cantidades de reactivos. Tras intentar repetirla varias veces en mayor cantidad, se observó que en ocasiones en el espectro de fósforo de la zona donde aparece el *core* (en torno a 10 ppm), se observaba más de una señal, lo que sugería que el dendrímero se fragmentaba. Tras comparar los parámetros que eran diferentes en cada una de las reacciones ensayadas se observó que el factor que no se había tenido estrictamente en cuenta era la concentración, siendo a concentraciones más elevadas cuando el dendrímero se fragmentaba. Se concluyó que la concentración óptima para que la reacción funcionara sin degradarse el producto era de 8.2 mM con respecto al reactivo limitante, **Gc₁**.

Finalmente se obtuvo un sólido ocre con un elevado rendimiento (93 %), el cual pudo ser caracterizado por las técnicas convencionales, quedando su descripción recogida en la parte experimental. Los resultados obtenidos por MALDI-TOF de alta resolución nos permitieron concluir que habíamos obtenido el dendrímero completamente funcionalizado en superficie.

3.4. Anclaje del organocatalizador modificado 10 sobre el dendrímero Gc₄. Síntesis de 12-Gc₄.

Para llevar a cabo la reacción de anclaje se siguió la misma metodología empleada para el caso del dendrímero **Gc₁**; se disolvió el dendrímero **Gc₄** (adquirido comercialmente) en THF y a continuación se añadieron 96.0 equivalentes del compuesto **10**. Seguidamente se adicionó DMF anhidra manteniendo la proporción 4:1 de modo que se mantuvo una concentración de 7 mM pero en esta ocasión con respecto al producto **10**, una vez los reactivos se hubieron solubilizado, se añadieron 192 equivalentes de Cs_2CO_3 . La mezcla de reacción se dejó agitando 48 horas para estar seguros de que la reacción era completa. Para el tratamiento del crudo se siguió el mismo procedimiento que para el **11-Gc₁** por lo que no se repetirá. (Esquema 15).



Esquema 15. Reacción de anclaje del organocatalizador **10** al dendrímero **Gc₄**.

Síntesis de **12-Gc₄**.

Cabe resaltar que el dendrímero **12-Gc₄** es también insoluble en disolventes orgánicos convencionales, por lo que al hacer el control por ^{31}P -RMN se tuvo que disolver en d_7 -DMF, observándose que no se obtenían las señales tan definidas y tan claras como las observadas anteriormente para **Gc₄** en CDCl_3 (Figura 7). Concretamente en el espectro de este último dendrímero se ven tres señales a 60.84, 60.12 y 59.65 ppm correspondientes a los fósforos de cuarta, primera y segunda/tercera generación respectivamente. Se quiso analizar cómo afectaba el cambio de disolvente al espectro del dendrímero **Gc₄** y se realizó también el espectro en d_7 -DMF, observándose también un ensanchamiento de las bandas, y una pérdida de resolución. En estas condiciones únicamente se observan dos señales a 62.8 y 62.3 ppm, siendo la primera señal la más intensa, posiblemente englobando varios tipos de fósforos de generaciones diferentes. Con estos resultados se pudo concluir que el disolvente tenía un gran efecto en la resolución de estos espectros. Por falta de tiempo no se han podido hacer estudios detallados de RMN con el fin de mejorar estas resoluciones, únicamente se intentó hacer el espectro el producto **12-Gc₄** a temperaturas más altas, 368 K (95 °C) a ver si se observaba una mejoría, siendo ésta leve (Figura 8). En este caso, respecto al dendrímero **Gc₄** en el mismo disolvente, se observa un desplazamiento de las señales de los fósforos exteriores a campos más altos, siguiendo la tendencia descrita para este tipo de reacciones (ver Esquema 3 de la introducción), prueba que nos confirmaba la funcionalización de la superficie tal como habíamos planteado. La falta de resolución de los picos del espectro, puede ser causada por la presencia de los grupos voluminosos en

la superficie, los cuales dan lugar a una gran cantidad de rotámeros que dificultan su caracterización.

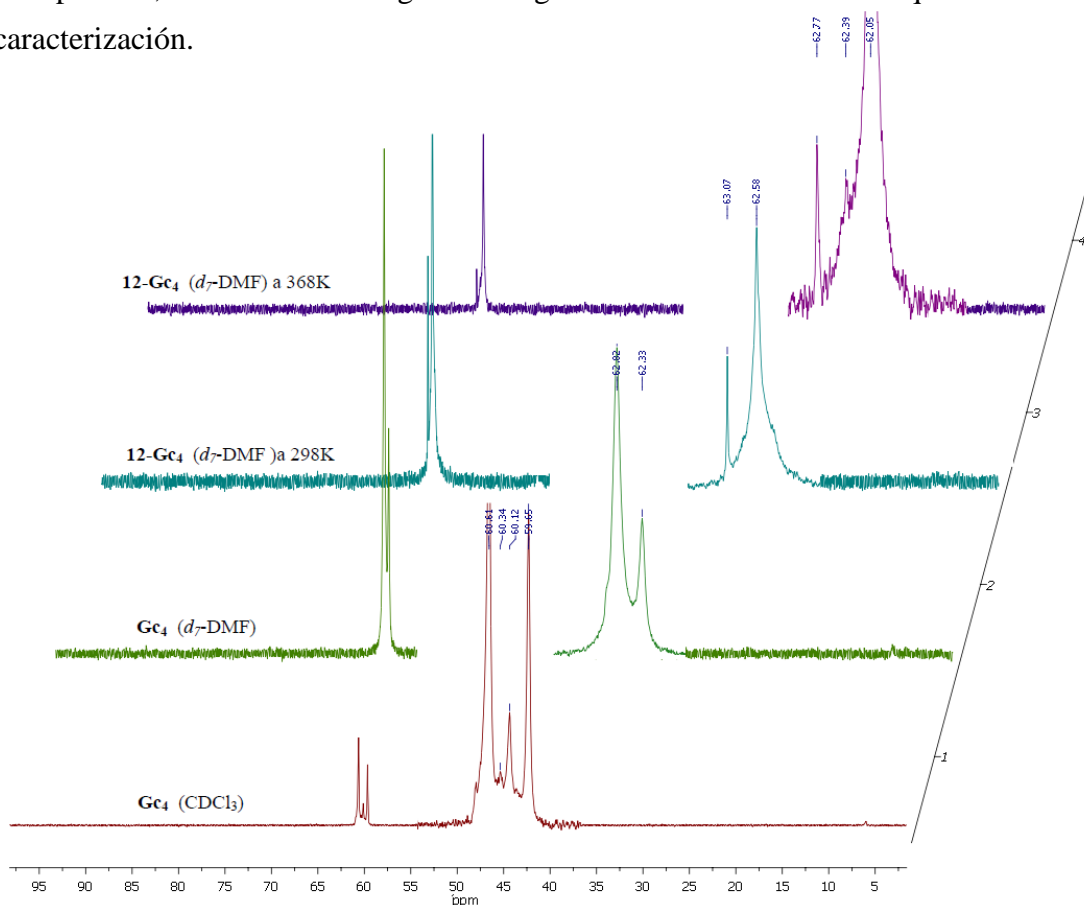


Figura 8. Espectros de ^{31}P -RMN (400 MHz) comparativos de Gc_4 (en CDCl_3 y d_7 -DMF) y 12-Gc_4 a diferentes temperaturas.

En estos momentos estamos a la espera de recibir los resultados de MALDI-TOF de alta resolución del dendrímero 12-Gc_4 para ver si es posible concretar si la sustitución con el tiol **10** ha sido completa sobre las 96 ramas, tal y como se intuye por RMN.

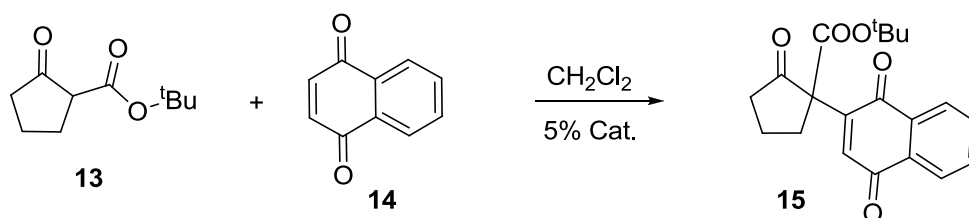
3.5. Aplicaciones catalíticas en reacciones de α -arilaciones de β -cetoésteres.

Una vez anclado el organocatalizador quinina en la superficie de los dendrímeros fosforados Gc_1 y Gc_4 , obteniendo los organocatalizadores soportados **11-Gc₁** y **12-Gc₄** se escogió como reacción para probar su actividad catalítica la α -arilación de β -cetoésteres descrita en la literatura⁴⁵ y que ya había sido estudiada usando quinina libre. Concretamente la reacción escogida es la adición enantioselectiva de 2-oxociclopentanocarboxilato de *tert*-butilo a 1,4-naftoquinona. Las condiciones óptimas de trabajo para conseguir el mejor rendimiento y *ee* es a temperatura de -20°C ,

⁴⁵ Alemán, J.; Richter, B.; Jørgensen, K. A., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46, 5515-5519.

empleando CH_2Cl_2 como disolvente.⁴⁵ La presencia de ésteres de *terc*-butilo mejoran los excesos enantioméricos de la reacción, como es de esperar.

Con el fin de estudiar la capacidad catalítica de nuestros nuevos sistemas catalíticos, decidimos hacer una serie de catálisis comparativas. Inicialmente haríamos la reacción en medio básico para conseguir la mezcla racémica de los productos e identificarlos por HPLC provista de columna quiral. Seguidamente reproduciríamos las condiciones descritas por Jørgensen utilizando quinina, para ver si éramos capaces de reproducir los buenos excesos enantioméricos descritos (96%) y finalmente ensayaríamos el compuesto **10** y los dendrímeros de primera y cuarta generación decorados con **10**, **11-Gc₁** y **12-Gc₄**.



Esquema 16. Reacción 2-oxociclopentanocarboxilato de *terc*-butilo, **13**, con 1,4-naftoquinona, **14**. Síntesis de **15**.

Hay que remarcar que en las condiciones de reacción propuestas para la catálisis, tanto la quinina como el catalizados **10** eran solubles, teniendo lugar la reacción en fase homogénea. Sin embargo, los catalizadores dendríticos **11-Gc₁** y **12-Gc₄** no lo eran, llevándose a cabo en estos casos una catálisis heterogénea.

En la figura 10 (Anexos, apartado 6.5.4.) se recogen los cromatogramas tras analizar los crudos de reacción de los ensayos comentados anteriormente. Por falta de tiempo, las reacciones con quinina y con el dendrímero **12-Gc₄** no han podido ser columnadas antes de realizar los análisis por HPLC, lo que provoca unos cromatogramas más sucios, pero los picos correspondientes a los productos enantioméricos deseados se pueden observar claramente a tiempo de retención aproximados entre 9.3 y 16.8 min. Pasaremos a continuación a comentar los resultados. Las condiciones utilizadas para realizar los cromatogramas fueron empleando una columna OD, con una mezcla de disolventes Hex/*i*-PrOH: 95/5, con un flujo de 1 mL/min.

A continuación se presenta una tabla que recoge los resultados obtenidos para las diversas pruebas realizadas.

Catalizador	Rendimiento	% Integraciones	ee
K ₂ CO ₃	79 %	53.6: 46:35	7.3
Quinina	58 %	91.87:8.13	83.74
10	56 %	100:0	100
11-Gc₁	65%	90.35:9.65	80.7
12-Gc₄	48 %	88.36:11.34	77

La primera prueba que se llevó a cabo fue la preparación de la mezcla racémica de los compuestos **15**, para ello se ensayó la reacción entre el β -cetoéster **13** y la quinona **14** con DBU, sin embargo no se observó la reacción deseada. Un segundo intento con éxito se llevó a cabo utilizando K₂CO₃, obteniéndose los productos deseados en buen rendimiento (79 %) tras cromatografía en columna. Como se observa en la figura 10, los excesos enantioméricos fueron del 46% y 53 % respectivamente, correspondiendo a una mezcla racémica, teniendo en cuenta el error correspondiente a la hora de hacer la integraciones en HPLC.

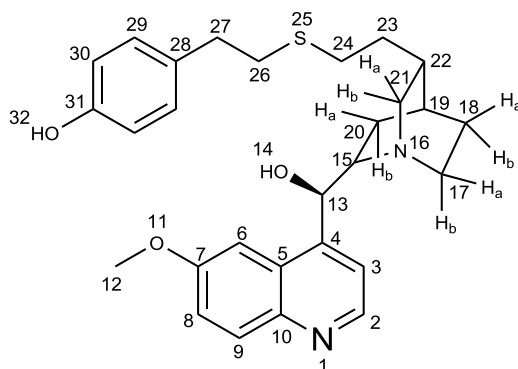
El segundo crudo que se analizó fue el obtenido por catálisis de quinina, observándose unos *ee* del 83%, inferior a los descritos por Jørgensen, los cuales eran del 96 %. Hay que tener en cuenta que esta reacción solamente se ha realizado una única vez. Sin embargo, cuando la reacción se llevó a cabo catalizada por el compuesto **10**, únicamente se observó el enantiómero que aparecía a tiempos de retención menores; por lo tanto, hemos encontrado para esta reacción un catalizador enantioespecífico, resultado que intentaremos confirmar repitiendo la reacción y utilizándolo también en otros ejemplos de los descritos en el artículo.

Finalmente se realizaron los ensayos con los dendrímeros de G₁ y G₄ decorados con **10**, y se observó que los excesos en estos casos no eran tan altos (80 y 77 % respectivamente) como cuando este organocatalizador estaba libre, e incluso eran ligeramente inferiores a los obtenidos para quinina, pero estos sistemas eran insolubles, pudiéndose filtrar al final de la reacción y reutilizar posteriormente. El proceso de reutilización no ha podido llevarse a cabo hasta el momento, pero será uno de nuestros objetivos inmediatos. Con los resultados obtenidos no parece observarse un efecto dendrítico positivo, por lo que en los trabajos futuros centraremos nuestros esfuerzos en la preparación y estudio del dendrímero de primera generación.

4. Descripción experimental

4.1. Síntesis de productos

4.1.1. Síntesis del derivado modificado de quinina, 4-(2-(2-((4S,8R)-2-((R)-hidroxi(6-metoxiquinolin-4-il)metil)quinuclidin-8-il)etiltio)etil)fenol, 10

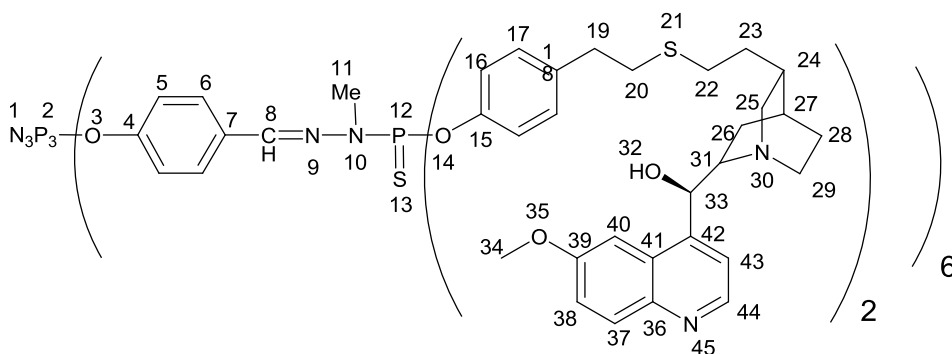


En un balón de 100 mL se preparó una solución de 1 g (3.08 mmol) de quinina, **9** y 1.42 g (3 eq., 9.24 mmol) del producto **8** en 30 mL de CHCl_3 anhidro. Finalmente se añadieron 150 mg de AIBN y se puso la reacción a reflujo de N_2 durante 12 h. El seguimiento de la reacción se hizo por ^1H -RMN y una vez se vio que no había señal de doble enlace se evaporó a presión reducida y el crudo fue purificado por cromatografía en columna (SiO_2 , CH_2Cl_2 : MeOH, 3:1), obteniéndose 1.25 g del producto **10** como un sólido blanco. (Rendimiento: 90%).

$\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ PM: 478.23 $\text{g}\cdot\text{mol}^{-1}$. **Rf:** 0.45 (sílica gel, $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 3:1). **Pf ($^\circ\text{C}$):** 211 $^\circ\text{C}$

HR MALDI-TOF MS (m/z): Masa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{NaN}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{Na}]^+$: 501.2290; valor encontrado: 501.2182. Masa calculada para $\text{C}_{28}\text{H}_{34}\text{N}_2\text{O}_3\text{S}$ $[\text{M}+\text{H}]^+$: 478.2290; valor encontrado: 479.2363. **IR(ATR)** : 2920, 2852, 2362, 1619, 1590, 1508, 1451, 1431, 1361, 1330, 1239, 1227, 1133, 1083, 1027, 853, 822, 762, 716, 659. **^1H -RMN (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm):** 1.30-1.48 (m, H18 (a,b), H20 (a,b), 4H) 1.69 (s ancho, H19, H22, 2H), 1.80-1.90 (m, H17b, H21a, 2H), 2.34 (t, H21b, H23, $^3J_{\text{HH}} = 8$ Hz, 3H), 2.50-2.70 (abs. compleja, H26, H27, 4H), 3.08 (ap. t, H15, H17a, $^3J_{\text{HH}} = 8$ Hz, 2H), 3.33 (s ancho, CH-OH14, 1H) 3.67 (s, H15, H17a, 2H), 3.96 (s, H12, 3H), 4.90 (s, Ph-OH32, 1H) 5.57 (s, H13, 1H), 6.66 (d, H30, $^3J_{\text{HH}} = 8$ Hz, 2H), 6.93 (d, H29, $^3J_{\text{HH}} = 8$ Hz, 2H), 7.38 (d, H8, $^3J_{\text{HH}} = 8$ Hz, 1H), 7.42 (s, H6, 1H), 7.68 (d, H3, $^3J_{\text{HH}} = 4$ Hz, 1H), 7.95 (d, H9, $^3J_{\text{HH}} = 8$ Hz, 1H), 8.66 (d, H2, $^3J_{\text{HH}} = 4$ Hz, 1 H). **^{13}C -RMN (250 MHz, CD_3OD) δ (ppm):** 19.4 (CH_2 , C20), 24.9 (CH, C19), 26.7 (CH_2 , C18), 28.8 (CH_2 , C23), 32.9 (CH_2 , C26), 33.65 (CH_2 , C27), 34.68 (CH_2 , C24), 42.2 (CH, C22), 45.1 (CH_2 , C17), 54.5 (CH_3 , C12), 57.2 (C, C21), 61.9 (H, C15), 70.2 (CH_2 , C13), 100.4 (CH, C6), 114.2 (2CH, C30), 118.1 (CH, C3) 121.5 (CH, C8), 126.1 (CH, C5), 128.6 (2CH, C29), 129.4 (CH, C9), 130.8 (C, C28), 142.7 (C, C10), 146.2 (CH, C2), 154.7 (C, C31), (157.7 (C, C7).

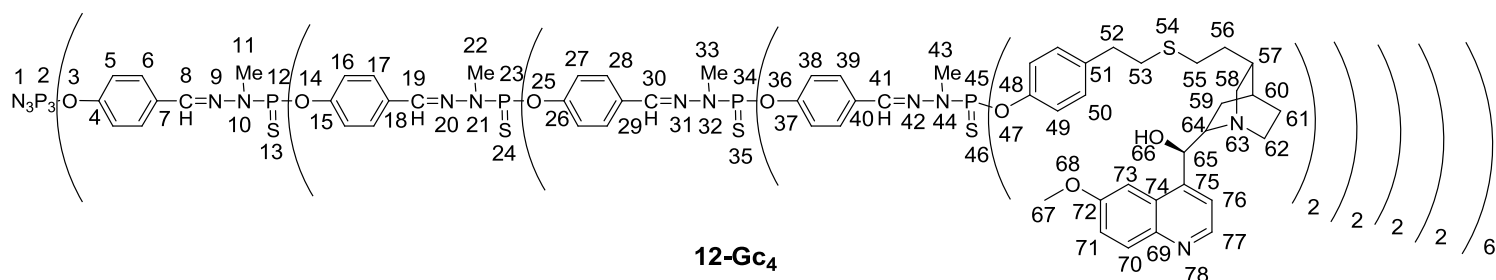
$[\alpha]_{589.6\text{nm}}^{25^\circ\text{C}} = -50$ (1 g/mL, DMSO)

4.1.2. Síntesis de 11-Gc₁

En un balón de 25 mL se añadieron 0.048 g (0.026 mmol) del dendrímero **Gc₁** junto con 0.1 g (12.03 eq., 0.23 mmol) del producto **10**, 0.14g (26 eq., 0.43 mmol) de Cs₂CO₃ y fueron disueltos en 5 mL de una mezcla de THF/ DMF 4:1. La reacción se dejó agitando a temperatura ambiente y con atmósfera inerte durante un día. Una vez la reacción ha finalizado se centrífugó la mezcla de reacción con tal de separar el crudo de las sales de cesio. Se llevó a sequedad el crudo y se lavó con CHCl₃ (2x 10 mL), una vez seco se obtuvieron 0.11 g del producto **11-Gc₁** en forma de sólido ocre (Rendimiento: 90%).

C₃₈₄H₄₄₄N₃₉O₄₂P₉S₁₈ **PM:** 7127.6 g·mol⁻¹. **MALDI-TOF MS (m/z):** Masa calculada para C₃₈₄H₄₅₆NaN₃₉O₄₂ P₉S₁₈ [M+Na]⁺: 7150.6417; valor encontrado: 7152. Masa calculada para C₃₈₄H₄₅₆KN₃₉O₄₂ P₉S₁₈ [M+K]⁺: 7166.6417; valor encontrado: 7165. Masa calculada para C₃₈₄H₄₅₆NaN₃₉O₄₂ P₉S₁₈ [M+Na]⁺: 7128.6417; valor encontrado: 7131. **IR(ATR) :** 3550, 2917, 2863, 2161, 1709, 1663, 1619, 1590, 1505, 1470, 1451, 1432, 1361, 1239, 1226, 1190, 1160, 1093, 1028, 940, 884, 823, 784, 716, 641. **³¹P{¹H}RMN (400 MHz, d₆-DMSO δ (ppm):** 1.23-1.70 (abs. compleja, H28, H26, H24, H27, H25a, H29b, 96H), 2.12-2.43 (abs. compleja, H23, H25b, 36H), 2.57-2.60 (abs. compleja, H20, H19, 48H), 3.15-3.19 (abs. compleja, H31, 12H), 3.17 (d, H11, J_{HP} = 16 Hz, 18H), 3.2-3.6 (banda ancha. H22, H29a, H32 (CH-OH₃₂), 48H señales solapadas con la señal del agua del d₆-DMSO), 3.84 (s, H34, 36H), 5.2 (d, H33, ³J_{HH}= 8 Hz, 12H), 6.5-7.1 (abs. compleja, H16, H17, H5, 60H), 7.36-7.52 (abs. compleja, H40, H38, H8, H6, 42H), 7.89 (d, H37, ³J_{HH}= 10 Hz, 12H), 7.91 (m, H43, 12H), 8.65 (d, H44, ³J_{HH}= 8 Hz, 12H). **¹³C-RMN (400 MHz, CD₃OD) δ (ppm):** 24 (CH₂, C26), 25.6 (CH, C27), 28.5 (CH₂, C28), 29.7 (CH₂, C23), 32.9 (CH₂, C22), 34.7 (CH₂, C11), 35.1 (CH₂, C19), 36.2 (CH₂, C20), 40 (CH, C24), 42.2 (CH, C29), 55.7(CH₃, C34), 57.7 (CH₂, C25), 60.9 (CH, C31), 71.3 (CH, C33), 102.8(CH, C40), 115.4 (2CH, C16), 119.4 (2CH, C5), 121 (CH, C43), 121.2 (CH, C38), 127.5 (CH, C37), 128.5 (C, C41), 129.62 (C, C18), 130(CH, C17), 131.5 (CH, C6), 134.7 (C, C7), 138 (C, C8), 144.3 (C, C36), 147.8(CH, C44), 148.9 (C, C42), 149.7 (C, C15), 156.48 (C, C4), 157.12 (C, C39).

[α]_{589.6nm}^{25°C} = + 4.1 (1 g/mL, DMSO)

4.1.3. Síntesis de 12-Gc₄

En un balón de 25 mL se añadieron 0.050 g ($2.24 \cdot 10^{-3}$ mmol) del dendrímero **Gc₄** junto con 0.1 g (96 eq., 0.22 mmol) del producto **10**, 0.15g (211 eq., 0.47 mmol) de Cs₂CO₃ y fueron disueltos en 3.5 mL de una mezcla de THF/ DMF 4:1. La reacción se dejó agitando a temperatura ambiente y bajo atmósfera inerte durante 2 días. Una vez la reacción ha finalizado se centrifugó la mezcla de reacción con tal de separar el crudo de las sales de cesio (CsCl y Cs₂CO₃). Se llevó a sequedad el crudo y se lavó con CHCl₃ (2x 10 mL), una vez seco se obtuvieron 0.13 g del producto **12-Gc₄** en forma de sólido ocre (Rendimiento: 89%).

C₃₄₀₈H₃₈₈₈N₃₇₅O₃₇₈P₉₃S₁₈₆ PM: 64893.008 g·mol⁻¹ IR(ATR) : 2913, 2217, 2155, 2001, 1968, 1711, 1663, 1618, 1589, , 1506, 1469, 1451, 1432, 1385, 1362, 1239, 1226, 1189, 1160, 1135, 1093, 1060, 1027, 1001, 917, 884, 854, 823, 780, 761, 716, 659, 642, 627. ³¹P{¹H}RMN (400 MHz, *d*₇-DMF, 368K) δ (ppm): 62.05 (s ancho, P₃₄, P₄₅), 62.39 (s, P₁₂), 62.77 (s, P₂₃). ¹H-RMN (400 MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 1.30-1.39 (abs. compleja, H61, H59, 384H) 1.60 (abs. compleja, H60, H57, 192H), 1.77 (abs. compleja, H62b, H58a, 192H), 2.30 (d, H58b, H56, ³J_{HH}= 16 Hz 288H), 2.51-2.52 (m, H153, H54, ³J_{HH}= 4 Hz, 384H), 2.74 (d, H62a, ³J_{HH}= 12 Hz, solapada con la señal de DMSO, 96H), 3.21(s ancho, H64, 96H), 3.4 (m, H28, H26, H24, H27, H25a, H29b, 96H), 3.35-3.40 (m, H11, H22, H33, H44(P-N-CH3), CH-OH66, H64, 462H), 3.98 (s, H67, 288H), 5.42 (s, H65, 96H), 6.7 (dd, ³J_{HH}=8 Hz, H49, 96H), 7 (dd, ³J_{HH}=8 Hz, H50, 96H), 7.18 (m, H38, H27, H16, H5, 180H), 7.36-4.41 (abs. compleja, H39, H28, H17, H6, H41, H30, H19, H8, 270H), 7.61 (s, H71, 96H), 7.64 (s, H73, 96H), 7.8 (s ancho, H76, 96H), 7.91 (d, H70, ³J_{HH}= 4 Hz, 96 H), 8.73 (d, H77, ³J_{HH}= 4 Hz, 96 H). ¹³C-RMN (250 MHz, *d*₆-DMSO) δ (ppm): 24.9 (CH₂, C59), 26.1 (CH, C60), 29 (CH₂, C61), 30.1 (CH₂, C56), 31.54 (s, C54) 33.3 (m, CH₃, C11, C22, C33), 33.95 (CH₂, C52), 35.3 (CH₂, C55), 35.7 (CH₂, C53), 36.6 (CH, C57), 42.6 (CH₂, C62), 56.3 (CH₃, C67), 58.2 (CH₂, C58), 61.4 (CH, C64), 71.85 (CH, C65), 103.4 (CH, C73), 115.9 (CH, C49), 120 (CH, C76), 121.5 (m, C5, C16, C27, C38), 121.75 (CH, C71), 128 (C, C74; CH, C6, C17, C28, C39), 130.15 (CH, C50), 130.6 (m, C7, C18, C29, C40), 131.4 (CH, C70), 132(CH, C51), 138,50 (m, CH, C8, C19, C30, C41), 144.78 (C, C69), 148.34 (C, C77), 149.35 (m, C, C4, C15, C26, C37), 150.33 (d, ²J_{CP}= 10Hz, C75), 156.6 (C, C72), 157.6 (d, ²J_{CP}= 10Hz, C48).

[α]_{589.6nm}^{25°C} = + 28.5 (1 g/mL, DMSO)

5. Resumen y conclusiones

Como resultado de este corto trabajo experimental se han podido obtener los resultados que se comentarán a continuación a modo de resumen y conclusiones:

1.- Se ha sintetizado un dendrímero fosforado de tipo Caminade-Majoral de hasta la segunda generación a través de una síntesis divergente ya descrita en la literatura con buenos rendimientos y pureza.

2.- Se ha preparado un catalizador derivado de quinina por el anclaje de un grupo tiol al sistema vinílico de su estructura, con buenos rendimientos.

3.- Se han sintetizado dos dendrímeros fosforados de primera y cuarta generación con 12 y 96 grupos quinina en su estructura. Se han caracterizado por técnicas de RMN, y en el caso del dendrímero de menor generación, también por espectrometría de alta resolución.

4.- Se ha escogido la reacción entre el 2-oxociclopentanocarboxilato de *terc*-butilo con 1,4-naftoquinona para probar la actividad de los diferentes organocatalizadores preparados, y se han estudiado los excesos enantioméricos utilizando la técnica del HPLC, obteniéndose los resultados siguientes:

4.1.- El compuesto **10** derivado de quinina, ha resultado ser un excelente catalizador enantioespecífico homogéneo para esta reacción, observándose únicamente la formación de un único enantiómero.

4.2.- Los dendrímeros de primera y cuarta generación han resultado activos como organocatalizadores, mostrando *ee* ligeramente inferiores a los descritos para la quinina libre (80.7 % versus 77% respectivamente). Hay que remarcar que la quinina actúa en fase homogénea, mientras que los dendrímeros lo hacen en heterofase. Estos catalizadores pueden ser recuperados fácilmente por filtración y quedan pendientes los ensayos de su reutilización. No parece observarse un efecto dendrímero positivo en la catálisis al aumentar la generación.

6. Anexos

6.1. Materiales y métodos generales

En la síntesis de dendrímeros fosforados se ha requerido el uso de atmósfera inerte (N₂), trabajando con técnicas estándar de Schlenk, así como filtraciones con cánula. Algunos de los compuestos sintetizados pueden descomponer por el calor, de forma que todas las reacciones se han llevado a temperatura ambiente o con baños de hielo.

Reactivos comerciales

Los reactivos empleados que fueron suministrados comercialmente y usados sin purificación previa fueron: hexaclorociclotrifosfaceno, *p*-hidroxibenzaldehído, Cs₂CO₃, *N*-metilhidrazina, triclorotiofosfina, 4-(2-hidroxietil)fenol, piridina, cloruro de *p*-toluensulfonilo, tiourea, quinina, 1-indanona, anhídrido acético, ^tBuOH y la 1,4-naftoquinona.

Disolventes

Los disolventes empleados fueron anhidrizados antes de utilizarse, siempre bajo atmósfera de N₂, siendo previamente presecados sobre el desecante correspondiente; para su anhidrización se siguió la metodología descrita en la literatura⁴⁶. También se usaron disolventes sin purificar como el tolueno.

Técnicas de seguimiento y purificación

La cromatografía de capa fina (TLC) se ha realizado en cromatofolios SCHARLAU Alugram Sil G/UV254 de 0.25 mm de espesor.

La cromatografía en columna a presión se ha hecho utilizando gel de sílice FLUKA con un tamaño de poro de 60 Å y unos 220-400 mesh de tamaño de partícula.

6.2. Métodos espectroscópicos y de caracterización

Espectrometría de masas.

Los espectros de masas se realizaron mediante la técnica *Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization Time-Of-Flight* (MALDI-TOF), y han sido realizados por el Dr. Jesús Orduna (CSIC-Universidad de Zaragoza) en un espectrofotómetro de masas Bruker modelo BIFLEX (Bruker-Franzen Analytik) con Modus Reflection. La ionización se ha realizado a través de una fuente láser de nitrógeno (337 nm) con un

⁴⁶ Vogel's; *Textbook of Practical Organic Chemistry* Ed. Longman Scientific & Technical. UK, 1989.

voltaje de 20 kV, con un tiempo de extracción de iones según la masa a determinar y con las siguientes matrices: trifluoroacetato de sodio y ditranol.

Espectros de infrarrojo.

Se han registrado en un espectrofotómetro de infrarrojos Bruker Tensor 27 que incorpora un ATR (*Attenuated Total Reflectance*) Golden Gate y con punta de diamante. En las descripciones experimentales de los compuestos se indicarán las bandas más representativas.

Espectros de RMN.

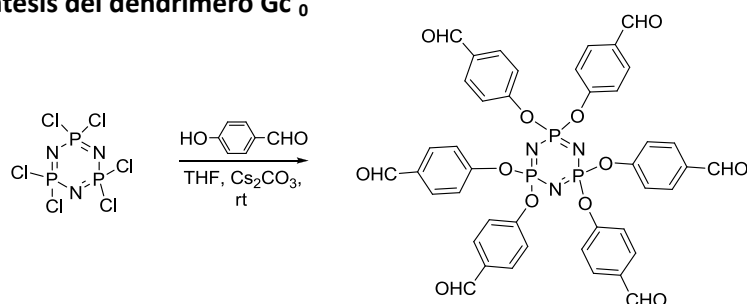
Los espectros de resonancia magnética nuclear se han realizado en el *Servei de Ressonància Magnètica Nuclear de la Universitat Autònoma de Barcelona*. Para los estudios correspondientes se ha utilizado un equipo Bruker modelo DPX-250 (250 MHz para ^1H -NMR, 101.3 MHz para ^{31}P -NMR y 62.9 MHz para ^{13}C -NMR). En la descripción de las señales de los espectros se han utilizado las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, doblete; dd, doblete de dobletes; t, triplete y m, multiplete. Los datos se dan en ppm (escala δ). Los disolventes deuterados utilizados han sido CDCl_3 , CD_3OD , d_6 -DMSO y d_7 -DMF, según la reacción.

Los puntos de fusión fueron determinados en un Block Kofler de la marca Reichert y no se han corregidos.

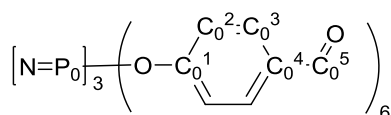
El poder rotatorio se midió en un polarímetro Propol Automatisches Dr. Kermchen a 20 ± 2 °C.

6.3. Descripción experimental adicional.

6.3.1 Síntesis del dendrímero Gc'₀



En un schlenk de 250 mL provisto de agitación magnética y atmósfera inerte se pesaron 2.02 g (5.81 mmol) del *core* N₃P₃Cl₆. En el mismo schlenk se añadieron 4.47 g (6.5 eq., 36.6 mmol) de *p*-hidroxibenzaldehído disueltos en 80 mL de THF anhidro y 23.27 g (14 eq. 71.4 mmol) de Cs₂CO₃ de. Tras dejar la mezcla reaccionar bajo agitación toda la noche, se filtraron las sales de cesio con cánula y se evaporó el disolvente. El residuo se disolvió en 10 mL de THF y se precipitó con pentano en exceso. Tras filtrar el sólido y eliminar el disolvente, el proceso se repitió 3 veces más. Finalmente se obtuvo 4 g del dendrímero Gc'₀ como un sólido blanco (Rendimiento: 80%).



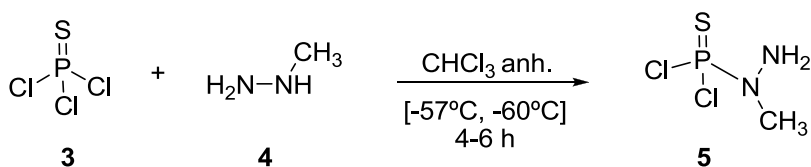
C₄₂H₃₀N₃O₁₂P₃, PM: 665.6 g·mol⁻¹

³¹P {¹H} RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.07 (s, P₀)

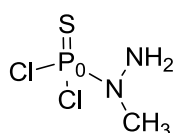
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 7.12 (d, C₀²H, ³J_{HH} = 12 Hz, 12H), 7.75 (d, C₀³H, ³J_{HH} = 12 Hz, 12H), 9.89 (s, C₀⁵H, 6H).

¹³C-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 121.13 (s, C₀²), 131.32 (s, C₀³), 133.71 (s, C₀⁴), 154.43 (s, C₀¹), 190.30 (s, C₀⁵).

6.3.2. Síntesis de Dicloro-1-metilhidrazinotiofosfina, 5



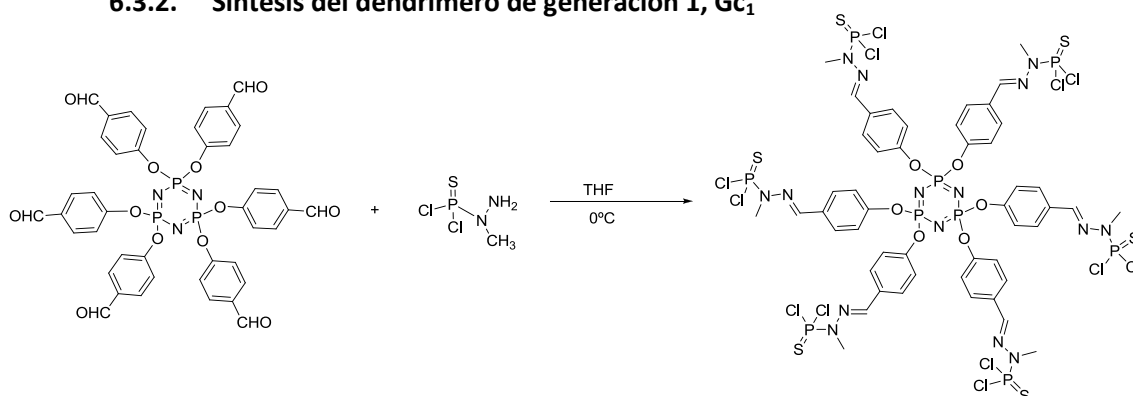
Se añadió 1 mL de PSCl_3 (9.6 mmol) en un balón de 3 bocas provisto con agitación magnética y atmósfera inerte, y se adicionó 25 mL de CHCl_3 anhidro. La mezcla fue enfriada hasta $-60\text{ }^\circ\text{C}$ con un baño de acetona y un aparato refrigerante (Haake). A continuación con un embudo de adición compensada se adicionó gota a gota 1 mL (19.2 mmol) de *N*-metilhidrazina disuelta en 15 mL de CHCl_3 anhidro. Tras una adición lenta de 5 horas, la mezcla de reacción se dejó llegar a temperatura ambiente lentamente, permaneciendo bajo agitación durante toda la noche. Las sales formadas fueron eliminadas por filtración siendo la disolución final almacenada en el congelador. (Rendimiento: Cuantitativo). La concentración final de dicha solución es de 0.21 M y será utilizada directamente en etapas posteriores de la síntesis de los dendrímeros.



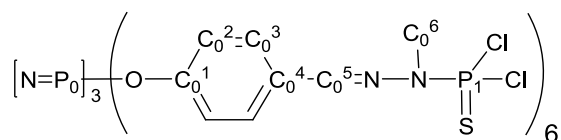
$\text{C}_1\text{H}_5\text{Cl}_2\text{N}_2\text{P}_1\text{S}_1$, PM: $177.93\text{ g}\cdot\text{mol}^{-1}$

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ -RMN (250 MHz, capilar de C_6D_6) δ (ppm): 68.4 (s, P_0), 30.1 (s, PSCl_3).

6.3.2. Síntesis del dendrímero de generación 1, Gc_1



Se pesaron 0.60 g (0.9 mmol) del dendrímero Gc_0 , en un balón de 250 mL y se disolvieron en 35 mL de THF totalmente anhidro, posteriormente y bajo agitación, se enfrió la disolución a 0°C con un baño de hielo y sal. Seguidamente se adicionaron 21 mL (6 eq., 0.21 M, 5.4 mmol) del compuesto **5** y se dejó la mezcla agitando toda la noche. Tras ese tiempo se evaporó el disolvente, y el residuo nuevamente se disolvió en la mínima cantidad de THF y se precipitó con un exceso de pentano. Este paso se repitió en dos veces más. Se obtuvieron 0.8 g de un sólido amarillento (rendimiento: 56 %)



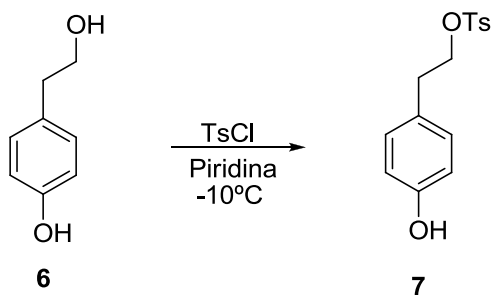
$C_{48}H_{48}N_{15}O_6P_9Cl_{12}$, PM: 1827.6 g·mol⁻¹

³¹P{¹H}-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 8.15 (s, P₀), 62.35 (s, P₁).

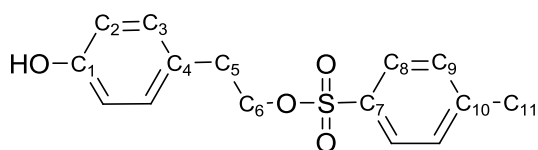
¹H-RMN (400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.5 (d, C₀⁶H, ³J_{HP}= 16 Hz, 18H), 7.05 (d, C₀²H, ³J_{HH}= 10 Hz, 12H), 7.60 (d, C₀³H, ³J_{HH}= 10 Hz, 12H), 7.64 (s, C₀⁵H, 6H).

¹³C-RMN(400 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 32.48 (s, C₀⁶, d, ³J_{CP}= 13 Hz), 121.7 (s, C₀²), 129.03 (s, C₀³), 131.7 (s, C₀⁴), 140.81 (d, ³J_{CP}= 19 Hz, C₀⁵), 15.11 (s, C₀¹).

4.1. Síntesis del 1-(*p*-tolilsulfonyl)2-(4-hidroxifenil)etano, 7 ⁴⁰



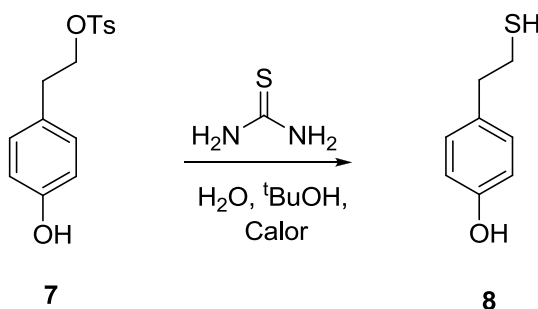
En un balón de 250 mL se pusieron 10.90 g (52.98 mmol) de cloruro de *p*-toluensulfonyl disueltos en 10 mL de piridina, y sobre la disolución se adicionó una disolución de 10 mL de piridina conteniendo 6.90 g (50 mmol) de 4-(2-hidroxietilfenol) gota a gota a una temperatura de -10°C. Se dejó agitar la mezcla durante 2h a 0°C y después se dejó en la nevera durante 14 horas. Al día siguiente se añadieron 125 g de hielo y se agitó la mezcla durante 1 hora. A continuación se extrajo con Et₂O (3x100 mL) y los extractos orgánicos fueron extraídos con HCl 1N (2 x 50 mL) y con H₂O destilada (2 x 50 mL). Finalmente los extractos orgánicos fueron secados con Na₂SO₄ anhidro, se filtraron las sales y el filtrado fue evaporado a sequedad obteniendo 14.10 g de un aceite marrón (Rendimiento: 97 %). El compuesto está suficientemente puro como para poder utilizarlo en la reacción siguiente.



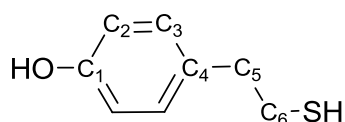
$C_{15}H_{16}O_4S$ PM: 292.08 $g \cdot mol^{-1}$

1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 2.45 (s, C_{11} , 3H), 2.88 (t, C_5 , $^3J_{HH} = 4.5$ Hz, 2H), 4.17 (t, C_6 , $^3J_{HH} = 4.5$ Hz, 2H), 6.74 (d, C_2 , $^3J'_{HH} = 5$ Hz, 2H), 6.97 (d, C_3 , $^3J'_{HH} = 5$ Hz, 2H), 7.33 (d, C_9 , $^3J''_{HH} = 5$ Hz, 2H), 7.7 (d, C_8 , $^3J''_{HH} = 5$ Hz, 2H), 8.64 (s, Ph-OH, 1H).

4.2. Síntesis de 1-mercapto-2-(4-hidroxifenil)etano, **8**⁴⁰



En un balón de 250 mL provisto con agitación magnética se adicionaron 14.10 g (48.3 mmol) del producto **7** y se añadieron 3.76 g (49.5 mmol) de tiourea, 2 mL de H_2O destilada y 25 mL de $tBuOH$. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo en atmósfera de nitrógeno durante 3 horas. A continuación se añadieron 2.75 g de NaOH en 20 mL de agua destilada y se siguió el reflujo durante 2.5 h más. Después se ajustó el pH con HCl 1M hasta pH neutro y la disolución resultante se extrajo con CH_2Cl_2 (4 x 100 mL) y los extractos orgánicos fueron lavados con agua destilada (2 x 50 mL), secados con Na_2SO_4 , y una vez filtradas las sales, se evaporó el filtrado a sequedad obteniendo 5.95 g del producto. Para purificarlo se realizó una microdestilación a vacío en un horno de bolas, y el producto destiló a $155^\circ C$ a una presión de $7.6 \cdot 10^{-2}$ mbar, obteniendo 4.4 g de un aceite incoloro (Rendimiento: 60 %).

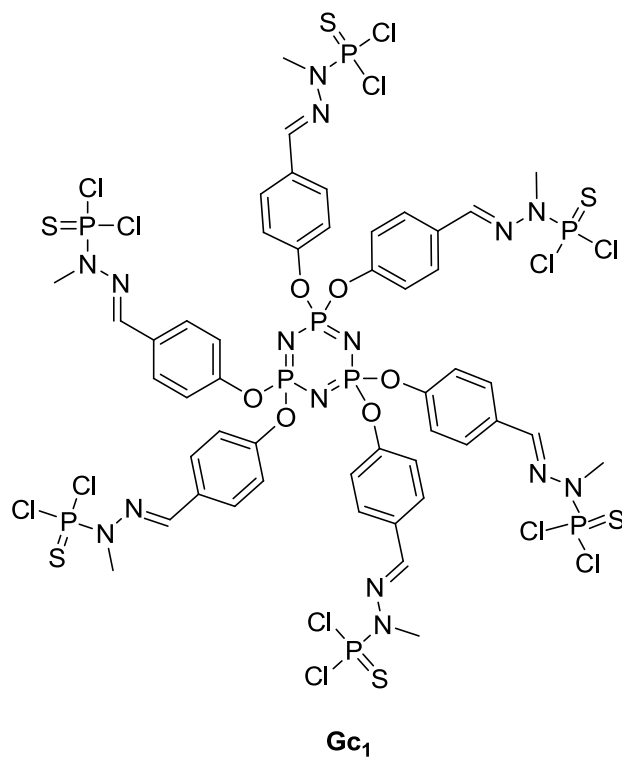
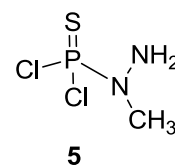
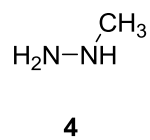
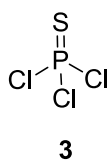
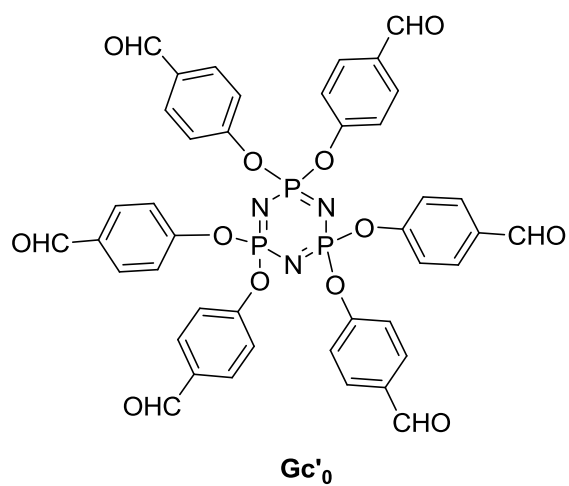
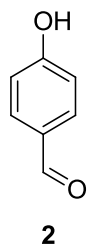
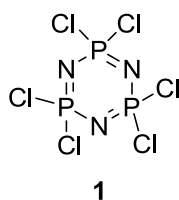


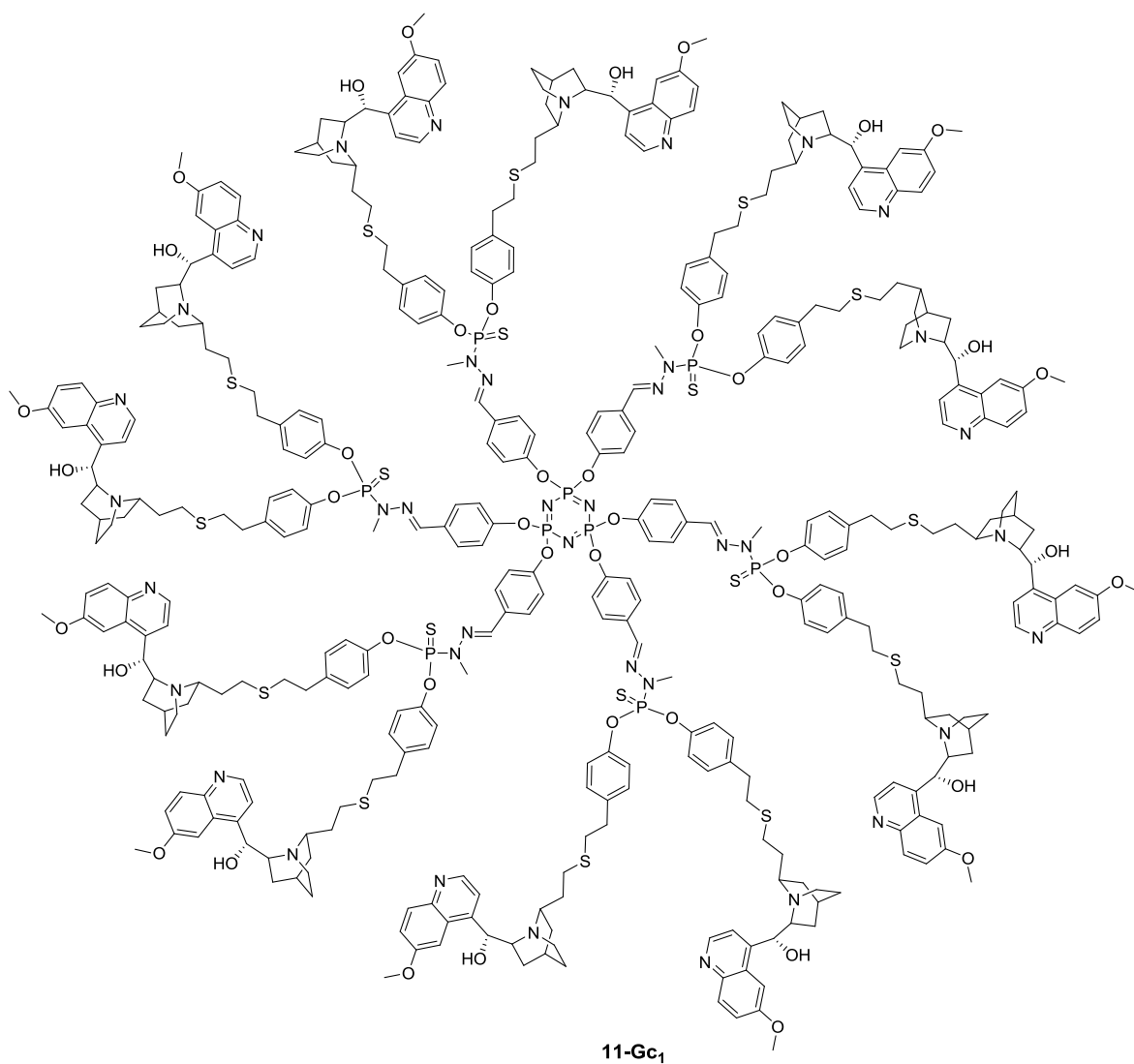
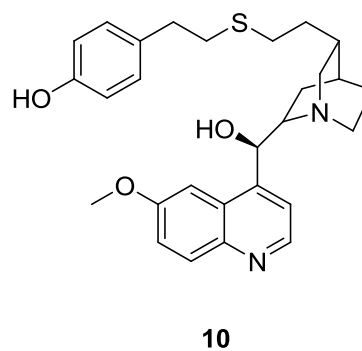
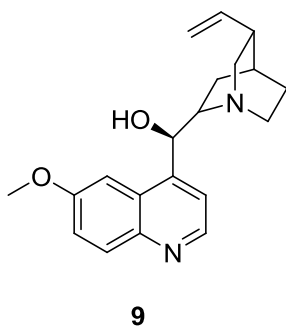
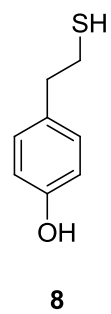
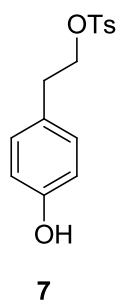
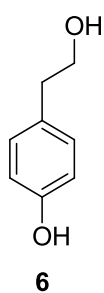
$C_8H_{10}OS$ PM: 154.05 $g \cdot mol^{-1}$

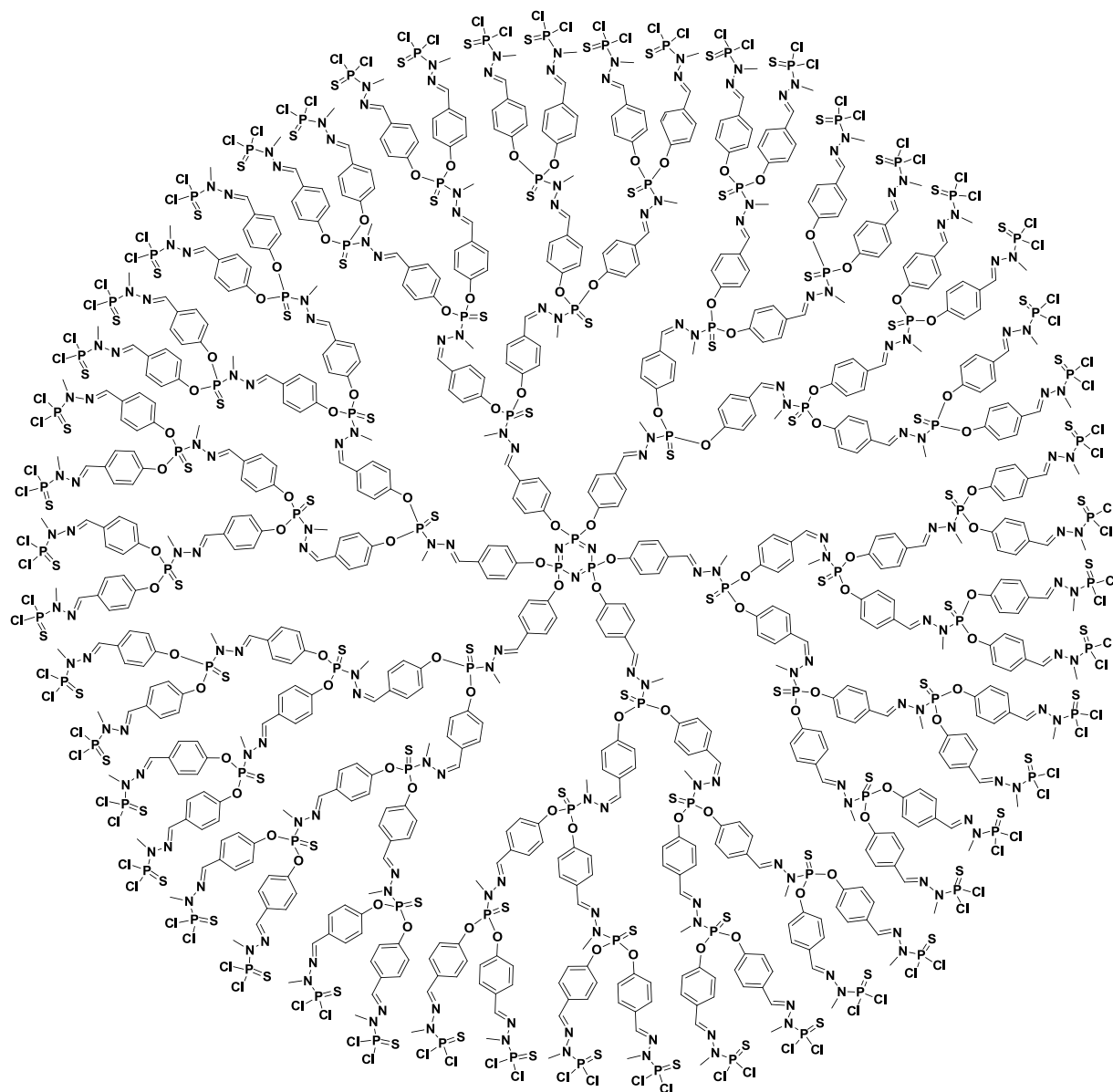
1H -RMN (250 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 1.40 (t, SH, $^3J_{HH} = 12$ Hz, 1H), 2.79 (td, C_5H , $^3J_{HH} = 12$ Hz, $^3J'_{HH} = 4$ Hz, 2H), 2.85 (td, C_6 , $^3J_{HH} = 12$ Hz, $^3J'_{HH} = 4$ Hz, 2H), 4.69 (s, OH, 1H), 6.81 (d, C_2 , $^3J_{HH} = 8$ Hz, 2H), 7.07 (d, C_3 , $^3J_{HH} = 8$ Hz, 2H).

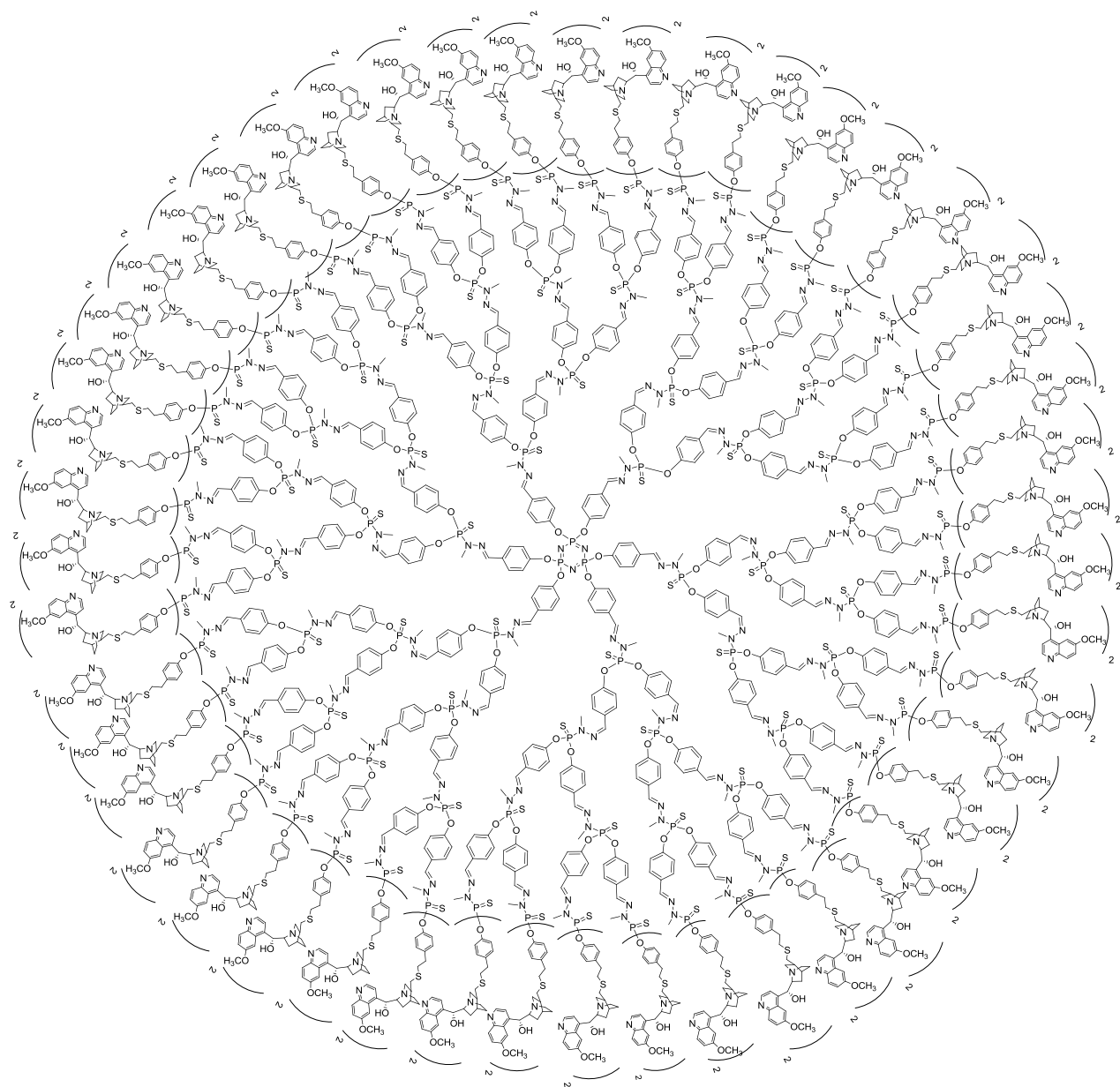
^{13}C -RMN (400 MHz, $CDCl_3$) δ (ppm): 26.28 (s, C_5), 39.21 (s, C_6), 115.36 (s, C_2), 129.81 (s, C_3), 132 (s, C_4), 154.06 (s, C_1).

6.4. Reactivos y productos

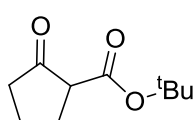




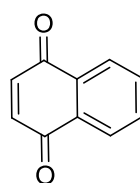
Gc₄



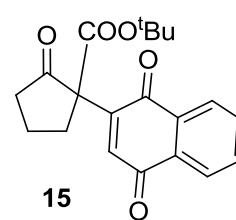
12-Gc₄



13



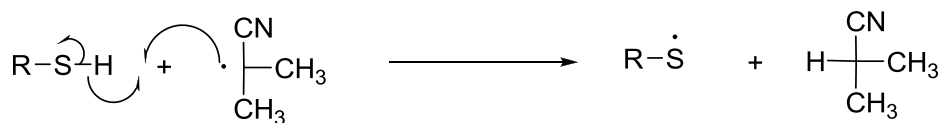
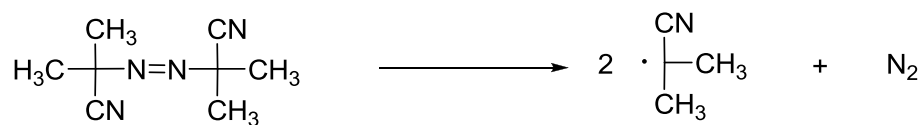
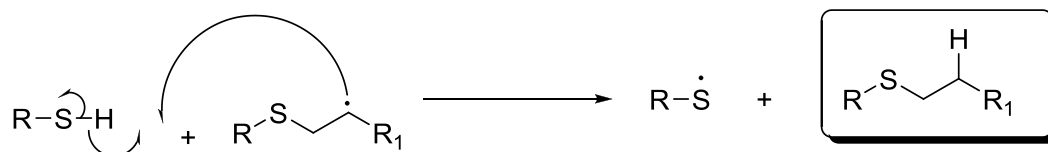
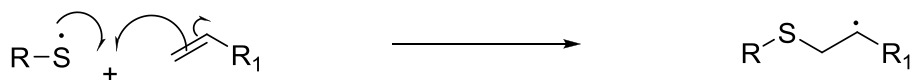
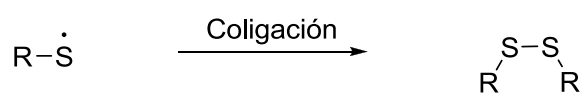
14



15

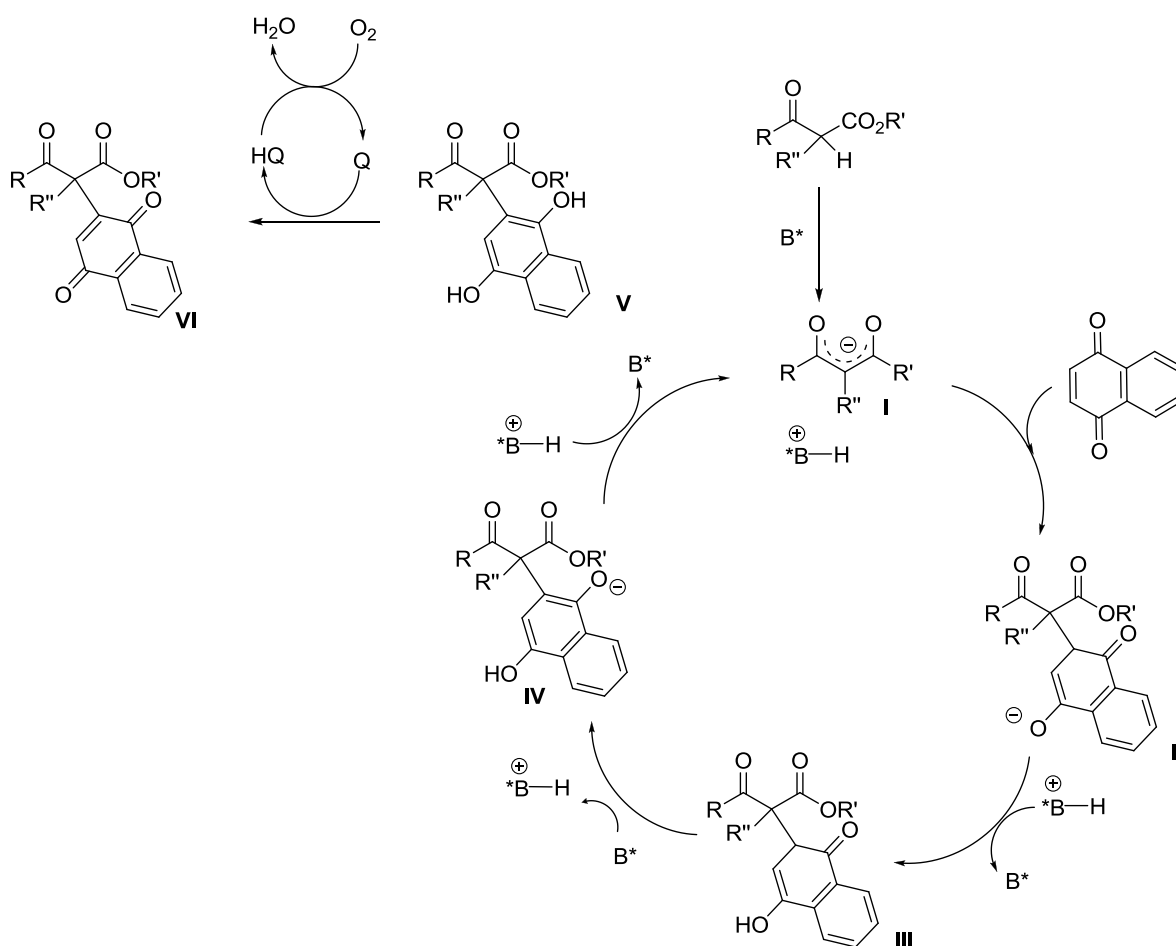
6.5. Mecanismos y esquemas

6.5.1. Reacción radicalaria entre tioles y olefinas

Iniciación:Propagación:Terminación:**Esquema 1A.** Mecanismo radicalario de la reacción entre tioles y olefinas.⁴⁴

6.5.2. Mecanismo de las α -arilaciones de β -cetoésteres.

El mecanismo que se ha propuesto para esta reacción se representa en el esquema 1B. El primer paso consiste en la formación del par iónico quiral **I** entre el organocatalizador y el enolato de β -cetoéster. El siguiente paso es una adición enantioselectiva del enolato a la 1,4-naftoquinona, formándose el correspondiente sistema enolato-quinona quiral **II**, cuya protonación conduce al intermedio **III**. La abstracción del protón en la posición previamente alquilada de la quinona da el compuesto **IV**, que lleva a la hidroquinona **V** nuevamente por protonación. La quinona **VI** se forma por oxidación.



Esquema 1B. Propuesta mecanística para la reacción asimétrica organocatalizada de β -cetoésteres con quinonas que conduce a la formación β -cetoésteres derivados de quinonas (Q) e hidroquinonas (HQ). B: Base.

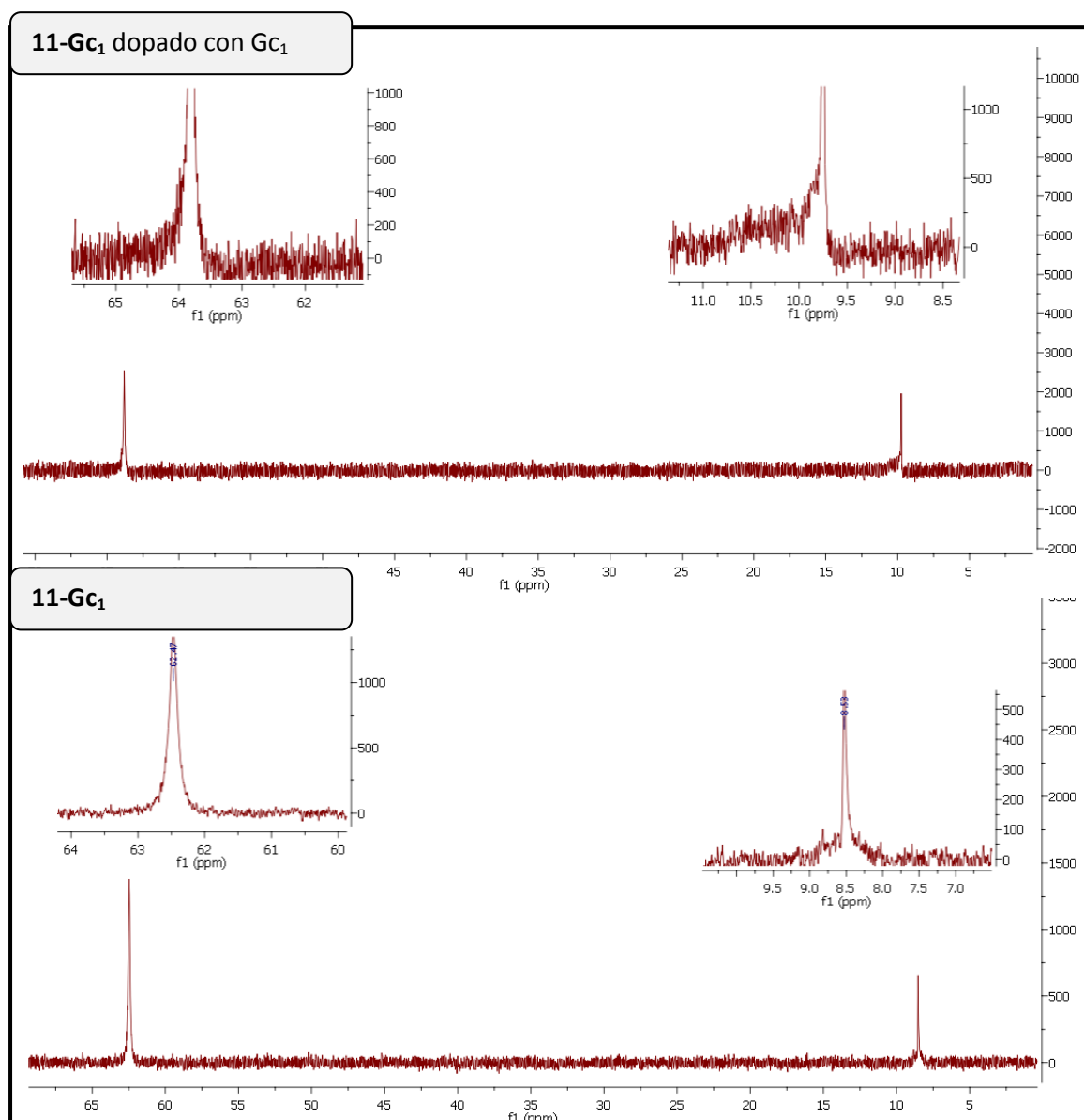
6.5.3. Dopaje del dendrímero 11-Gc₁ con Gc₁

Figura 9. Espectro de ^{31}P -RMN (250 MHz) correspondiente al 11-Gc₁ dopado con Gc₁.

6.5.4. Cromatogramas del producto 15 obtenido empleando diversos organocatalizadores.

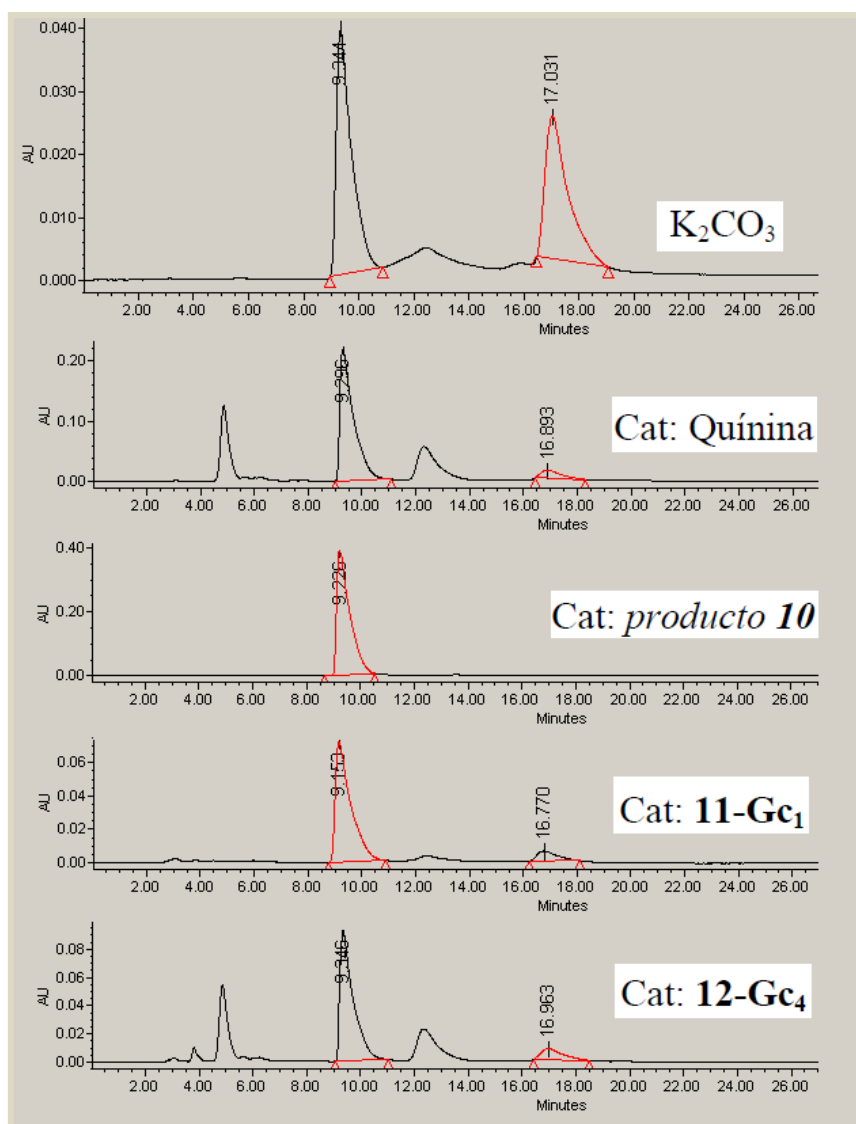
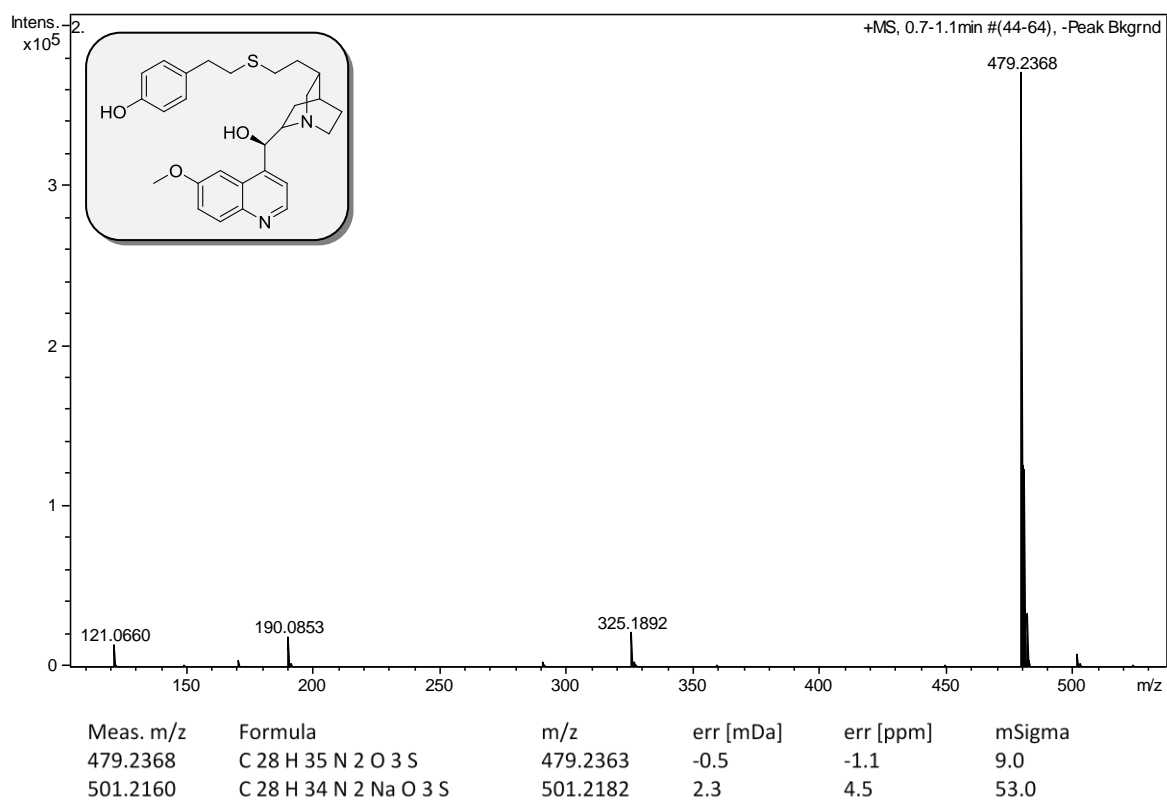


Figura 10. Comparación de los cromatogramas obtenidos para la reacción de 2-oxociclopentanocarboxilato de terc-butilo, **13**, con 1,4-naftoquinona, **14**, empleando diversos organocatalizadores.

6.5. Colección de espectros

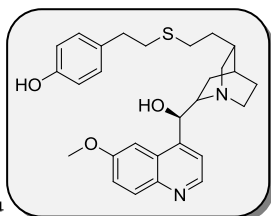
HR MALDI-TOF MS



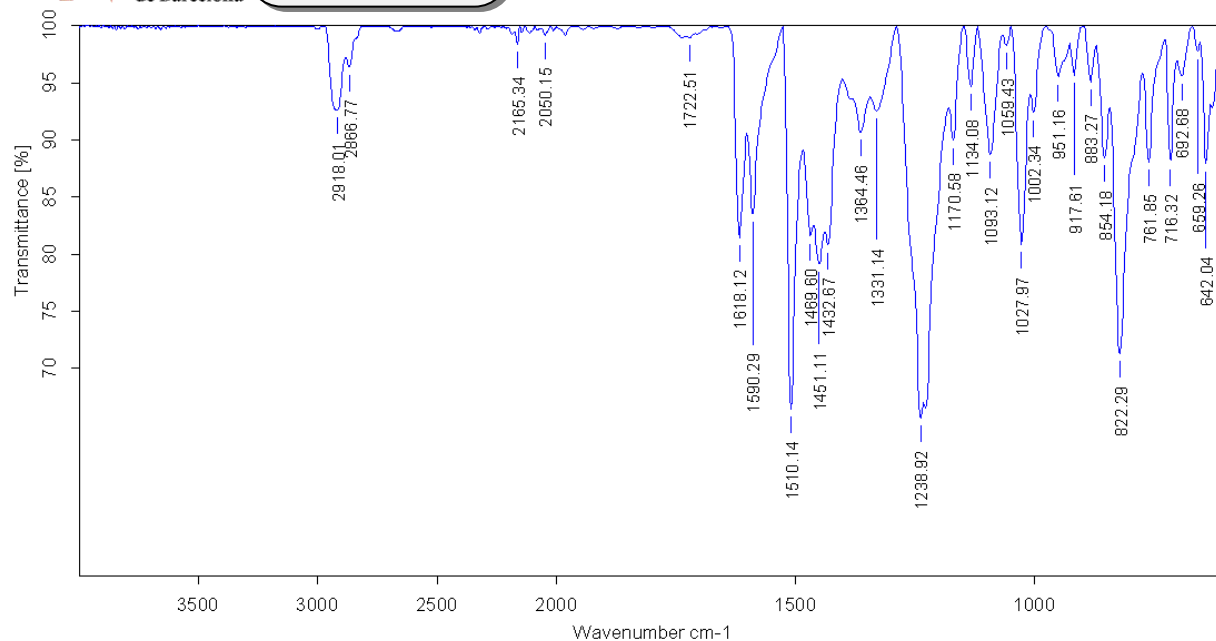
Espectro IR



Universitat
Autònoma
de Barcelona



Servei d'Anàlisi Química



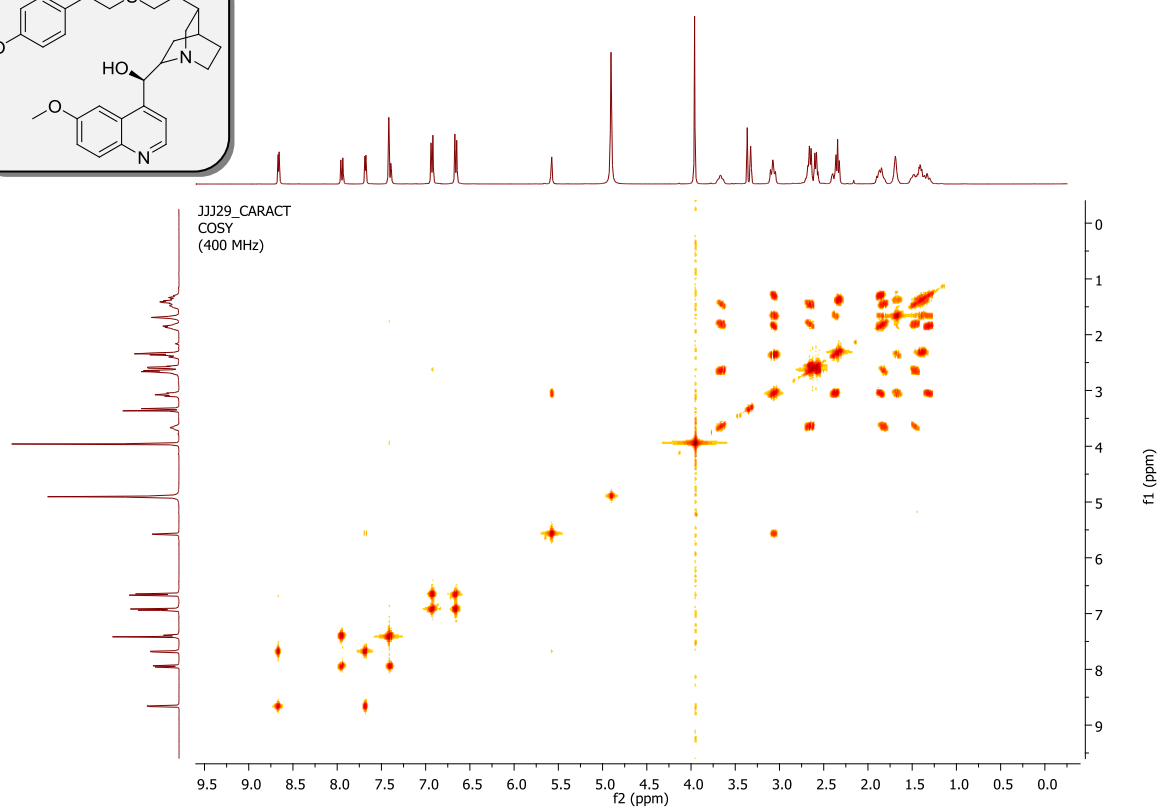
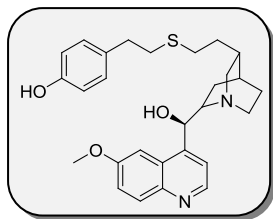
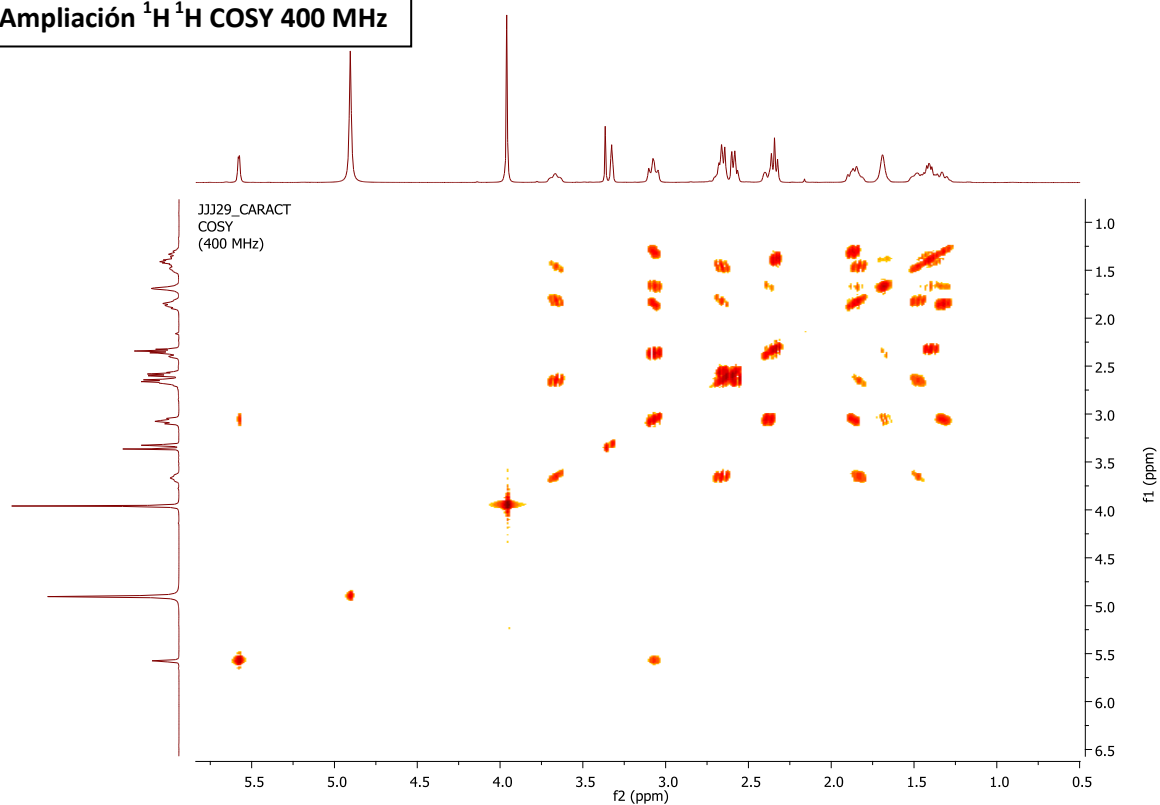
¹H NMR spectrum of compound 10 in CDCl₃.

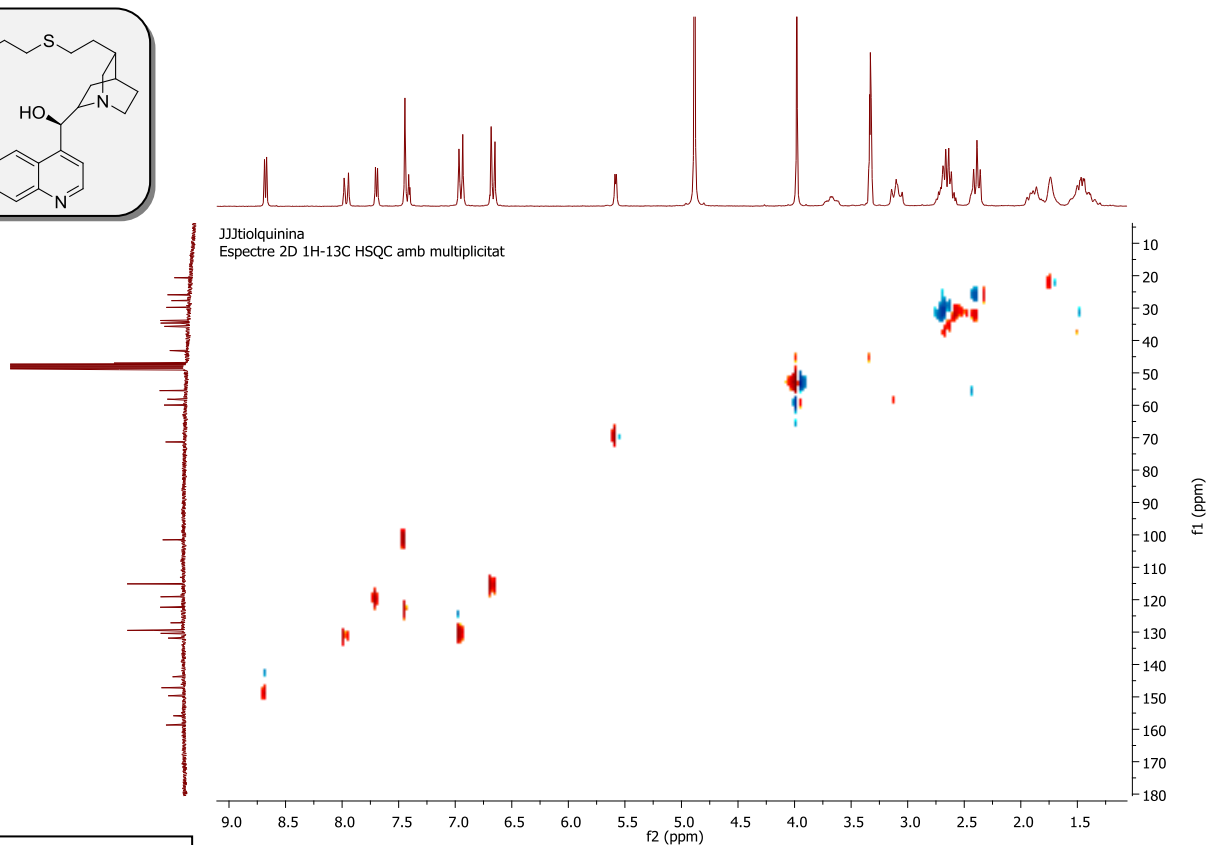
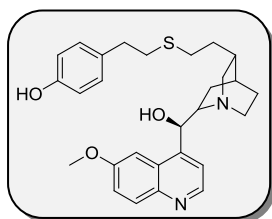
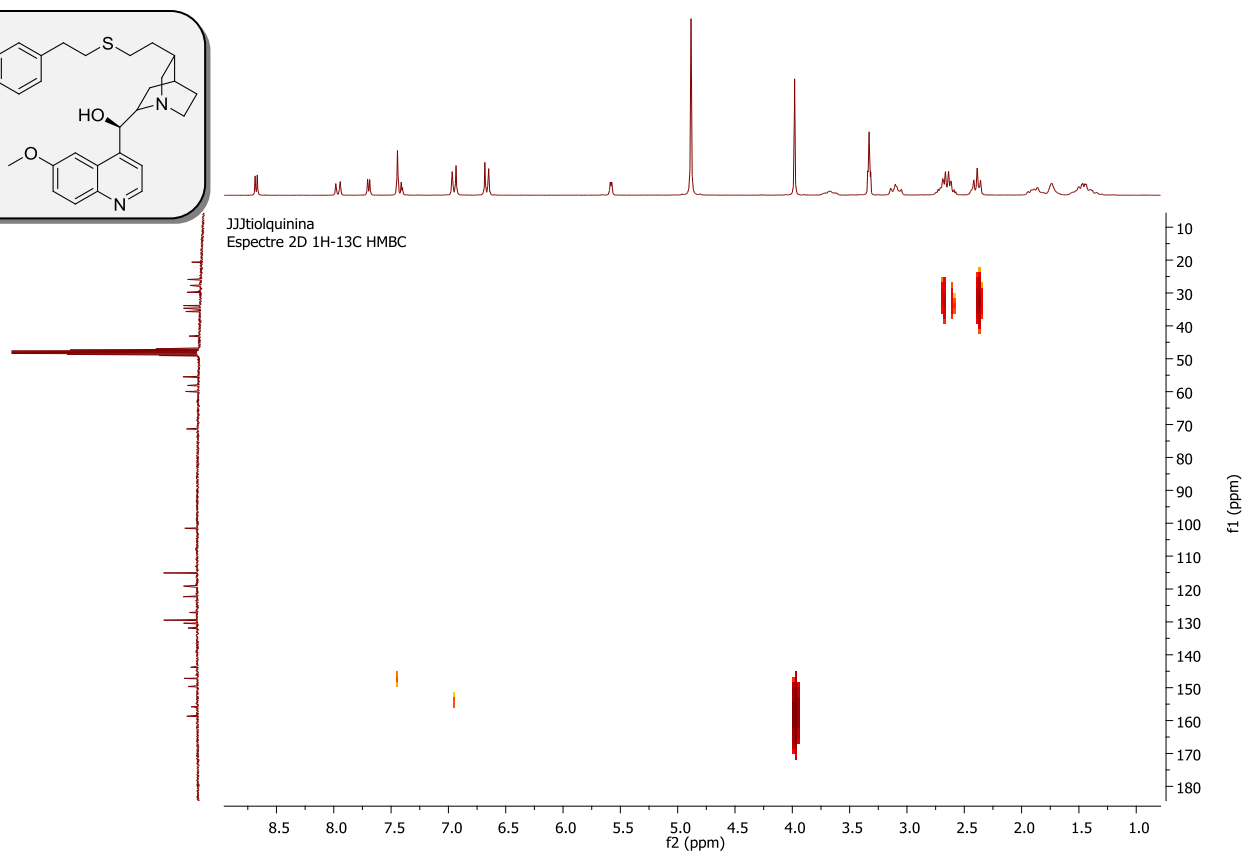
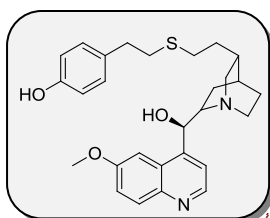
Chemical structure of compound 10: 1-methoxy-6-((S)-1-((4-hydroxybenzyl)thio)pyrrolidin-2-yl)-7-nitroquinoline.

Peak list (ppm): 8.67, 8.66, 7.96, 7.94, 7.69, 7.68, 7.42, 7.39, 7.39, 6.94, 6.92, 6.67, 6.65, 5.58, 5.57, 4.90, 3.96, 3.67, 3.66, 3.65, 3.33, 3.32, 3.10, 3.08, 3.05, 2.66, 2.64, 2.60, 2.58, 2.36, 2.36, 1.87, 1.85, 1.69, 1.46, 1.44, 1.42, 1.41, 1.39, 1.36, 1.33, 1.33.

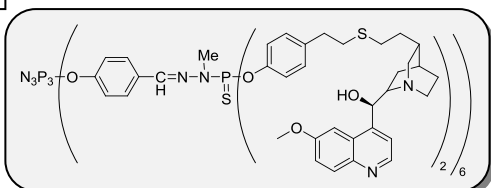
Integration values: 1.00, 1.03, 1.07, 2.17, 2.07, 2.07, 1.04, 5.25, 3.28, 1.05, 2.12, 2.16, 5.42, 3.17, 2.15, 2.10, 4.45.

Chemical structure of compound 10 is shown in the top left. The ^1H NMR spectrum (CDCl₃) shows peaks at the following chemical shifts (ppm): 157.40, 154.54, 148.35, 145.88, 145.82, 142.46, 130.53, 128.14, 127.23, 125.80, 121.11, 117.77, 113.90, 100.16, 77.35, 76.99, 76.65, 69.90, 58.60, 56.87, 54.27, 47.53, 47.25, 47.06, 46.82, 46.58, 46.35, 46.11, 41.91, 34.37, 33.54, 32.62, 28.57, 26.40, 24.60, and 19.11.

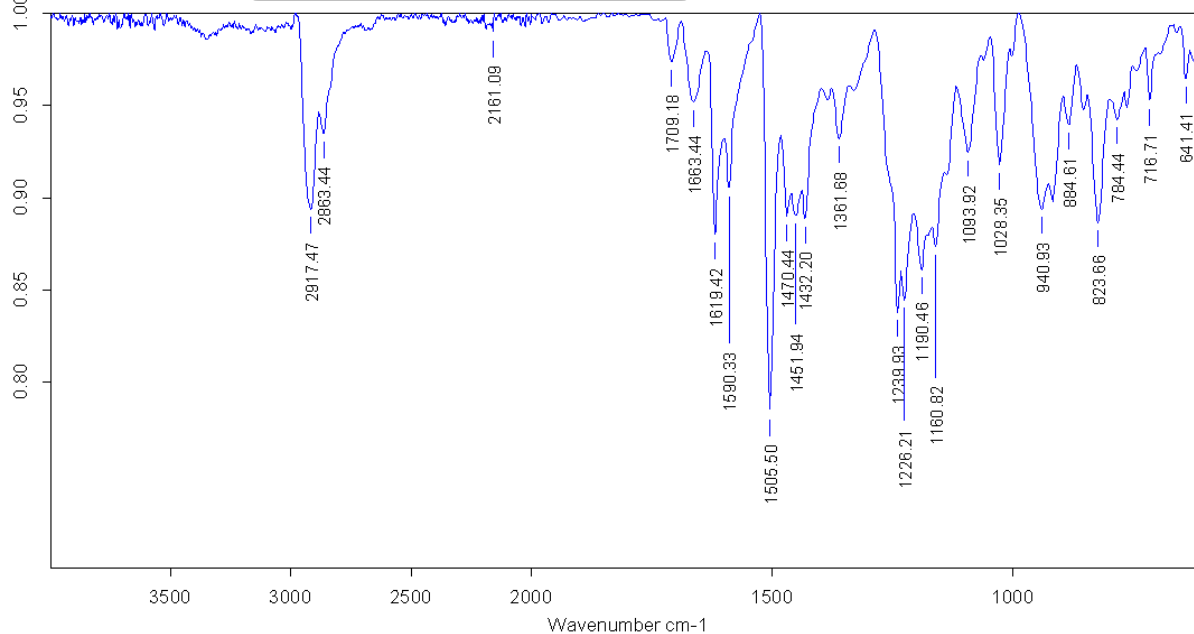
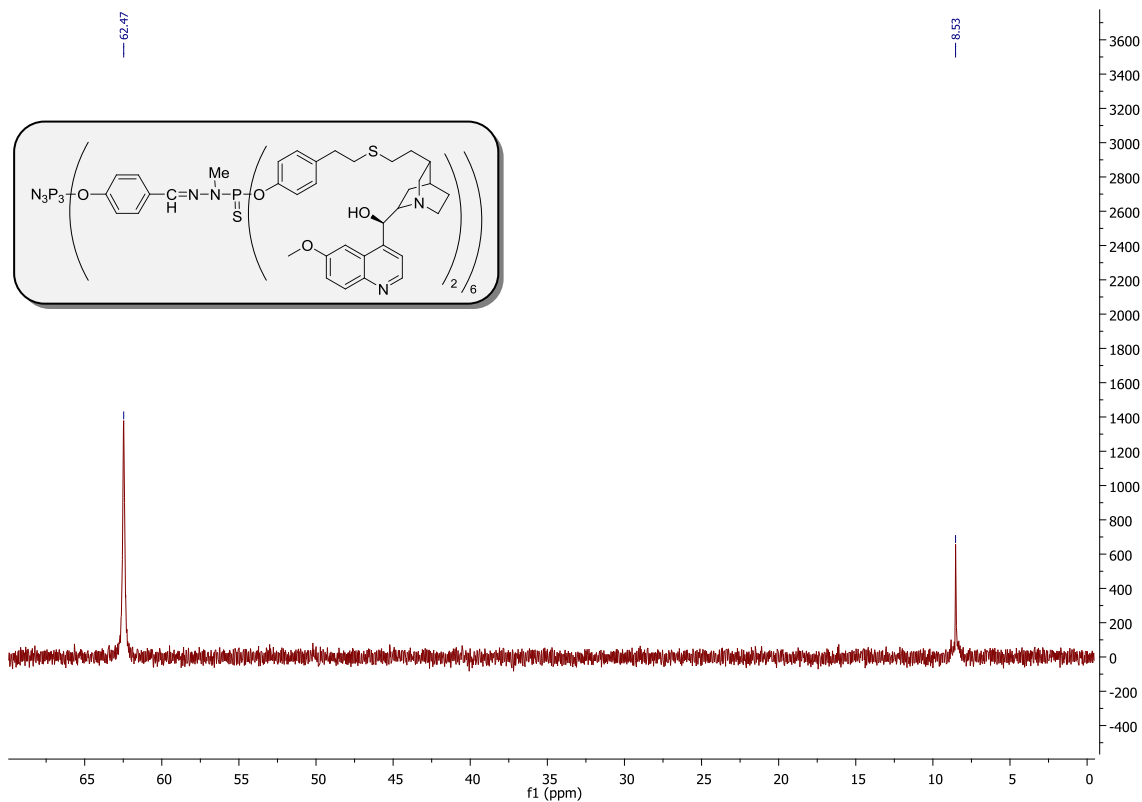
^1H ^1H COSY 400 MHzAmpliación ^1H ^1H COSY 400 MHz

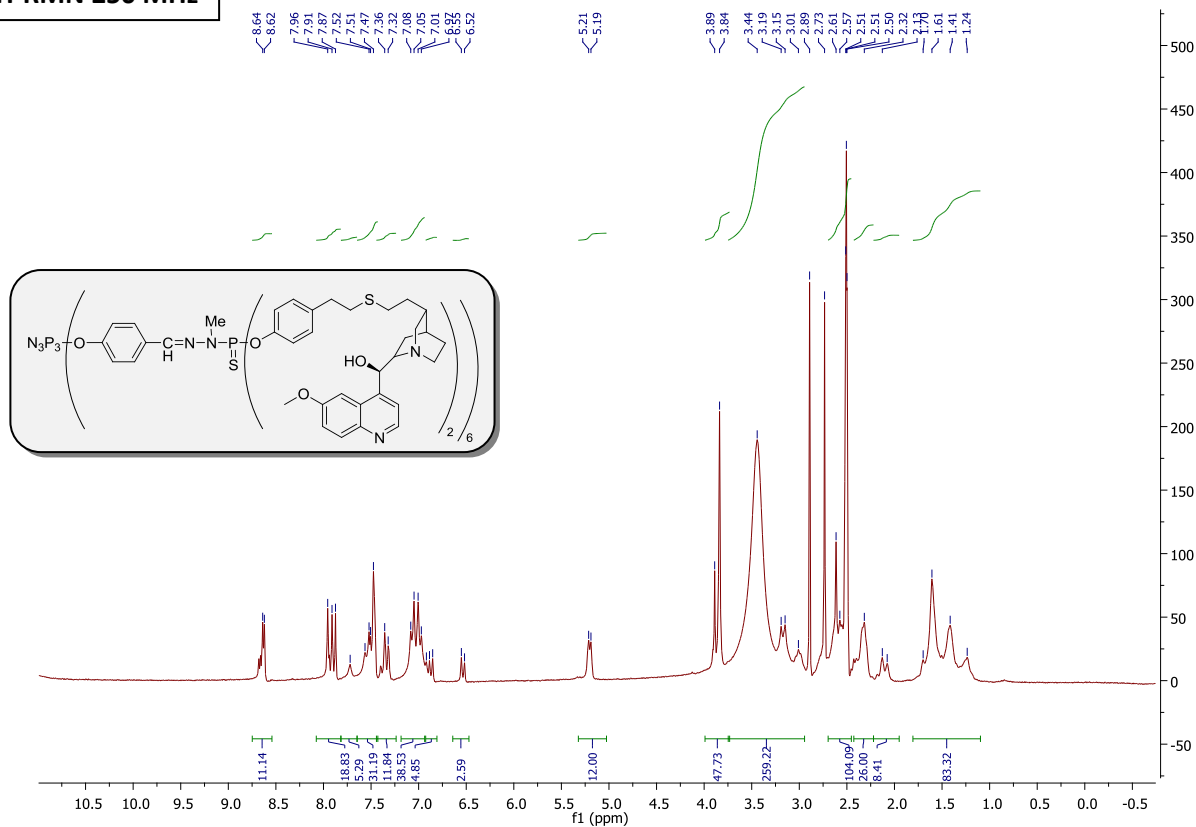
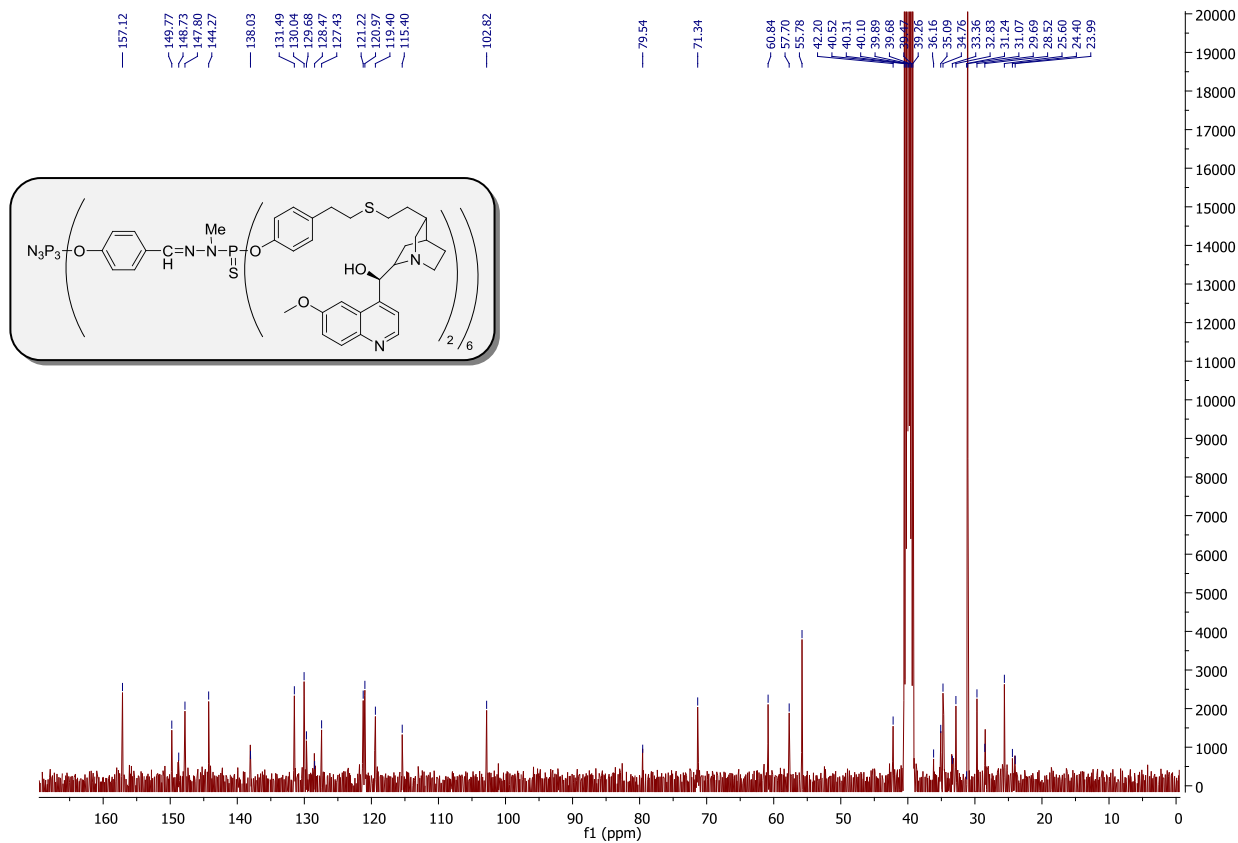
^1H ^{13}C HSQC 250 MHz ^1H ^{13}C HMBC 250 MHz

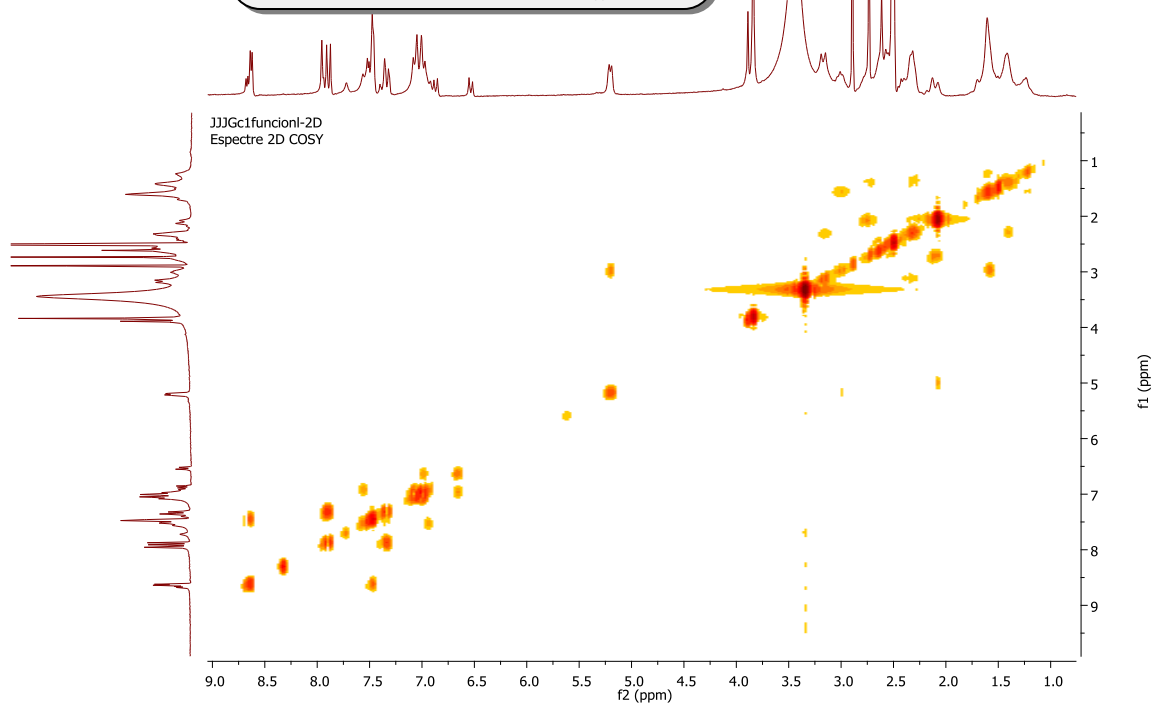
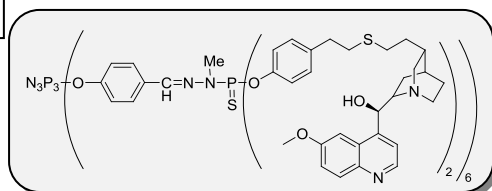
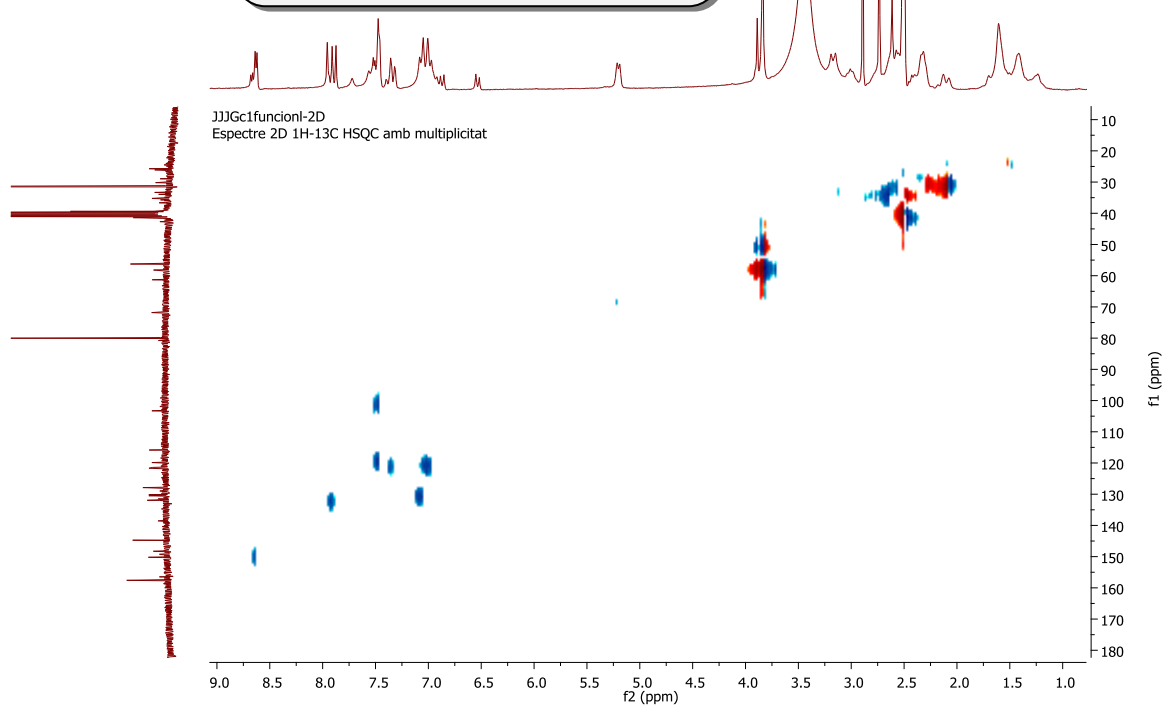
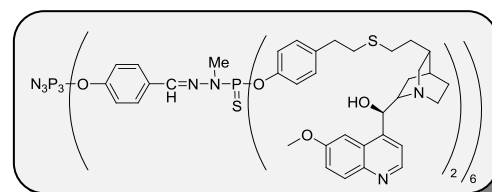
Mass spectrum showing intensity [a.u.] versus m/z . The base peak is at m/z 7154. Other labeled peaks are at m/z 6130, 6717, and 6825. The inset shows the chemical structure of the polymer repeat unit, which is a phosphazene-terminated polymer with a complex side chain containing a thioether, a bicyclic amine, and a quinoline derivative.

Espectro IRUniversitat
Autònoma
de Barcelona

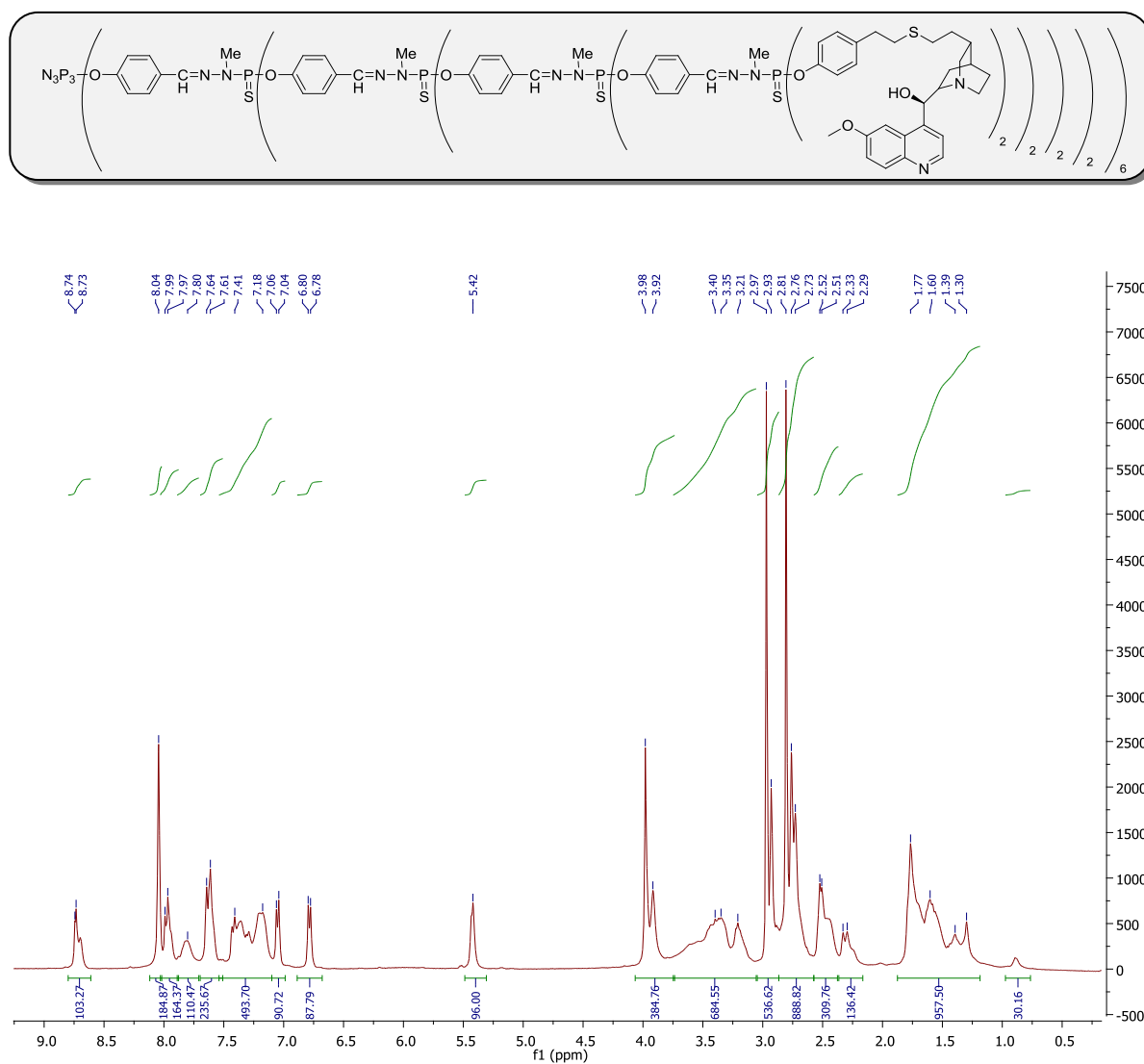
Servei d'Anàlisi Química

**³¹P-RMN 250 MHz**

¹H-RMN 250 MHz**¹³C-RMN 400 MHz**

¹H ¹H COSY 250 MHz**¹H ¹³C HSQC 250 MHz**

[illegible]

¹H-RMN 400 MHz

¹³C-RMN 250 MHz