

RESUMEN DE LA TESIS.

POLÍMEROS FUNCIONALIZADOS CON GRUPOS QUIRALES DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS:

El objetivo general planteado en el presente trabajo ha sido la creación de pequeñas bibliotecas de compuestos poliméricos funcionalizados con grupos quirales derivados de aminoácidos naturales. El estudio de las posibilidades de estos compuestos para actuar como auxiliares quirales en distintas reacciones orgánicas, como son reducciones enantioselectivas o reacciones de Diels-Alder, representa una segunda etapa del trabajo planteado.

Una de las mayores limitaciones que presenta el trabajo con reactivos y catalizadores soportados es la comprensión de su modo de acción y de los efectos que origina el anclaje de un determinado grupo al soporte polimérico. El conocimiento de estos factores es fundamental de cara a realizar un diseño racional de estos materiales. En este sentido se planteó la necesidad de preparar especies soportadas que, conteniendo grupos funcionales similares (todos ellos derivados de aminoácidos naturales), presentaran pequeñas diferencias, las cuales daban lugar a comportamientos químicos distintos. De esta manera el empleo de dichos materiales como auxiliares quirales en una reacción enantioselectiva determinada, se consideró que podría aportar información de interés al respecto. Así, se han estudiado las diferencias, en cuanto a su comportamiento químico, de los distintos aminoalcoholes soportados preparados en ese trabajo, según el grupo a través del cual se une el aminoalcohol al esqueleto polimérico y según el fragmento quiral que presenten. Por último se han sintetizado diversos aminoalcoholes derivados de la *L*-prolina mediante técnicas de polimerización puestas a punto por nuestro grupo de trabajo, que presentan distintos agentes de entrecruzamiento.

Preparation of small libraries of polymer-bound chiral natural aminoacid derivatives represents the general object in this work. The utility of these compounds is studied by its application to the polymeric reagents for the enantioselective reductions or Diels-Alder reactions.

An appropriately functionalised derivative, is grafted to a polymer and the selected reaction is again studied under heterogeneous conditions. Nevertheless, very often, the activity or selectivity observed for the homogeneous system is changed when the supported auxiliary is used. In this respect, one should always consider the role played by the structural modifications produced on the auxiliary upon anchoring, as well as the influence of the polymeric backbone itself. Preparation of small resin-bound libraries starting from the grafting of simple chiral compounds. The resulting polymers are then assayed for the process of interest. Aminoalcohols represent a very simple class of chiral auxiliaries. Accordingly we have tested the above mentioned solid-phase synthesis strategy for the preparation a small library of supported aminoalcohols and its application to the study of enantioselective reactions. A alternative strategy for the preparation of such materials is polymerization of functionalised monomers. Resin-bound chiral aminoalcohols from L-proline derivatives are prepared by polymerization .

CERTIFICACIÓN.

D. SANTIAGO V. LUIS LAFUENTE, Catedrático de Química Orgánica de la Universitat Jaume I de Castelló y Dña. M. I. BURGUETE AZCÁRATE, Profesora Titular de Química Orgánica de la Universitat Jaume I de Castelló.

CERTIFICAN: Que la Tesis Doctoral “Polímeros funcionalizados con grupos quirales derivados de Aminoácidos”, ha sido desarrollada, bajo nuestra dirección en el Área de Química Orgánica del Departamento de Química Inorgánica y Orgánica de la Universitat Jaume I de Castelló, por Dña. Rosa V. Salvador Tena.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, firmamos el presente certificado.

Castelló, 14 de Setiembre de 1998.

AGRADECIMIENTOS

Deseo agradecer en primer lugar a los profesores Santiago V. Luís y M.I. Burguete, directores del presente trabajo, la dedicación, ayuda, amistad y consejo que me han prestado en el desarrollo del mismo.

Por supuesto quiero agradecer la ayuda de mis compañeros “poliméricos” Dr. B. Altava, Eduardo y Manolo. que han seguido muy de cerca este trabajo y de una manera muy especial la colaboración prestada por Óscar durante todo este tiempo. Igualmente quiero agradecer el apoyo que de una u otra forma he recibido del resto de mis compañeros de grupo: Dr. J. Miravet, Dr. B. Escuder, Manel, Juan, M. Jesús, Sisco, Lorena. De todos ellos deseo recordar los buenos momentos pasados.

Finalmente deseo agradecer el apoyo moral y el “tiempo” que he recibido de todos los miembros de mi familia, sin los cuales me hubiera resultado imposible llevar a buen término este trabajo.

1. INTRODUCCIÓN

Considerando la abundancia de centros asimétricos existentes en la mayoría de los productos naturales y en compuestos de relevancia terapéutica, no es de extrañar el gran auge que ha experimentado la síntesis asimétrica y en particular la síntesis enantioselectiva durante los últimos años. El diseño de nuevos auxiliares quirales

(catalizadores, ligandos o modificadores) que faciliten reacciones asimétricas con elevada enantioselectividad constituye actualmente un campo de la química en pleno desarrollo.⁽¹⁾

La mayoría de las síntesis asimétricas que se llevan a cabo, utilizan auxiliares quirales provenientes de productos naturales como los aminoácidos, alcaloides, carbohidratos o terpenos, que se enlazan al sustrato mediante un enlace covalente o iónico y aportan a esta molécula un nuevo centro quiral ⁽²⁾. La inducción asimétrica se consigue durante la formación del estado de transición. Debido a efectos estéricos o electrónicos pueden formarse dos o más posibles productos con distintas energías de activación. El resultado es que se forma mayoritariamente uno de los isómeros posibles. Si la distinta reactividad puede controlarse, entonces el proceso tiene gran utilidad práctica consiguiéndose excesos enantioméricos de hasta el 99%. Así, pueden producirse de manera selectiva nuevos estereocentros en la molécula, debido a la información transmitida por el auxiliar quiral.

Por otra parte se ha producido un gran interés en el empleo de *soportes poliméricos* para la síntesis de estas especies y su posterior utilización como auxiliares quirales⁽³⁾. Ello es debido a que, tanto la síntesis en fase sólida como la catálisis heterogénea, presentan grandes ventajas prácticas frente a sus homólogas en solución. Aunque más adelante se discutirán de una manera más amplia estas ventajas, puede decirse que éstas residen sobre todo en la facilidad de purificación de los productos obtenidos y en la posibilidad de regenerar la especie soportada para su empleo en posteriores reacciones.

Así mismo, la gran demanda de estos productos en la actualidad, sobre todo en el campo farmacológico⁽⁴⁾, ha llevado a la búsqueda de nuevos métodos que permitan la síntesis a gran escala y de forma rápida y eficaz de tales especies. Bajo esta perspectiva

se ha desarrollado el campo de la Química Combinatoria, que lógicamente está tomando gran relevancia en los últimos años.

1.1 AMINOÁCIDOS COMO AUXILIARES QUIRALES

Un buen auxiliar quiral no sólo debe inducir alta estereoselectividad, sino que también debe poderse preparar de forma sencilla y permitir la síntesis de ambas formas enantioméricas. De los productos naturales usados como auxiliares quirales, uno de los grupos que sobradamente cumple estas condiciones es el de los aminoácidos y sus posibles derivados⁽⁵⁾. Así, en las últimas décadas se han realizado numerosas reacciones asimétricas en las cuales la estructura del auxiliar quiral derivado de un aminoácido natural quedaba más o menos intacta.

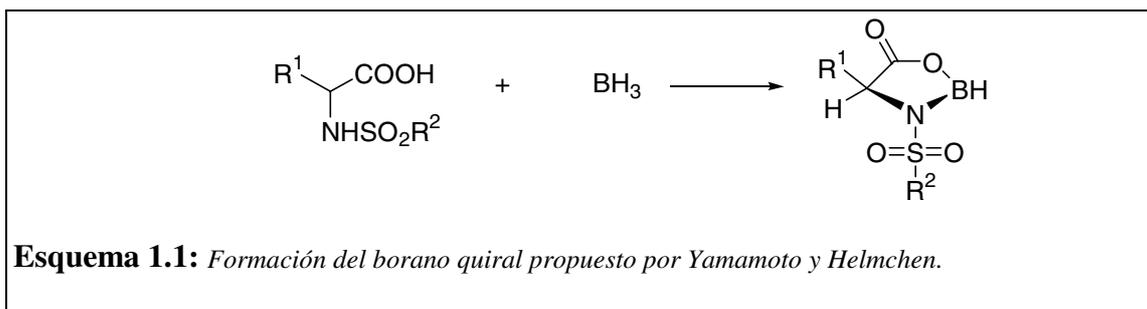
El uso de estos auxiliares quirales puede clasificarse en dos grandes grupos: como catalizadores o como reactivos de una reacción enantioselectiva.

1.1.1 Catalizadores quirales derivados de aminoácidos.

A continuación se muestran algunos ejemplos significativos del uso de dichas especies como catalizadores quirales en algunas reacciones de Diels-Alder.

Yamamoto y colaboradores⁽⁶⁾ por una parte y Helmchen y su grupo⁽⁷⁾ por otra, desarrollaron un método muy similar para obtener boranos quirales aplicables a reacciones de cicloadición. Partieron para ello de α -aminoácidos, y más concretamente de las sulfonamidas de estos α -aminoácidos. Éstas reaccionaban con el BH_3 desplazando los hidrógenos del grupo carboxilo y del grupo sulfonamida, y formándose un anillo de 5 miembros, tal como aparece en el esquema (1.1).

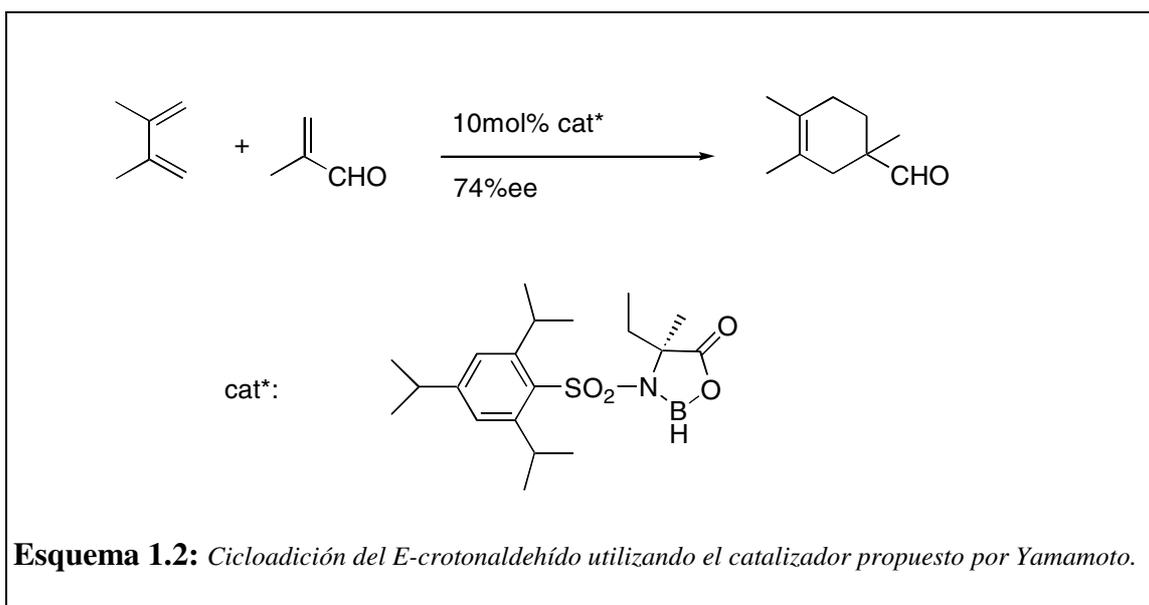




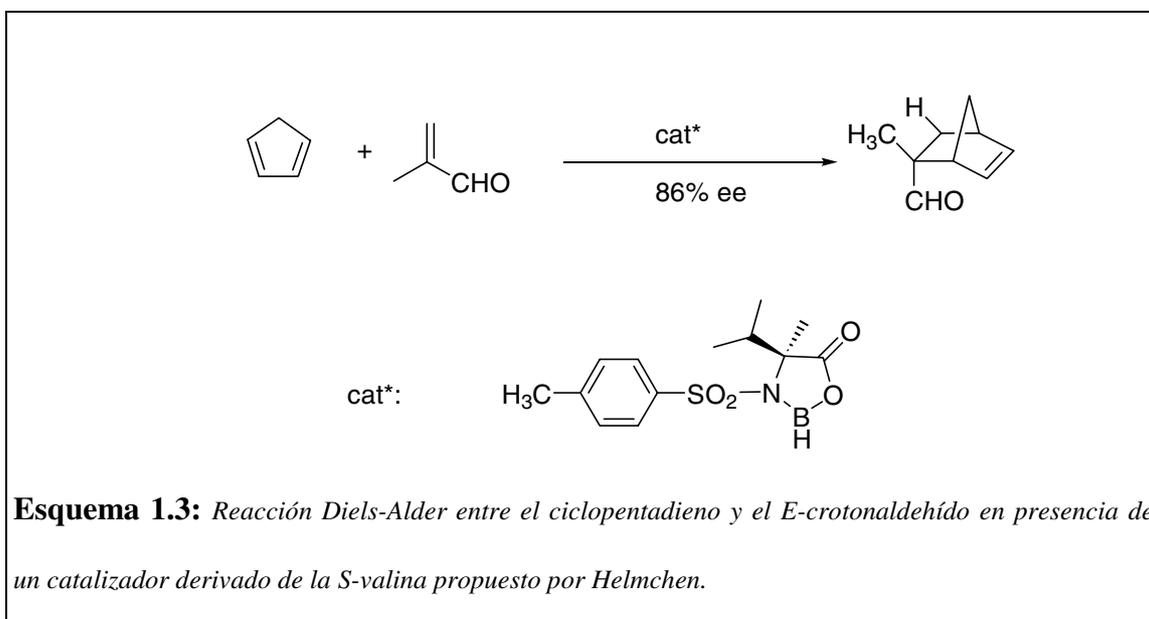
Los ácidos de Lewis así generados catalizaron las cicloadiciones de aldehídos α,β -insaturados.

El grupo de Yamamoto utilizó diferentes aminoácidos y derivados de ácidos sulfónicos, obteniendo los mejores resultados para la 2,4,6-triisopropilbencenosulfonamida del ácido α -aminobutírico. Empleando 0,1 equivalentes del mismo se obtuvieron excesos enantioméricos entre el 51 y el 74%.(Esquema 1.2)

Por su parte el grupo de Helmchen eligió la (*S*)-valina como aminoácido de trabajo, llegando a resultados similares en las reacciones entre el ciclopentadieno y la metacroleína o el *E*-crotonaldehído (ee:64-72%).



El mismo grupo estudió la influencia del disolvente ^(7b) en la enantioselectividad, llegando a la conclusión de que en disolventes como el THF o el acetonitrilo se consiguen los mayores excesos enantioméricos (86% ee). (Esquema 1.3)



Los mayores excesos enantioméricos conseguidos en una reacción Diels-Alder asimétrica han sido logrados por el grupo de Corey,⁽⁸⁾ que utilizó la oxazaborolidinona (**1**) derivada del (*S*)-triptófano como catalizador,(figura 1.1).

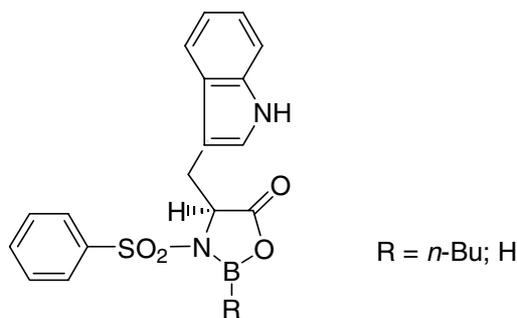
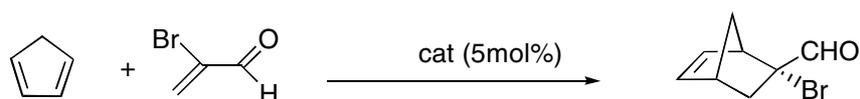


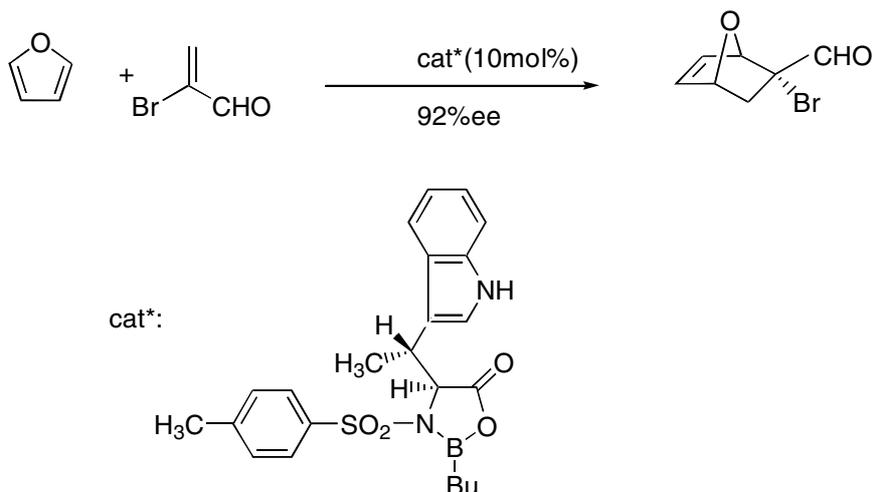
Figura 1.1: Estructura de la oxazaborolidinona (**1**) derivada del *S*-triptófano, propuesta por Corey.

Este catalizador se probó en la cicloadición de la 2-bromoacroleína y el ciclopentadieno. En presencia de sólo 5 mol % del catalizador se obtuvo un rendimiento del 95% y una enantioselectividad de 200:1.(Esquema 1.4)



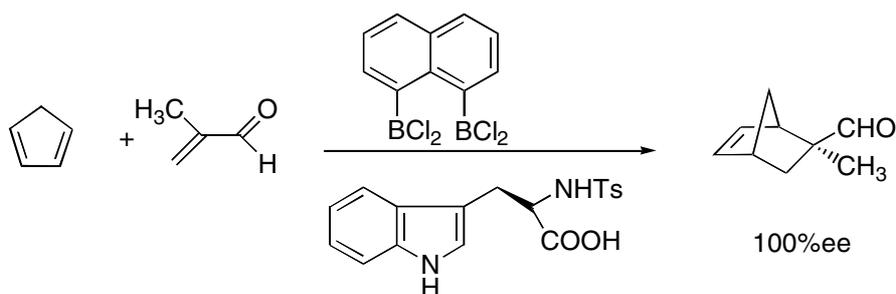
Esquema 1.4: Reacción de Diels-Alder entre el ciclopentadieno y la 2-bromoacroleína en presencia del catalizador (**1**).

Recientemente, Corey y colaboradores⁽⁹⁾ han descrito una oxazaborolidinona derivada del *N*-tosil-(α *S*, β *R*)- β -metil-triptófano que catalizó la reacción entre la α -bromoacroleína y el furano obteniendo una enantioselectividad de 96:4 con sólo 10mol% del catalizador.(Esquema 1.5).



Esquema 1.5: *Reacción de Diels-Alder entre la α -bromoacroleína y el furano en presencia de una oxazaborolidina derivada del triptófano.*

Por su parte Reilly y Oh ⁽¹⁰⁾ han sintetizado un catalizador a partir de 1,8-naftalenodiilbis(dicloroborano) y *N*-tosiltryptófano que actúa como ácido de Lewis en reacciones Diels-Alder obteniendo excesos enantioméricos del 100%. (Esquema 1.6).



Esquema 1.6: *Reacción de Diels-Alder entre el ciclopentadieno y el *E*-crotonaldehído propuesta por Reilly y Oh.*

Ultimamente, Engberts y su grupo ⁽¹¹⁾ han utilizado distintos aminoácidos para formar complejos con cobre que posteriormente actúan como catalizadores quirales en

reacciones de Diels-Alder en medio acuoso, obteniendo excesos enantioméricos del 74%.

1.1.2 Reactivos quirales derivados de aminoácidos.

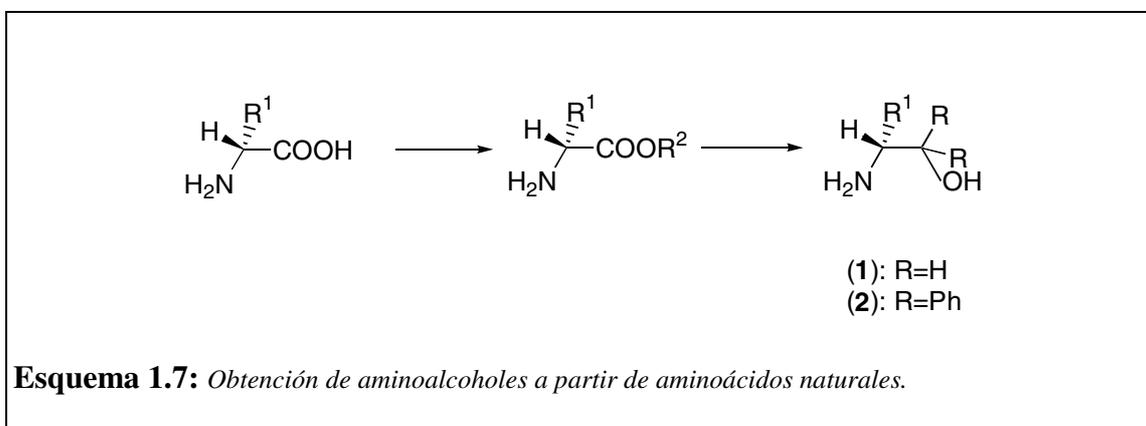
Durante las últimas décadas se han desarrollado síntesis asimétricas en las que se utilizan derivados de los aminoácidos naturales como reactivos inductores de quiralidad. En particular los auxiliares metoximetilpirrolidina desarrollados por Enders y su grupo; las oxazolidinonas preparadas por Evans y colaboradores o las formadiiminas ensayadas por Meyers, constituyen interesantes formas de introducir nuevos centros estereogénicos con excelente estereoselectividad ⁽⁵⁾. También los propios aminoácidos se utilizan para obtener reactivos quirales. Así por ejemplo se ha ensayado el uso de reductores quirales formados a partir de α -aminoácidos y NaBH_4 en la obtención de valiosos intermedios de productos farmacéuticos con una enantioselectividad de 89:2 ⁽¹²⁾.

El uso de aminoésteres como auxiliares quirales constituye también un paso interesante dada la facilidad de obtención de ambas formas enantioméricas a partir de los aminoácidos naturales⁽¹³⁾. La protección del grupo ácido permite modificar fácilmente el grupo amino libre, obteniendo así una amplia gama de auxiliares en síntesis orgánica. Sirva como ejemplo el método desarrollado por P.A. Grieco y colaboradores⁽¹⁴⁾, en el cual, a partir del hidrocloruro del éster metílico de distintos aminoácidos con 1,3-dienos cíclicos o de cadena abierta, y a temperaturas entre 0 y 20°C, en presencia de formaldehído en THF/agua, se obtienen compuestos azabicíclicos y dehidropiperidinas substituidas con una aceptable relación diastereomérica.

1.2. AMINOALCOHOLES COMO AUXILIARES QUIRALES.

En los últimos años los β -aminoalcoholes con varias modificaciones en su estructura se han utilizado como inductores de quiralidad en varias reacciones enantioselectivas como reducciones y adiciones al grupo carbonilo ⁽¹⁵⁾.

La obtención de estos aminoalcoholes y sus derivados se realiza a partir de aminoácidos naturales (esquema 1.7). El método utilizado debe cumplir una serie de requisitos como son: la simplicidad, altos rendimientos y el más importante, la ausencia de racemización.



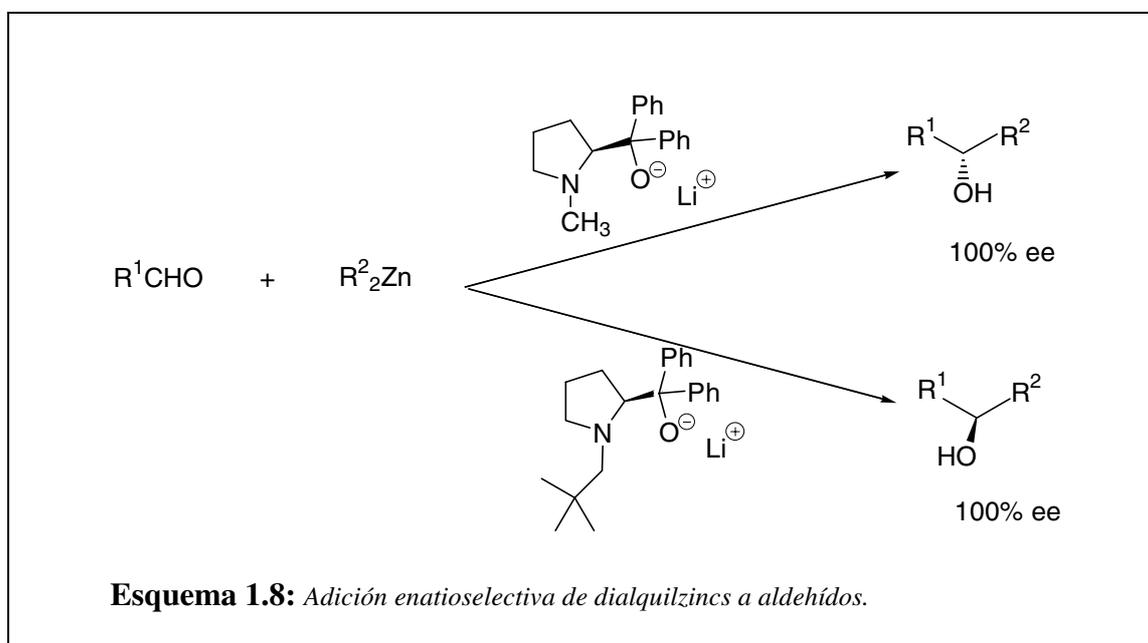
Para la formación de aminoalcoholes (1) el método más comúnmente empleado es la reducción con hidruro de aluminio y litio del aminoéster derivado de un aminoácido natural ⁽¹⁶⁾. En los últimos años se han desarrollado otros métodos alternativos en los que partiendo del aminoácido libre se utilizan como reductores borohidruro sódico y ácido sulfúrico ⁽¹⁷⁾, y más recientemente el sistema de $\text{NaBH}_4\text{-I}_2$ ⁽¹⁸⁾.

En el caso de la síntesis de aminoalcoholes (2), el método más simple y ampliamente utilizado para este propósito es la adición de reactivos de Grignard a aminoésteres derivados de aminoácidos naturales ⁽¹⁹⁾.

1.2.1 Aminoalcoholes como catalizadores en reacciones de adición.

La adición de dietilzinc a aldehídos es muy lenta a temperatura ambiente. En 1984, Ogumi y Omi utilizaron pequeñas cantidades de (*S*)-leucinol en el medio de reacción y obtuvieron por primera vez el alcohol ópticamente activo con un 49% de exceso enantiomérico ⁽²⁰⁾.

Con el fin de obtener mejores resultados Soai y su grupo ⁽²¹⁾ diseñaron una serie de pirrolidinilmetanoles sintetizados estereoselectivamente a partir de la (*S*)-prolina. Así, consiguieron excesos enantioméricos del 100% usando 2 mol% del catalizador en la adición enantioselectiva de dialquilzincs a aldehídos.(Esquema 1.8).



1.2.2 Ácidos de Lewis quirales derivados de aminoalcoholes.

1.2.2.1-Reacciones Diels-Alder.

Mukaiyama y colaboradores ⁽²²⁾ desarrollaron un método de sintetizar catalizadores quirales de boro. Para ello utilizaron BBr₃ y derivados del *L*-prolinol. El catalizador se genera *in situ* por reacción entre ambos, resultando eficaz en reacciones del tipo Diels-Alder entre la metacroleína y el ciclopentadieno. Los autores propusieron

como estructura más probable para este catalizador la que se muestra en la figura 1.2, en la cual se observa que esta especie posee a la vez características de ácido de Brønsted y de Lewis.

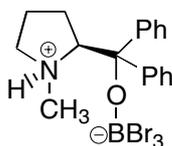


Figura 1.2: Estructura propuesta por el grupo de Mukaiyama para el catalizador derivado del L-prolinol.

Más tarde, Aggarwal y su grupo ⁽²³⁾ prepararon varios complejos por reacción entre un aminoalcohol y un trihaloborano. Estos complejos también poseían, por tanto, carácter ácido de Lewis y ácido de Brønsted. Investigaron la estructura del catalizador por medios espectroscópicos y llegaron a la conclusión de que, efectivamente, la forma acíclica del catalizador era mayoritaria respecto a la estructura cíclica. En cuanto al poder catalítico de estas especies, estudiaron cicloadiciones entre metacroleína y ciclopentadieno, obteniéndose buenos excesos enantioméricos, que dependían del aminoalcohol utilizado. El mayor exceso enantiomérico se obtuvo con el prolinol con un 97% ee.

1.2.2.2-Reducciones enantioselectivas.

Las oxazaborolidinas constituyen un avance importante en la reducción enantioselectiva de cetonas proquirales. Las investigaciones pioneras de Itsuno ⁽²⁴⁾ y Corey ⁽²⁵⁾ dieron como resultado las oxazaborolidinas (2) y (3) respectivamente (figura 1.3), que catalizan reacciones de reducción en las que se obtienen alcoholes quirales con un alto exceso enantiomérico.

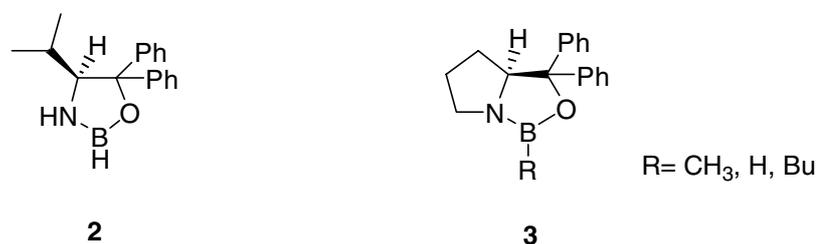


Figura 1.3: Oxazaborolidinas propuestas por Itsuno (2) y Corey (3).

La aplicación de estos catalizadores en reacciones de especies proquirales con nucleófilos que contengan azufre⁽²⁶⁾, nitrógeno^{(27),(28)} o carbono⁽²⁹⁾, permite la obtención de una amplia gama de productos quirales en la que se incluyen aminoácidos, aminas y sulfuros.

La estructura del catalizador parece ser decisiva en la enantioselectividad de la reducción. Así, las oxazaborolidinas que contienen dos sustituyentes aromáticos en posición geminal, aumentan el exceso enantiomérico en las reducciones que catalizan. Se han investigado otros sustituyentes geminales en posición α como *i*-propilos, α -naftilos, β -naftilos, *t*-butilos o fenilos con distintos sustituyentes, pero en todos los casos se ha observado una disminución del ee o bien de la velocidad de la reacción.⁽³⁰⁾

Jones y colaboradores⁽³¹⁾ estudiaron el efecto de la densidad electrónica sobre el boro, utilizando para ello fenilos con distintos sustituyentes (figura 1.4). Los resultados obtenidos no reflejan una clara influencia del efecto electrónico sobre las características del catalizador.

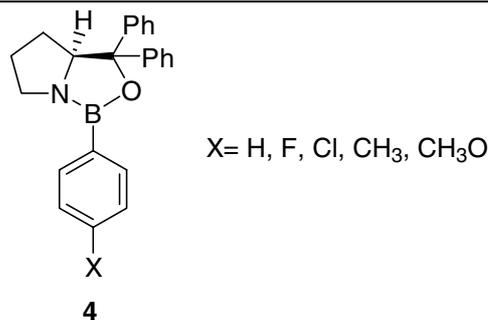


Figura 1.4: Estructura propuesta por Jones y colaboradores para varias oxazaborolidinas (**4**) derivadas del *L*-prolinol.

De esta manera, aunque se han desarrollado distintos catalizadores del tipo descrito, ninguno ha resultado tan eficaz como la oxazaborolidina (**3**)⁽³²⁾. (Figura 1.3)

A pesar de todo no se ha desarrollado una interpretación adecuada sobre las relaciones que existen entre la estructura del catalizador y la enantioselectividad en la reducción de cetonas proquirales, por lo que el papel que juega el sustituyente geminal en el catalizador no está todavía suficientemente explicado⁽³³⁾.

Quallich y colaboradores⁽³⁴⁾, proponen como requisito básico para que un catalizador del tipo oxazaborolidina obtenga altos ee en reducciones de cetonas proquirales el bloqueo total de una cara de la oxazaborolidina. De esta manera resulta más fácil la formación del intermedio propuesto por Corey⁽³⁵⁾ (figura 1.5), según el cual la oxazaborolidina se enlaza a la vez con una molécula de borano y con el oxígeno del grupo carbonilo de la cetona.

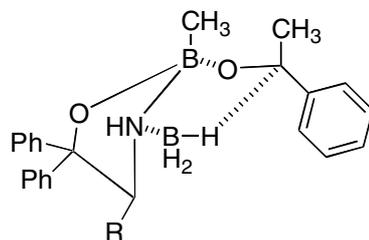


Figura 1.5: Intermedio de reacción propuesto por Corey para la reducción de la acetofenona en presencia de una oxazaborolidina.

1.3. REACTIVOS SOPORTADOS.

Hace ya más de tres décadas, Merrifield ⁽³⁶⁾ introdujo el concepto de síntesis de péptidos en fase sólida. Desde entonces el diseño y preparación de polímeros funcionalizados y su uso en Química Orgánica no ha dejado de desarrollarse ⁽³⁷⁻⁴⁰⁾.

Así, en los últimos años se está trabajando en numerosas aplicaciones de estos sistemas, como son:

- el uso de reactivos soportados en distintas síntesis orgánicas ⁽⁴¹⁾.
- la síntesis de péptidos ⁽⁴²⁾ en fase sólida y en menor medida la síntesis de oligonucleótidos ⁽⁴³⁾ y oligosacáridos ⁽⁴⁴⁾.
- el desarrollo de catalizadores soportados, incluso enzimas, estudiando en muchos casos su empleo a escala industrial ^{(45),(46)}.
- el diseño de polímeros funcionalizados para su utilización en separaciones cromatográficas ⁽⁴⁷⁾.
- la utilización de polímeros receptores en procesos de formación de complejos ⁽⁴⁸⁾ y su estudio en los mecanismos de reacción ^{(49),(50)}.
- el empleo de reactivos soportados en Química Combinatoria ^{(4), (51)}.

De todos ellos, tal vez las aplicaciones más importantes de los soportes poliméricos se encuentren en los campos de la química combinatoria, la catálisis y la cromatografía. En todos estos casos la introducción de quiralidad en dichos soportes es un factor esencial.

1.3.1 Elección del Soporte Polimérico.

Un polímero es una macromolécula formada por la repetición de unidades químicas menores denominadas monómeros. Aunque normalmente se considera al soporte como algo rígido e inerte, algo así como una piedra en el medio de reacción, no debe olvidarse el efecto polimérico, ya que dicho efecto puede cambiar la reactividad y la selectividad del reactivo soportado. El soporte polimérico interacciona con el medio. Así, puede o no hincharse dependiendo de su afinidad termodinámica con el mismo, haciendo que los centros activos sean más o menos accesibles; puede absorber selectivamente uno de los reactivos o uno de los productos debido a razones termodinámicas o por restricciones estéricas⁽⁵²⁾, etc.

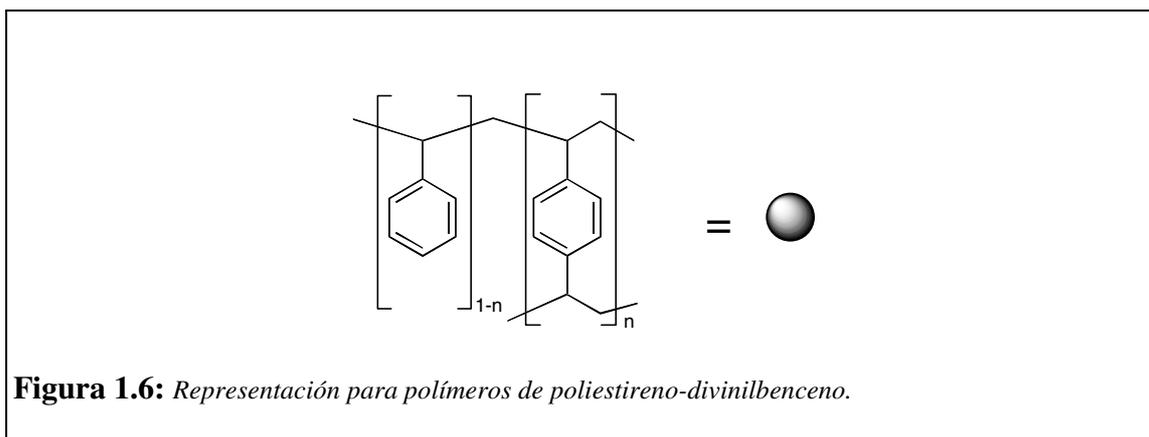
Dependiendo de los monómeros utilizados y de las condiciones de reacción empleadas en la síntesis de la resina, se obtienen distintas propiedades físicas y químicas, como porosidad permanente (polímeros macroporosos), porosidad en presencia del disolvente (polímeros microporosos), grado de entrecruzamiento, grado de funcionalización, etc. que pueden determinar su utilización posterior. La correcta elección del soporte es, por tanto, uno de los pasos más importantes en la síntesis en fase sólida.

La historia de los soportes poliméricos en Química Orgánica está dominada por resinas de poliestireno-divinilbenceno, puesto que son fácilmente obtenibles a partir de sus monómeros y su funcionalización resulta sencilla a través de los anillos aromáticos.

Por otra parte poseen características físicas adecuadas para su uso en procesos industriales.

La polimerización del estireno en presencia de una pequeña cantidad (al menos un 1%) de un compuesto divinílico como el 1,4-divinilbenceno (DVB) da lugar a un polímero insoluble en el que el DVB sirve de agente de entrecruzamiento para diferentes cadenas en distintos puntos. Este tipo de resinas, bien sean micro o macroreticulares son las más utilizadas ⁽⁵³⁾.

Los polímeros se representan de forma simplificada, mediante la letra P rodeada por un círculo o mediante una esfera.(Figura 1.6)



1.3.2 Funcionalización del Polímero

Además de la utilización del esqueleto polimérico adecuado, la funcionalización de dicho soporte es decisiva sobre todo para las reacciones en varias etapas. El grupo funcional adecuado puede hallarse ya en la cadena polimérica (poliamidas, resinas acrílicas, etc.) o bien debe introducirse posteriormente a la síntesis del soporte, a través de distintas reacciones químicas ⁽⁵⁴⁾. El grupo funcional elegido debe cumplir los siguientes requisitos:

-Debe ser estable frente a todos los reactivos utilizados en la síntesis (principio de ortogonalidad).

-Debe ser posible eliminar estos grupos en el medio de la reacción sin dañar los productos finales obtenidos ⁽³⁾.

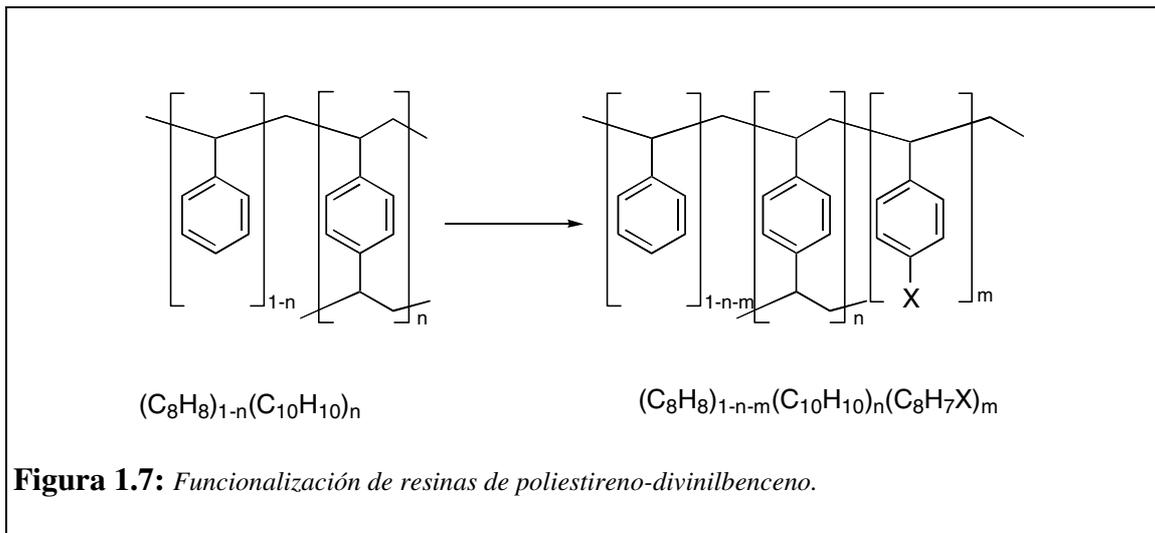
Para los polímeros de poliestireno-divinilbenceno (PS-DVB), la presencia de anillos aromáticos permite la introducción de distintos grupos funcionales mediante reacciones de sustitución electrófila aromática. Se han estudiado también otras formas de funcionalización como la metalación directa de dichos polímeros ⁽⁵⁵⁾.

En este tipo de resinas no resulta demasiado interesante que todos los anillos aromáticos queden funcionalizados. Así el grado de funcionalización adquirido se expresa de distintas formas:

-Para el uso directo de estos soportes el parámetro más utilizado es la capacidad, expresada en miliequivalentes o milimoles de grupo funcional por gramo de resina.

-Para un análisis más riguroso de los procesos que tienen lugar sobre el soporte polimérico es más adecuado usar el grado de sustitución (DF), que representa el porcentaje de anillos aromáticos que han sido sustituidos.

Si se emplean resinas con bajo grado de entrecruzamiento (1-2% de DVB), es útil considerar que todos los anillos aromáticos funcionalizados corresponden a subunidades de estireno. Esta simplificación resulta razonable si se tiene en cuenta que los anillos de DVB se encuentran en poca cantidad y en zonas de mayor entrecruzamiento y por tanto su accesibilidad es mucho más restringida. (Figura 1.7)



Como ejemplo de lo dicho anteriormente se puede considerar que una resina Merrifield (con grupos clorometilo), muy utilizada en el presente trabajo, con un contenido de 1 meq Cl/g y un 1% de entrecruzamiento, posee un $DF=0,11$ y puede representarse mediante la expresión $(C_8H_8)_{0,88}(C_{10}H_{10})_{0,01}(C_9H_9Cl)_{0,11}$, esto es, sólo un 11% de los anillos aromáticos se encuentran funcionalizados.

Una vez elegido el soporte y funcionalizado éste adecuadamente, deben elegirse cuidadosamente las condiciones de reacción para obtener buenos resultados. La importancia del **disolvente** aumenta si se ha elegido una resina microporosa, ya que la difusión del sustrato a través de los poros del soporte polimérico será más o menos lenta según que el disolvente hinche más o menos la resina. En el caso de resinas macroporosas la difusión del sustrato se producirá sin problemas en buena parte del soporte pero si el grupo funcional se encuentra en una zona microporosa, continuará siendo importante la elección de un buen disolvente.

La velocidad de la reacción global dependerá en gran medida de la velocidad de la **difusión del reactivo** a través de las cavidades del polímero. Si dicha velocidad es rápida comparada con la velocidad de la reacción que se lleva a cabo, el reactivo se

distribuye entre la fase polimérica y el disolvente. Según la posición de este equilibrio, el sustrato puede concentrarse dentro de la cavidad polimérica, con lo que la velocidad de reacción global será mayor que la correspondiente a la reacción en solución; o bien el reactivo se concentra en el disolvente, con lo que la velocidad global disminuye. La posición del equilibrio de reparto dependerá de las polaridades del polímero, del disolvente y del reactivo.

En cambio, si la difusión del sustrato es lenta comparada con la velocidad de la reacción, la velocidad global estará controlada por la difusión y entonces será más lenta que en solución ⁽⁵²⁾.

Otro factor importante es la posible **reacción entre grupos funcionales soportados**. Dependiendo del grado de entrecruzamiento, la movilidad de la cadena será mayor o menor. En resinas de 1-2% de entrecruzamiento pueden producirse reacciones entre grupos funcionales, con el consiguiente aumento del grado de entrecruzamiento y la disminución del grado de funcionalización. La solución tampoco radica en el empleo de polímeros con mayor grado de entrecruzamiento, ya que si bien las cadenas son menos móviles, el acceso de los reactivos a los centros de reacción está también más dificultado, lo que en determinados casos podría favorecer la reacción entre dos grupos funcionales soportados. Por ello se aconseja trabajar con grados de funcionalización relativamente bajos a fin de conseguir cierto aislamiento entre grupos funcionales ⁽⁵⁶⁾.

El factor estérico sería otro de los puntos a tener en cuenta, puesto que se trata de macromoléculas que en cierta manera tienen impedido el acceso a los grupos funcionales. Esto es particularmente importante en aquellos casos en que el grupo funcional está enlazado directamente a uno de los átomos de la cadena polimérica. Una posible solución está en emplear espaciadores que separen el centro activo de la cadena

polimérica, haciéndolo por tanto más accesible a los distintos reactivos utilizados ⁽⁵⁷⁾. En el caso de las resinas de poliestireno-divinilbenceno, el anillo aromático actúa como un grupo espaciador rígido, de tal manera que los grupos funcionales en la posición *para* del anillo no experimentan impedimentos estéricos apreciables en la mayoría de los casos.

1.3.3 Análisis del Soporte Polimérico Funcionalizado.

Una de las dificultades que presenta el trabajo con reactivos soportados estriba en el análisis del polímero funcionalizado. Resulta complicado cuantificar el grado de funcionalización, la estructura de la resina funcionalizada y la posible formación de subproductos ya que se han desarrollado pocos métodos para el análisis de compuestos sobre soportes poliméricos. Existen diversos métodos analíticos que aportan información acerca de las reacciones que tienen lugar sobre el soporte polimérico, sin necesidad de proceder al desanclaje del producto y posterior purificación del mismo. Así la espectroscopía de IR y Raman permite caracterizar polímeros insolubles. Si se trata de polímeros solubles o bien insolubles de bajo grado de entrecruzamiento (<4%) pueden usarse también otras técnicas espectroscópicas como la RMN de ^1H y ^{13}C , si bien la anchura de las señales obtenidas en esta última hace difícil en muchas ocasiones, distinguir las correspondientes al grupo introducido de las del esqueleto polimérico ⁽⁵⁸⁾. Se han analizado también otros núcleos mediante este método como el ^{19}F y el ^{31}P ⁽⁵⁹⁾.

Para el análisis cuantitativo resulta útil el empleo del análisis elemental. En este caso es recomendable que en el polímero se encuentren átomos como el N o el S, puesto que la reproducibilidad de C e H es muy pobre para grados de funcionalización bajos. En algunos casos también resulta útil el análisis químico de ciertos grupos funcionales como $-\text{NH}_2$, $-\text{COOH}$, ArOH , $-\text{SH}$, etc.

1.3.4 Catalizadores Poliméricos.

1.3.4.1 Ventajas e inconvenientes^{(45), (46)}

Como se ha señalado, el diseño y preparación de catalizadores poliméricos constituye una de las líneas más interesantes en el campo de las reacciones soportadas. Respecto a sus homólogos en solución, los catalizadores soportados presentan una serie de ventajas e inconvenientes cuyo balance hará que su uso sea más o menos rentable.

En cuanto a las ventajas que presentan los catalizadores poliméricos pueden destacarse las siguientes:

- Facilidad de separar al catalizador del medio de reacción.
- Posibilidad de regeneración del catalizador, lo cual, aunque suponga un mayor consumo de tiempo, resulta mucho más rentable económicamente ^{(60),(61)}.
- Menor toxicidad que sus homólogos en solución y por otra parte disminución de vertidos tóxicos con presencia de metales pesados.
- En muchas ocasiones un aumento en la selectividad de la reacción.
- Posibilidad de adaptarlos a procesos de flujo continuo ⁽⁶²⁾.

En cuanto a los inconvenientes, aunque casi siempre se compensan con las ventajas anteriores, podemos citar:

- Mayor coste económico respecto a sus homólogos en solución.
- Disminución de la reactividad por problemas de difusión de los reactivos.

- Dificultad de análisis de las especies poliméricas.
- Imposibilidad de separar impurezas unidas al polímero.

De esta manera, el que un catalizador polimérico se utilice o no a escala industrial depende en gran medida de su coste económico. Si el producto obtenido en la reacción es de gran valor añadido, el uso de catalizadores poliméricos puede resultar rentable. De ahí el creciente uso de resinas en la industria farmacéutica.

Por otra parte para que un catalizador soportado pueda ser comercializado es necesario que cumpla una serie de requisitos:

- Que posea buenas propiedades mecánicas, las cuales vienen dadas por el soporte polimérico.
- Que posea estabilidad térmica, la cual depende de la naturaleza del polímero y también del tipo de enlace entre el ligando y el metal.
- Facilidad de acceso al centro activo o difusión del substrato dentro de la red, todo lo cual vienen determinado por la estructura de los poros, la naturaleza del substrato y el disolvente utilizado.

1.3.4.2 Aminoalcoholes Soportados.

De la serie de ventajas y desventajas enumeradas en el apartado anterior puede deducirse que las posibilidades de aplicación de un auxiliar quiral soportado dependen en gran medida del coste económico de la operación. Así, en industrias farmacéuticas, donde los productos poseen un gran valor añadido, el uso de dichas especies experimenta un gran aumento en los últimos tiempos.

Actualmente existen ya un gran número de estudios sobre especies quirales soportadas sobre polímeros orgánicos, las cuales han sido utilizadas como catalizadores ⁽⁶³⁾ o como reactivos en distintas reacciones enantioselectivas en fase sólida. Entre todas ellas tienen un especial interés para este trabajo los aminoalcoholes soportados derivados de aminoácidos naturales y su uso como catalizadores. Algunos ejemplos significativos serían la adición de ZnR_2 a aldehídos, la reducción de cetonas proquirales y las reacciones Diels-Alder.

1.3.4.2.1 Adiciones de ZnR_2 a aldehídos.

Los trabajos de Itsuno y Fréchet ⁽⁶⁴⁾ respecto a adiciones de dietil zinc a aldehídos utilizando como catalizador quiral aminoalcoholes poliméricos del tipo (5) que se muestra en la figura 1.8 dieron como resultado la obtención de alcoholes ópticamente activos con excesos enantioméricos entre el 54% y el 99%.

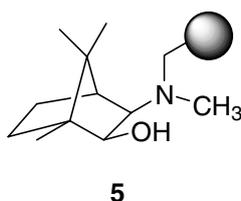


Figura 1.8: Catalizador polimérico (5) para adiciones de dietilzinc a aldehídos propuesto por Itsuno y Fréchet.

Este grupo estudió este tipo de reacciones utilizando distintos soportes que contuviesen el mismo aminoalcohol quiral. Los mejores resultados se obtuvieron cuando se empleó como soporte, el copolímero (6) representado en la figura 1.9 (85% de ee para el benzaldehído y 99% ee para el *p*-clorobenzaldehído).

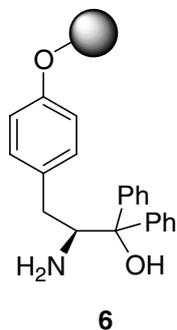
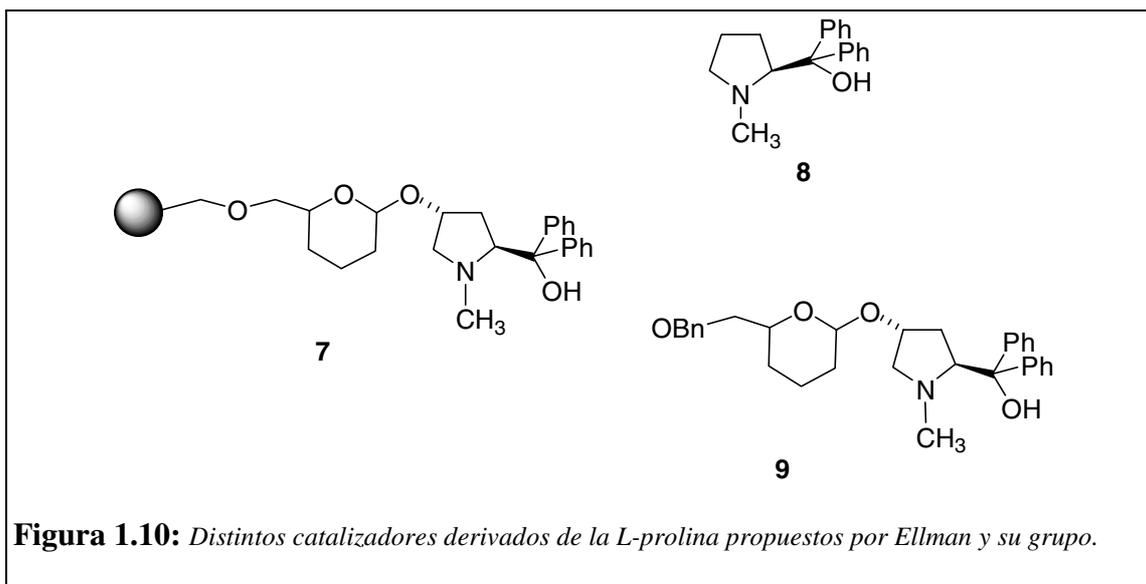


Figura 1.9: *Catalizador polimérico 6.*

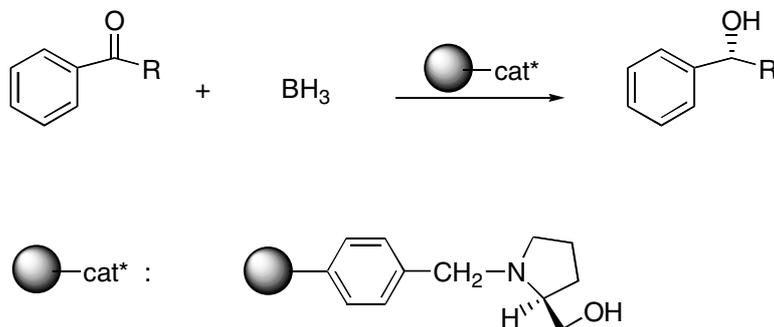
Recientemente Ellman y colaboradores ⁽⁶⁵⁾ en un intento de diseñar ligandos quirales con estructuras derivadas de la prolina, propusieron el polímero (**7**) de la figura 1.10 como catalizador para las adiciones de dietilzinc a aldehídos. Cuando la adición se llevó a cabo sobre el benzaldehído se obtuvo el 1-fenilpropanol con un 89% ee. Con el fin de comparar la enantioselectividad del ligando soportado frente a su homólogo (**8**) en solución, se realizó la adición bajo las mismas condiciones en fase homogénea, obteniéndose un 94%ee. Posteriormente se investigó el ligando (**9**) que resulta tras la eliminación del soporte polimérico y se observó que se obtenía un exceso enantiomérico similar al obtenido con el ligando (**8**). Por tanto, y considerando todas las ventajas que aporta la síntesis en fase sólida, ésta puede aplicarse también en el diseño de ligandos quirales para su uso en solución ⁽⁶⁶⁾.



1.3.4.2.2 Reducción de cetonas proquirales.

Las primeras reacciones de reducción asimétrica empleando aminoalcoholes quirales soportados se llevaron a cabo por el grupo de Itsuno. Como extensión a los métodos empleados en solución⁽²⁴⁾, sintetizaron (*S*)-pirrolidin-2-ilmetanol soportado a partir de poliestireno clorometilado y (*S*)-prolinol y posterior tratamiento con borano. Este redujo etilfenil cetona enantioselectivamente a (*R*)-1-fenil-1-propanol con un rendimiento óptico del 61%⁽⁶⁷⁾.

Posteriormente el mismo grupo realizó la síntesis de catalizadores poliméricos similares utilizando resinas con distinto grado de entrecruzamiento y con otros aminoalcoholes de partida.(Esquema 1.9)



Esquema 1.9: Reducción de la acetofenona con borano en presencia del catalizador polimérico derivado de la prolina propuesto por el grupo de Itsuno.

Los resultados obtenidos en la reducción de la propil-fenil cetona utilizando el complejo de borano soportado variaban en función del grado de funcionalización del polímero. Así, cuando se empleaban resinas de bajo grado de funcionalización ($\text{DF}=14$) se observaba una selectividad comparable a la obtenida con los reductores análogos en solución. Ahora bien, cuando se aumentaba el grado de funcionalización ($\text{DF}=50-59$), también aumentaba la selectividad obtenida respecto a la reducción en solución, aunque los rendimientos químicos disminuían.

Con el fin de aumentar los rendimientos químicos se diseñaron otros catalizadores en los cuales el aminoalcohol quedaba separado de la matriz polimérica por un espaciador (figura 1.11). Con estos catalizadores se pudo incrementar el rendimiento químico y también el rendimiento óptico. Por ejemplo utilizando una resina de un 8% de entrecruzamiento se redujo la butil-fenil cetona a su correspondiente (*R*)-alcohol con un 96% de rendimiento químico y un 68% de rendimiento óptico. Bajo las mismas condiciones y utilizando el catalizador polimérico sin el espaciador se obtuvieron rendimientos químicos inferiores al 5% del alcohol deseado.

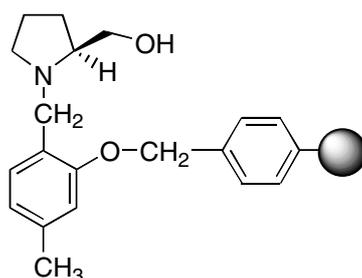


Figura 1.11: Resina funcionalizada en la cual el aminoalcohol queda separado de la matriz por un espaciador.

Por otra parte se observó un aumento de la enantioselectividad en la reducción asimétrica de distintas cetonas cuando se utilizaba un reductor soportado obtenido a partir del aminoalcohol polimérico de la figura 1.12 y del borano. Se observaron entonces excesos enantioméricos superiores al 90%. Ello podría justificarse considerando el mayor impedimento estérico que presenta el aminoalcohol, lo que contribuye a aumentar la estereoselectividad.

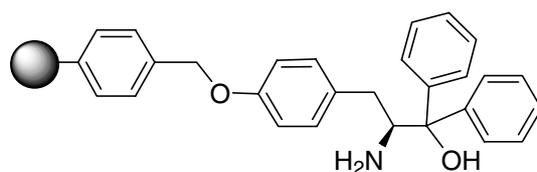
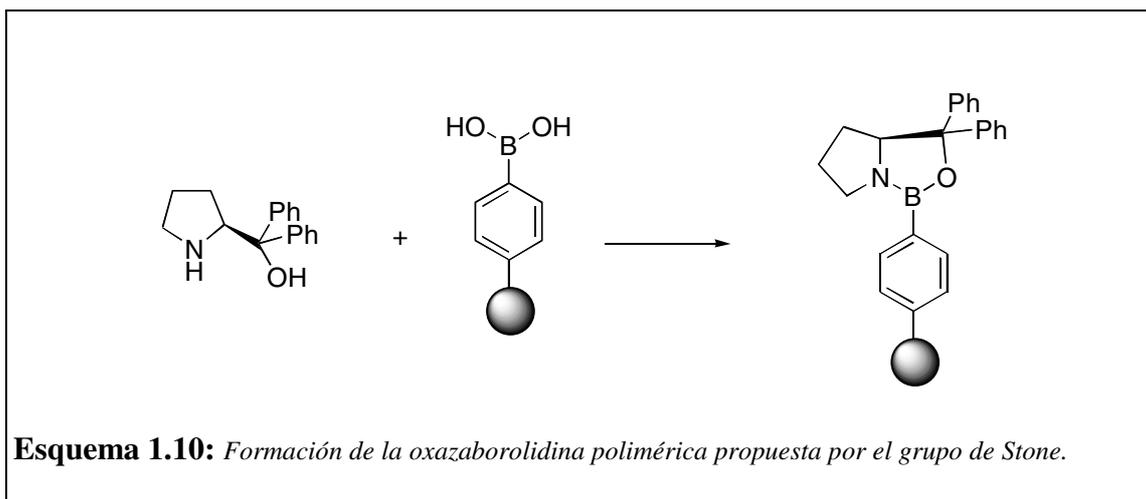


Figura 1.12: Aminoalcohol soportado a través de un espaciador.

Con una filosofía similar pero intentando una aplicación a escala industrial de estas reducciones, Hodge, Caze y colaboradores⁽⁶⁰⁾ propusieron el uso como catalizadores de oxazaborolidinas soportadas *vía* el átomo de boro. De esta manera se intentaba que al acabar la reacción pudiera reciclarse el catalizador y no sólo al ligando

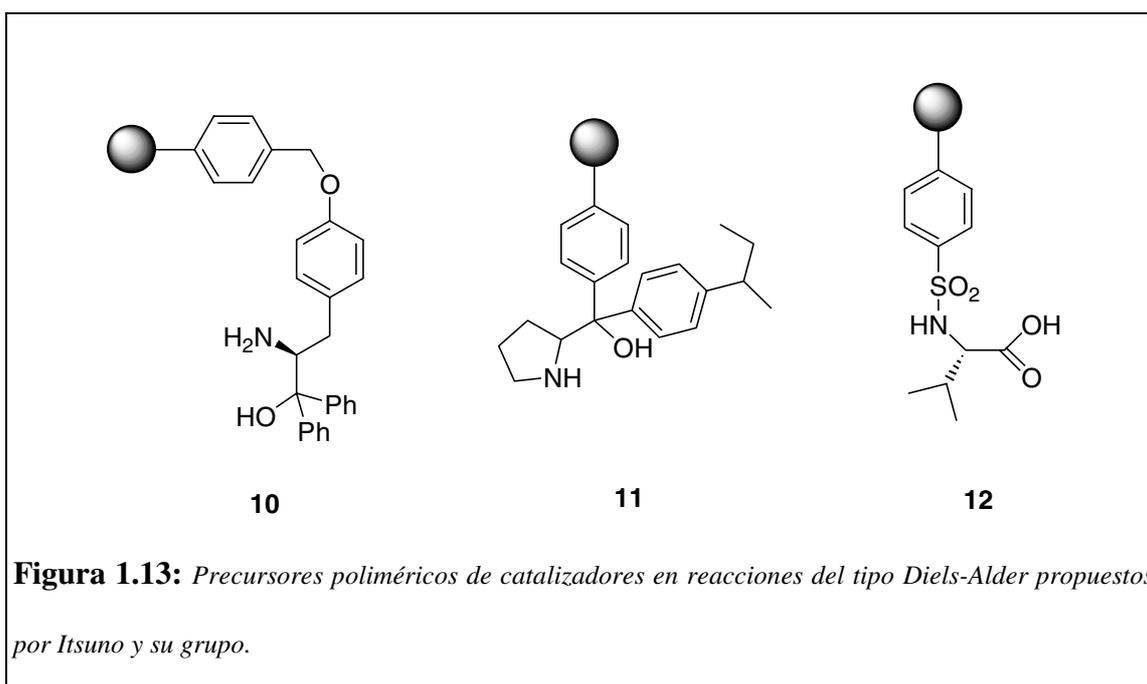
polimérico. Aunque dicho grupo de investigación utilizó como grupo activante la (1*R*,2*S*)-(-)-norefedrina, casi simultáneamente el grupo de Stone ⁽⁶¹⁾ propuso una oxazaborolidina soportada similar derivada del α,α' -difenilprolinol y del ácido poli-*p*-estireno borónico (1% de entrecruzamiento).(Esquema 1.10)



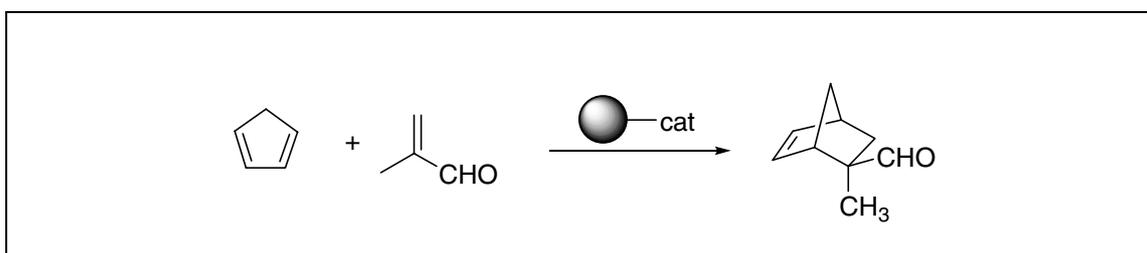
Con este último catalizador se ensayaron distintas reducciones utilizando diferentes complejos de borano. Los mejores resultados se obtuvieron con el $\text{BH}_3:\text{Me}_2\text{S}$. Así la acetofenona se redujo al correspondiente alcohol con un exceso enantiomérico del 98% . En cuanto a la regeneración del catalizador, se observó que en un segundo uso no había pérdidas importantes de selectividad para la reducción de la acetofenona (96% ee), si bien se apreciaba una considerable disminución de la estereoselectividad cuando se utilizaba por tercera vez (78% ee).

1.3.4.2.3 Reacciones de Diels-Alder.

Itsuno y su grupo ⁽⁶⁸⁾, propusieron el uso de los aminoalcoholes poliméricos (**10**) y (**11**) de la figura 1.13 como precursores de catalizadores en reacciones del tipo Diels-Alder. Por otra parte también se propuso el soporte (**12**) derivado de un aminoácido natural.



A partir de estos aminoalcoholes soportados se formaron las correspondientes oxazaborolidinas quirales. Los resultados para la reacción entre el ciclopentadieno y la metacroleína (Esquema 1.11) fueron los siguientes: la oxazolidina derivada del aminoalcohol (**10**) no catalizó esta reacción y el catalizador obtenido a partir del monobromoborano y el aminoalcohol (**11**), dio también baja enantioselectividad. Ahora bien, cuando se utilizó el ácido de Lewis sintetizado a partir del monobromoborano y el soporte (**12**), se obtuvo el aducto exo con un 99 % de rendimiento y con rendimiento óptico aceptable (52% ee). El mismo soporte se hizo reaccionar con borano y dicho catalizador dio lugar al aducto exo con un 65 %ee, resultado superior al obtenido por Helmchen en solución⁽⁷⁾.



Esquema 1.11: *Reacción entre el ciclopentadieno y la metacroleína en presencia de un catalizador polimérico.*

1.4 QUÍMICA COMBINATORIA

Hasta hace pocos años un compuesto orgánico se sintetizaba individualmente y posteriormente se investigaba su comportamiento químico o su potencial actividad biológica. Sin embargo, y tal como se ha introducido en los últimos años, resulta más eficiente realizar un estudio de la estructura deseada previo a la síntesis del compuesto. Esta idea, junto al espectacular desarrollo sufrido por los campos de la biotecnología, biología molecular, robótica y automatismo en los que se ensaya la actividad biológica de una serie de sustancias que actúan como receptores, han hecho que los métodos tradicionales de síntesis química no respondan a las demandas actuales.

Por esta razón se han desarrollado nuevos métodos para una síntesis rápida y automatizada de estos compuestos. En estos métodos no se utilizan los materiales clásicos del laboratorio como matraces, refrigerantes o mantas calefactoras, sino que se utiliza un nuevo tipo de reactor múltiple para la síntesis paralela de toda una serie de compuestos.⁽⁴⁾

La síntesis de compuestos utilizando metodología combinatoria empieza a tener actualmente gran importancia sobre todo en el proceso de descubrimiento de nuevos medicamentos. Este hecho es una consecuencia de la continua identificación de nuevas especies farmacéuticas y de la necesidad de nuevos ligandos en los que se basa la síntesis de dichas especies.

La Química Combinatoria es una técnica mediante la cual un gran número de moléculas con distintas estructuras pueden sintetizarse al mismo tiempo de manera

efectiva. La clave de la Química Combinatoria es el diseño de la síntesis del compuesto, de manera que un rango de especies análogas puedan producirse utilizando similares condiciones de reacción. Estas nuevas especies pueden sintetizarse según dos estrategias⁽³⁾ :

1. Síntesis múltiple paralela de compuestos *individuales*: se prepara un solo compuesto por reacción. Es un método muy útil para optimizar el proceso de identificación de estructuras.
2. Síntesis múltiple paralela de *bibliotecas de compuestos*: se sintetizan simultáneamente varios compuestos con un esqueleto común. De esta manera pueden prepararse cientos o incluso miles de compuestos en un tiempo récord frente a los métodos químicos tradicionales.

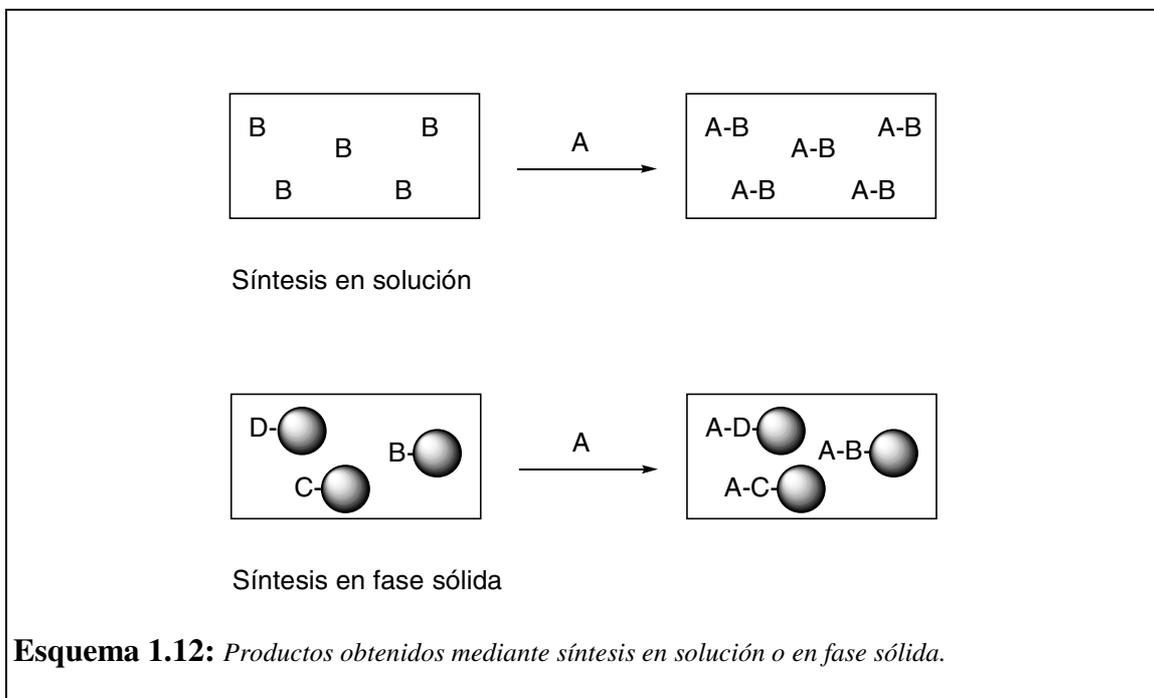
La ventaja universal de la Química Combinatoria es su rapidez y por tanto su mayor eficiencia y economía frente a la Química ortodoxa.

1.4.1 Síntesis Combinatoria en Fase Sólida.

La generación de bibliotecas de compuestos puede llevarse a cabo en solución o bien utilizando la síntesis en fase sólida ⁽³⁾; ahora bien, por razones de rendimiento y pureza de los productos obtenidos, es preferible el uso de polímeros en la obtención de mezclas de productos. Si cada substrato se enlaza a una resina, es posible generar productos que pueden separarse por métodos físicos. Por otra parte los reactivos en exceso y los subproductos de la reacción quedan en solución, con lo que la purificación se lleva a cabo por simple lavado.(Esquema 1.12)

El uso de soportes poliméricos en síntesis combinatoria requiere tres condiciones:

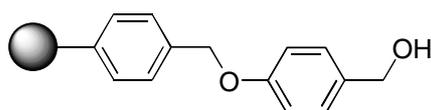
1. Una matriz polimérica insoluble que sea inerte a las condiciones de la síntesis.
2. Un tipo de unión entre la matriz y el sustrato que permita su ruptura selectiva en algún momento de la síntesis (con fines analíticos) y sobre todo al final de la misma para la obtención del producto de interés.
3. Una estrategia de protección-desprotección de grupos reactivos en los monómeros.



Como se ha mencionado anteriormente la mayoría de las resinas utilizadas son copolímeros de poliestireno y divinilbenceno con distintos grados de entrecruzamiento. Según el uso que se le da a la resina puede introducirse una u otra modificación química. Sin embargo para el empleo de resinas en la creación de bibliotecas de compuestos se han introducido nuevos soportes. Por ejemplo la resina Tentagel (Polímero Rapp GmbH)⁽⁶⁹⁾, que consiste en una resina de poliestireno que contiene

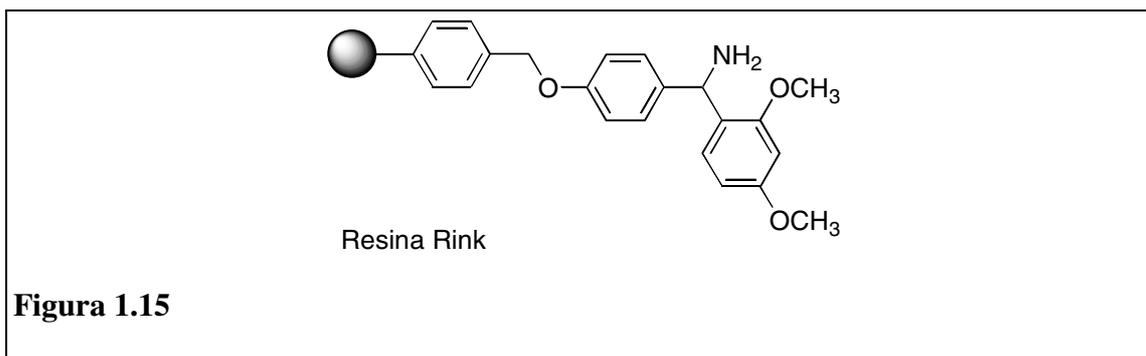
sobre un 80% de polietilenglicol. Disolventes que normalmente no “hinchán” las resinas tradicionales, como por ejemplo el éter, si son capaces de permitir el acceso de los sustratos a los centros activos de este soporte polimérico.

Otro punto importante en el uso de soportes poliméricos en Química Combinatoria es la funcionalización de la resina antes de enlazar el sustrato⁽⁴⁾. Dado que se construyen bibliotecas de compuestos con un estructura similar, es interesante ver cual es el grupo funcional del sustrato que se unirá al polímero con el fin de estudiar las posibles funcionalizaciones. Por ejemplo, uno de los grupos funcionales que aparecen con mayor frecuencia en química combinatoria es el ácido carboxílico. El método preferido para la formación de bibliotecas combinatorias mediante el anclaje de ácidos carboxílicos es el uso de la resina Wang (figura 1.14). Los sustratos se enlazan al alcohol bencílico para formar un grupo éster estable en la mayoría de las condiciones, excepto en ácidos próticos fuertes en los que se produce la ruptura del enlace éster con regeneración del grupo carboxilo.



Resina Wang

Figura 1.14



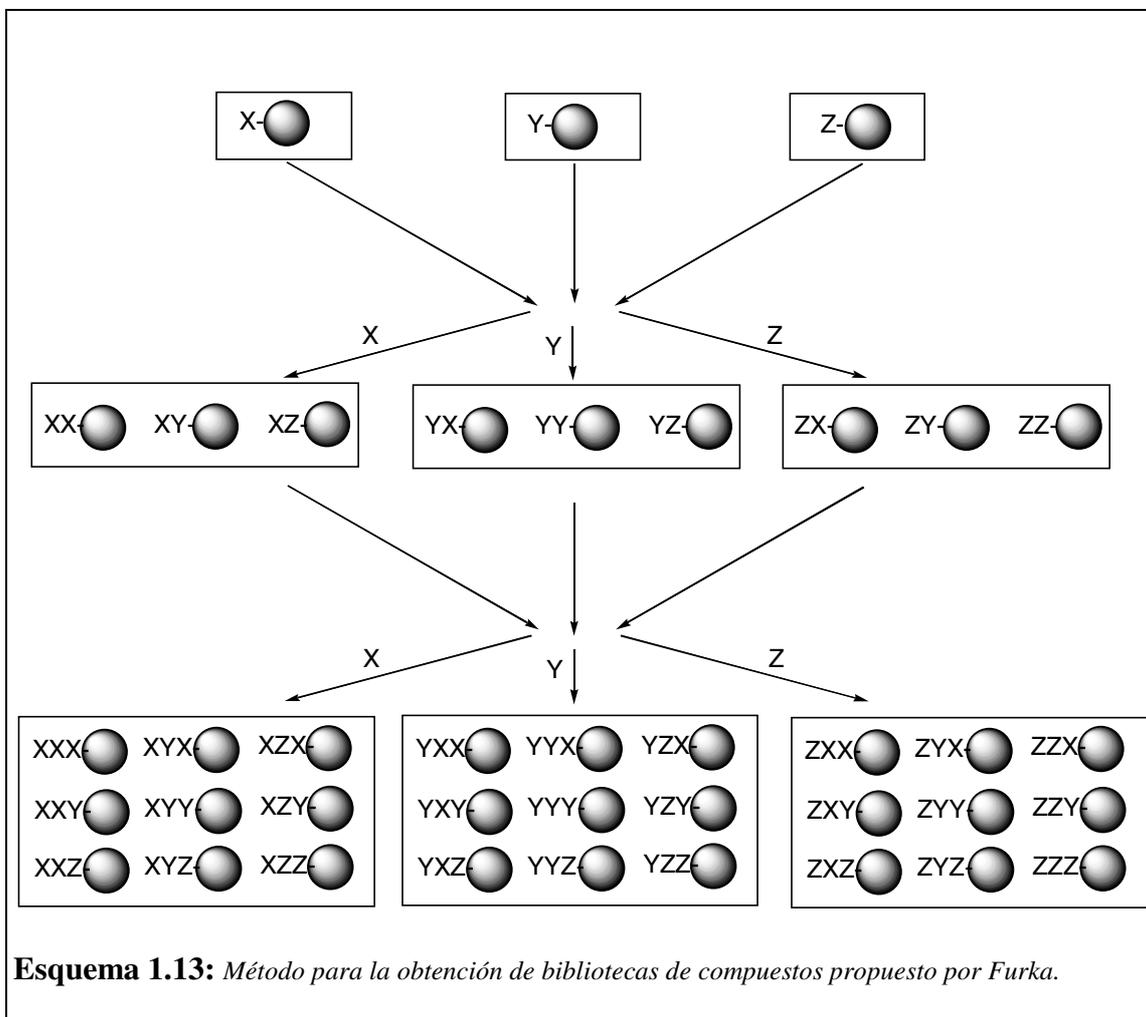
Otra alternativa ampliamente utilizada es la resina Rink (figura 1.15), que también necesita un ácido fuerte para la ruptura del enlace en la obtención del producto final. En este caso el enlace amida que se forma en el proceso de anclaje, no se destruye sino que se produce la ruptura del enlace entre el N y el C bencílico, obteniéndose como productos en solución amidas primarias.

El uso de polímeros en Química Combinatoria se ha desarrollado principalmente en dos áreas: como reactivos y catalizadores soportados y como intermediarios para la purificación de los productos obtenidos.

1.4.2 Generación de bibliotecas de compuestos.

Una de las técnicas más utilizadas de cara a la preparación de bibliotecas de compuestos con relativa facilidad es la introducida por primera vez por Furka ⁽⁷⁰⁾, esto es la técnica “dividir-acoplar-recombinar”. Este método es el siguiente: la resina de partida se divide en porciones iguales y cada una de ellas se introduce en un reactor. Cada una de estas porciones se hace reaccionar con un sustrato distinto. Cuando las reacciones se han completado y tras el lavado del polímero con el fin de eliminar el exceso de reactivos, las porciones individuales se recombinan, se mezclan y se vuelven a dividir en porciones que se introducen en reactores distintos. La reacción de estas nuevas porciones con los mismos sustratos anteriores (o con otros sustratos) proporciona una serie de compuestos similares en estructura aunque distintos. Este

proceso puede repetirse cuantas veces sea necesario multiplicándose la variedad de las especies obtenidas.(Esquema 1.13).



El principal problema reside en la identificación de la estructura exacta de las especies formadas y muy particularmente en la de la especie activa. Por ello se han propuesto grandes cantidades de métodos más o menos imaginativos para la resolución del problema. Podrían clasificarse en dos grandes grupos: (i) realizar una “resíntesis” sistemática de mezclas específicas y compuestos o (ii) microsecuenciar una cadena peptídica cuando todavía está unida al soporte. Sin embargo no siempre se está dispuesto a resintetizar una serie de compuestos y muchas veces los productos

obtenidos no incluyen cadenas peptídicas, con lo que la microsecuenciación no puede ser aplicada. En estos casos deben buscarse nuevas vías que permitan dilucidar la estructura final de los compuestos obtenidos. Estos métodos básicamente consisten, bien en localizar la posición del producto en la resina, o bien en incluir un marcador durante la síntesis de los productos⁽⁴⁾.

En cuanto a la purificación de los productos obtenidos, existen diferentes métodos. Así, desde hace ya bastantes años las resinas de intercambio iónico se han utilizado como agentes para la purificación de especies obtenidas por técnicas combinatorias en solución. Otra posibilidad consiste en introducir especies en solución que reaccionen con los reactivos en exceso y formen compuestos que pueden separarse del medio de reacción utilizando resinas de intercambio iónico⁽⁷¹⁾.

2. OBJETIVOS.

Dentro del contexto que acabamos de mencionar, el objetivo general que nos hemos planteado en el presente trabajo ha sido la creación de pequeñas bibliotecas de compuestos poliméricos funcionalizados con grupos quirales derivados de aminoácidos naturales. El estudio de las posibilidades de estos compuestos para actuar como auxiliares quirales en distintas reacciones orgánicas, como son reducciones enantioselectivas o reacciones de Diels-Alder, representa una segunda etapa del trabajo planteado.

Una de las mayores limitaciones que presenta el trabajo con reactivos y catalizadores soportados es la comprensión de su modo de acción y de los efectos que origina el anclaje de un determinado grupo al soporte polimérico. El conocimiento de estos factores es fundamental de cara a realizar un diseño racional de estos materiales. En este sentido se planteó la necesidad de preparar especies soportadas que conteniendo

grupos funcionales similares (todos ellos derivados de aminoácidos naturales), presentaran pequeñas diferencias, las cuales daban lugar a comportamientos químicos distintos. De esta manera el empleo de dichos materiales como auxiliares quirales en una reacción enantioselectiva determinada, se consideró que podría aportar información de interés al respecto.

De acuerdo con las consideraciones generales anteriores, los objetivos concretos que nos planteamos desarrollar en este trabajo fueron los siguientes:

1. Estudio de las metodologías disponibles para el anclaje directo de derivados sencillos de aminoácidos como aminoésteres y aminoalcoholes.
2. Estudio de los aminoésteres soportados sobre resinas de poliestireno-divinilbenceno (N-alquil derivados) como materiales de partida para la obtención de distintos grupos funcionales quirales soportados.
3. Estudio de resinas sulfonadas, para la preparación de polímeros que contengan grupos quirales similares o relacionados con los preparados de acuerdo con el objetivo 2.
4. Obtención de complejos metálicos de titanio a partir de resinas funcionalizadas con grupos quirales preparadas según los objetivos 2 y 3. Estudio de dichos complejos como catalizadores en reacciones de Diels-Alder.
5. Estudio de las diferencias de comportamiento frente a la formación de los complejos del objetivo 4 mostradas por los N-alquilaminoalcoholes y los N-sulfonilaminoalcoholes soportados.
6. Estudio de la influencia del sustituyente característico del aminoácido en el comportamiento químico de polímeros funcionalizados con grupos quirales derivados de dicho aminoácido. Este estudio se llevará a cabo mediante la

preparación de complejos metálicos con aluminio a partir de los polímeros obtenidos y su aplicación como reductores de cetonas proquirales.

7. Estudio de la posible actividad catalítica de complejos formados con boro a partir de los polímeros obtenidos según los objetivos 2 y 3.
8. Estudio del comportamiento como ligandos para la formación de catalizadores en reacciones de Diels-Alder de aminoalcoholes soportados obtenidos según los objetivos 2 y 3, y de aminoalcoholes soportados obtenidos por nuestro grupo de trabajo mediante polimerización.

9. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

3.1 INTRODUCCIÓN

Como ya se ha indicado en apartados precedentes, el uso de polímeros en algunos campos de la química, como son la química combinatoria, la catálisis y la cromatografía, ha experimentado un notable avance en los últimos años. Para muchas de las aplicaciones es esencial la introducción en el polímero de **quiralidad**. Aunque existen diversas estrategias que permiten obtener polímeros quirales, una de las más simples consiste en la funcionalización de resinas mediante la introducción de un auxiliar quiral. Este auxiliar puede actuar posteriormente como ligando en la formación de catalizadores soportados quirales. En la preparación de catalizadores poliméricos soportados, la metodología general incluye la búsqueda de un proceso homogéneo que esté catalizado por una especie dada. Este compuesto u otro de estructura muy similar se inmoviliza en un soporte polimérico. La actividad catalítica de esta nueva especie puede resultar similar a la de su homóloga en solución o bien puede decrecer. Las modificaciones estructurales necesarias para obtener ligandos capaces de anclarse a soportes poliméricos, así como el efecto polimérico en el transcurso de la reacción son los factores más influyentes en el comportamiento catalítico de la especie soportada.

Sin embargo, a la vista de los avances experimentados en el campo de la Química Combinatoria, resulta viable plantearse una estrategia alternativa. Esta consiste en generar pequeñas librerías de polímeros derivados de compuestos quirales simples y de fácil obtención. Esta técnica incluye metodologías de química combinatoria y resulta útil en la preparación de resinas para aplicaciones catalíticas y cromatográficas.

En cuanto a la elección del auxiliar quiral adecuado en catálisis enantioselectiva, debe tenerse en cuenta la facilidad en la obtención y el coste del mismo. La función del ligando es activar al sustrato y controlar la estereoquímica del proceso. Para que ésta pueda llevarse a cabo es importante que en la estructura de esta especie se tengan en cuenta los siguientes factores:

- El tipo de átomo que se enlazarán al metal.
- En el caso de utilizar ligandos quelatos, el tamaño del anillo que se formará al unirse el metal, el cual determinará la estabilidad del catalizador.
- El tipo de enlace en α al átomo unido al metal.
- El número y localización de los centros estereogénicos.

Por tanto, los factores que se deben tener presentes al elegir o modificar un ligando quiral pueden resumirse en los siguientes:

- Centro estereogénico: Puesto que el centro quiral va a determinar la enantioselectividad de la reacción, es deseable que éste se encuentre lo más cerca posible del centro reactivo.

-Agentes quelantes: A fin de conseguir un anillo de tamaño adecuado cuando se enlace el metal, es preferible que el ligando sea bidentado (agente quelante).

-Estructuras con anillos: Los ligandos bidentados cíclicos en α al átomo enlazado al metal son preferibles puesto que aumentan el exceso enantiomérico al limitar el número de conformaciones posibles.

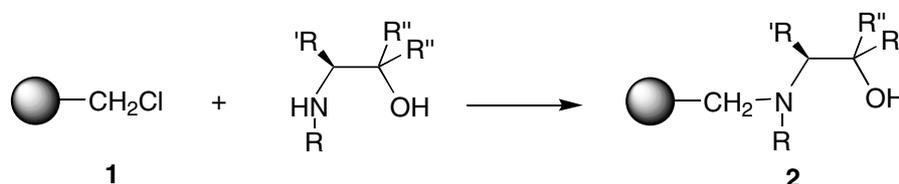
-Congestión estérica: Si existen sustituyentes voluminosos en α con respecto al átomo enlazado al metal, se aumenta normalmente la selectividad de la reacción. Ahora bien no debe existir un impedimento estérico demasiado elevado, puesto que disminuiría la accesibilidad al centro activo, con la consiguiente pérdida de actividad.

3.2 FUNCIONALIZACIÓN DE RESINAS DE POLIESTIRENO-DIVINILBENCENO CLOROMETILADAS CON FRAGMENTOS QUIRALES DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS.

3.2.1 Anclaje de aminoalcoholes

Los aminoácidos naturales constituyen uno de los grupos más importantes de lo que se denomina el “*chiral pool*”, esto es el conjunto de compuestos orgánicos quirales que pueden obtenerse fácilmente a partir de fuentes naturales y que, utilizándolos como elementos de partida, permiten la obtención de otros compuestos de interés ópticamente activos^{(2),(72)}. De sus posibles derivados, los aminoalcoholes son los más utilizados en síntesis enantioselectiva, bien como auxiliares quirales o como ligandos para la preparación de catalizadores enantioselectivos. Un aminoalcohol es un ligando de tipo bidentado que permite la formación de anillos quelatos, que estabilizan los complejos catalíticos formados con los metales. La rigidez de estos anillos permite una mayor estereoselectividad.

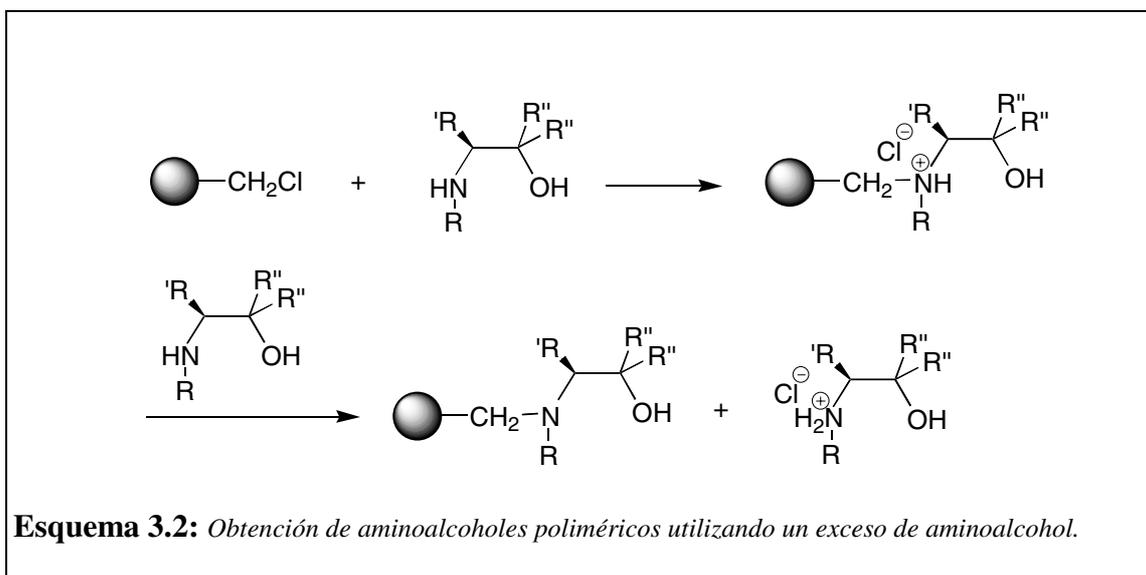
En la literatura se han descrito distintos ejemplos de la preparación de N-alkil aminoalcoholes soportados sobre poliestireno o sobre otras matrices insolubles, como SiO₂^{(46e), (57d), (67), (71), (73)}.



Esquema 3.1: Obtención de aminoalcoholes poliméricos a partir de una resina Merrifield clorometilada.

Hasta ahora la preparación de estas especies soportadas (2) ha consistido en la reacción directa entre el aminoalcohol correspondiente o su clorhidrato y una resina Merrifield clorometilada en presencia de una base, según se muestra en el esquema 3.1.

Cuando se utiliza el aminoalcohol como amina libre, suele substituirse el exceso de base adicional por un exceso del propio aminoalcohol que actúe como base, desprotonando al clorhidrato polimérico inicialmente formado⁽⁶⁷⁾. (Esquema 3.2)

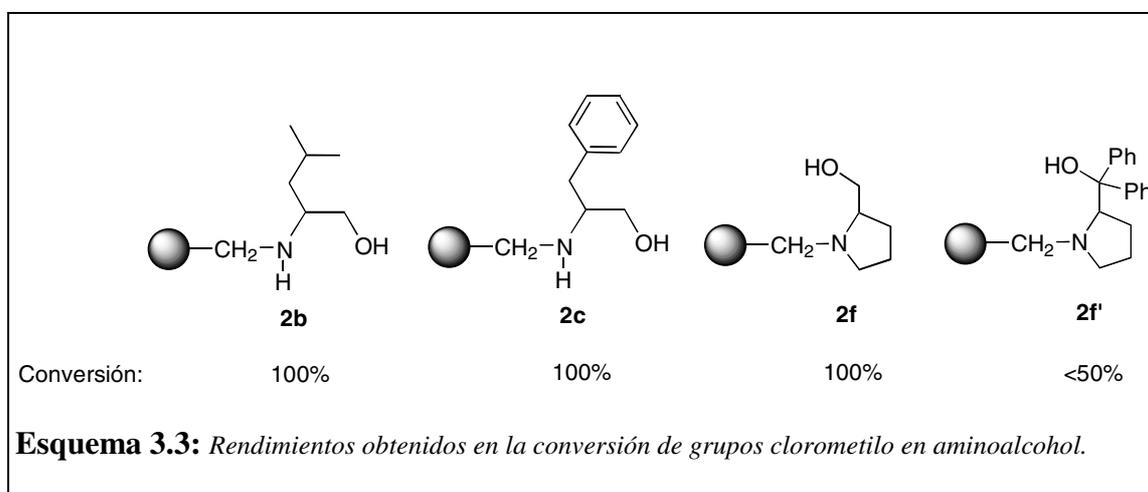


En la etapa de anclaje son muy importantes las condiciones experimentales exactas que se empleen. El disolvente empleado es uno de los factores clave en este proceso. Dicho disolvente debe ser capaz de hinchar los granos del polímero a fin de favorecer la difusión de los reactivos hacia los centros activos de la resina. Éste constituye uno de los factores más importantes en la síntesis del aminoalcohol soportado, puesto que de otro modo la velocidad de la reacción sería extremadamente lenta o bien se obtendrían rendimientos muy bajos en la transformación de los grupos funcionales del polímero. Por supuesto los reactivos solubles utilizados en la reacción deben solvatare en el disolvente escogido. Los mejores resultados se han obtenido con

tres disolventes alternativos: tetrahidrofurano (THF), tolueno o dimetilformamida (DMF).

Estos tres disolventes poseen un poder solvatante para la matriz polimérica suficientemente bueno. Sin embargo, de todos ellos, la DMF resulta el mejor disolvente si se utilizan clorhidratos de los aminoalcoholes o bases inorgánicas como K_2CO_3 o $KHCO_3$ que son prácticamente insolubles en los otros disolventes propuestos. Se han estudiado varias combinaciones de disolvente y base y el mejor resultado se ha obtenido con la utilización de DMF y $KHCO_3$ pulverizado como base.

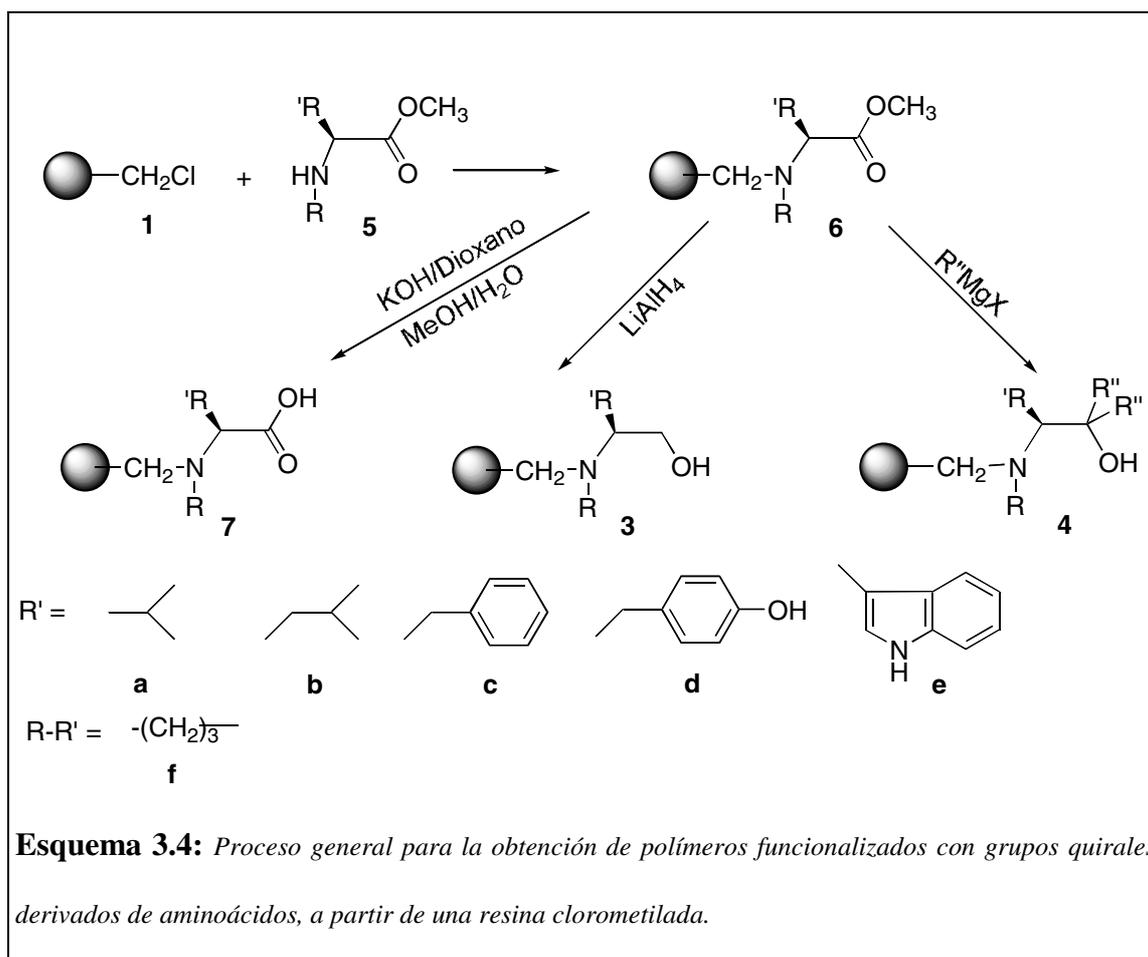
En estas condiciones, se obtienen rendimientos prácticamente cuantitativos en la conversión de los grupos clorometilo de la resina Merrifield de partida, cuando se emplean aminoalcoholes simples y con pocos impedimentos estéricos. Como ejemplo, la conversión es completa para los grupos funcionales poliméricos después de 48h de reacción cuando se emplean aminoalcoholes como el prolinol (**2f**, $R-R' = -(CH_2)_3-$, $R'' = H$), el leucinol (**2b**, $R=R''=H$, $R' = CH_2CH(CH_3)_2$), o el fenilalaninol (**2c**, $R=R''=H$, $R' = CH_2Ph$). Si el impedimento estérico que presenta el aminoalcohol es mayor, los rendimientos disminuyen sensiblemente, como por ejemplo en el caso de α,α' -difenilprolinol (**2f'**, $R-R' = -(CH_2)_3-$, $R'' = Ph$). (Esquema 3.3)



Las dificultades que presenta el anclaje directo de aminoalcoholes impedidos estéricamente son un inconveniente importante para este método preparativo, si bien la mayor limitación al mismo es la dificultad de obtener los aminoalcoholes de partida⁽⁶⁷⁾. Aunque los compuestos más sencillos están disponibles comercialmente y, aparentemente, pueden prepararse mediante rutas sintéticas relativamente simples y directas a partir de aminoácidos o derivados simples, todos los datos de la literatura parecen indicar que los rendimientos de las transformaciones necesarias para obtenerlos son a menudo moderados o bajos. Este es un factor importante si consideramos que, al igual que ocurre en otros procesos de síntesis en fase sólida, los aminoalcoholes deben introducirse en un gran exceso (al menos tres veces en exceso sobre la cantidad estequiométrica) con objeto de garantizar una transformación completa de grupos funcionales del polímero, evitando que queden centros reactivos que posean funcionalizaciones diferentes a las deseadas ya que no es posible que puedan purificarse tras un proceso de transformación. Por otra parte y dado que se utiliza un disolvente de elevado punto de ebullición como la DMF, la recuperación del exceso de estas especies valiosas no es siempre una tarea fácil.

3.2.2 Anclaje de aminoésteres.

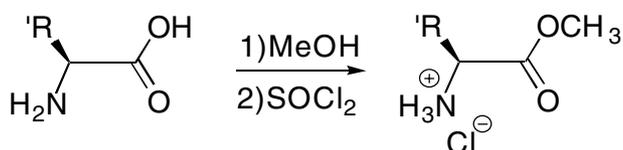
A partir de los resultados anteriores, se planteó la necesidad de diseñar una ruta sintética que de forma simple y eficaz consiguiera la funcionalización de resinas de poliestireno-divinilbenceno con grupos aminoalcohol quirales derivados de aminoácidos naturales. El proceso general se muestra en el esquema 3.4.



El diseño de esta secuencia general estaría relacionado con los conceptos generados en Química Combinatoria. A partir de un conjunto de productos de partida y con unos reactivos comunes, es posible preparar de una manera directa, mediante un proceso de síntesis paralela, una librería de compuestos donde las variaciones estructurales se sitúan en el grupo R y R' introducido (esto es, el aminoácido utilizado), el grupo funcional obtenido (-OH o -COOH) y los grupos R'' en α al carbono del grupo funcional (H, Ar...).

La primera etapa es el elemento clave en la totalidad del proceso. En ella se ancla un aminoéster (5) a una resina clorometilada. Aunque actualmente existen diversos aminoésteres comerciales, en nuestro caso consideramos más conveniente y

más económica la preparación directa de los ésteres metílicos a partir de los correspondientes aminoácidos naturales, ya que de esta forma se disponía de manera sencilla y a un coste razonable de cantidades suficientes para el trabajo en fase sólida. El método que se utilizó para la preparación de estos aminoésteres fue el tratamiento directo de una solución del aminoácido en metanol con SOCl_2 , obteniéndose rendimientos prácticamente cuantitativos de los correspondientes clorhidratos (Esquema 3.5).



Esquema 3.5: Obtención de aminoésteres a partir de aminoácidos naturales.

La síntesis del aminoéster soportado (**6**) se realizó a partir de una resina clorometilada y de un exceso del clorhidrato del aminoéster correspondiente en DMF a 60°C durante 48h, utilizando como base NaHCO_3 . En estas condiciones la conversión de los grupos clorometilados del polímero fue prácticamente completa tal como se indica en la tabla 3.1.

Las resinas que se obtuvieron en esta reacción mostraron en todos los casos la ausencia de la banda asignable al enlace C-Cl que aparece hacia 1260 cm^{-1} en el espectro de FT-IR, así como la aparición de la señal correspondiente al grupo C=O hacia $1730\text{-}1740\text{ cm}^{-1}$, tal como se muestra para el éster metílico de la leucina polimérico **6b** ($\text{R}=\text{H}$; $\text{R}'=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) en la figura 3.1.

Tabla 3.1.- Resultados obtenidos en la funcionalización de resinas Merrifield con distintos aminoésteres.

RESINA ^a	Conversión % ^b	Funcionalización (mmol/g)
6a	100	0.91
6b	100	0.91
6c	100	0.88
6d	100 ^c	0.50
6e	100 ^d	0.44
6f	100	0.92

a) a partir de una resina Merrifield de 1mmol Cl/g y 1% de DVB (DF=0.11). b) considerando la conversión de los grupos clorometilo. c) 55% si se considera la cantidad del éster metílico de la tirosina que se introduce. d) 51% si se considera la cantidad del éster metílico del triptófano que se introduce.

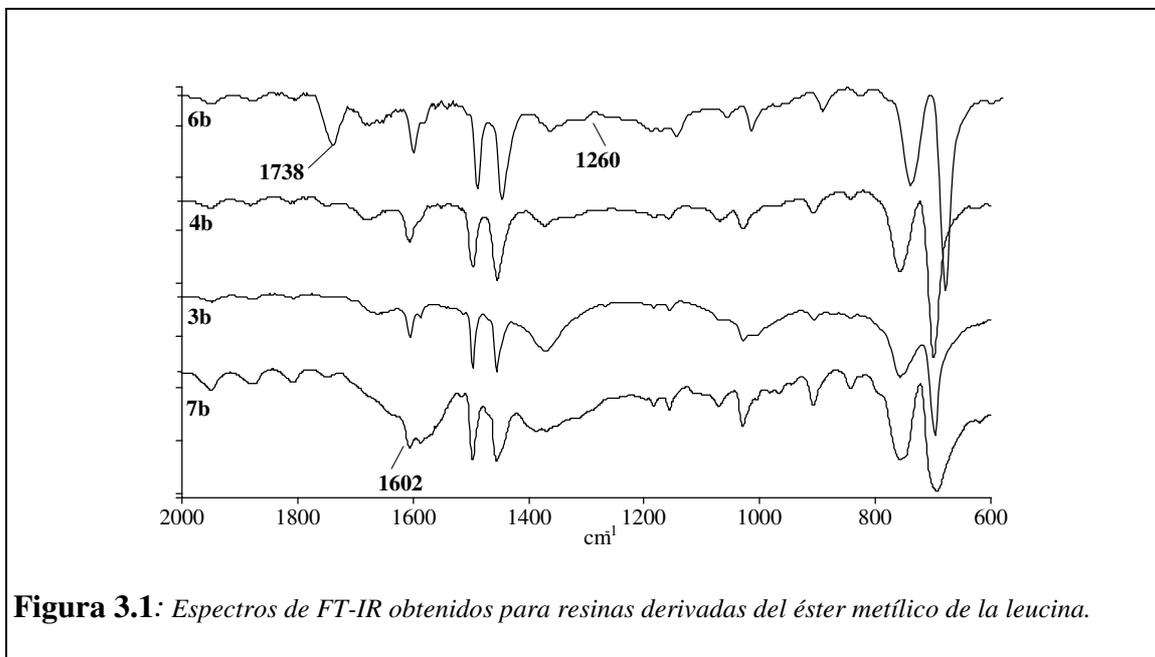
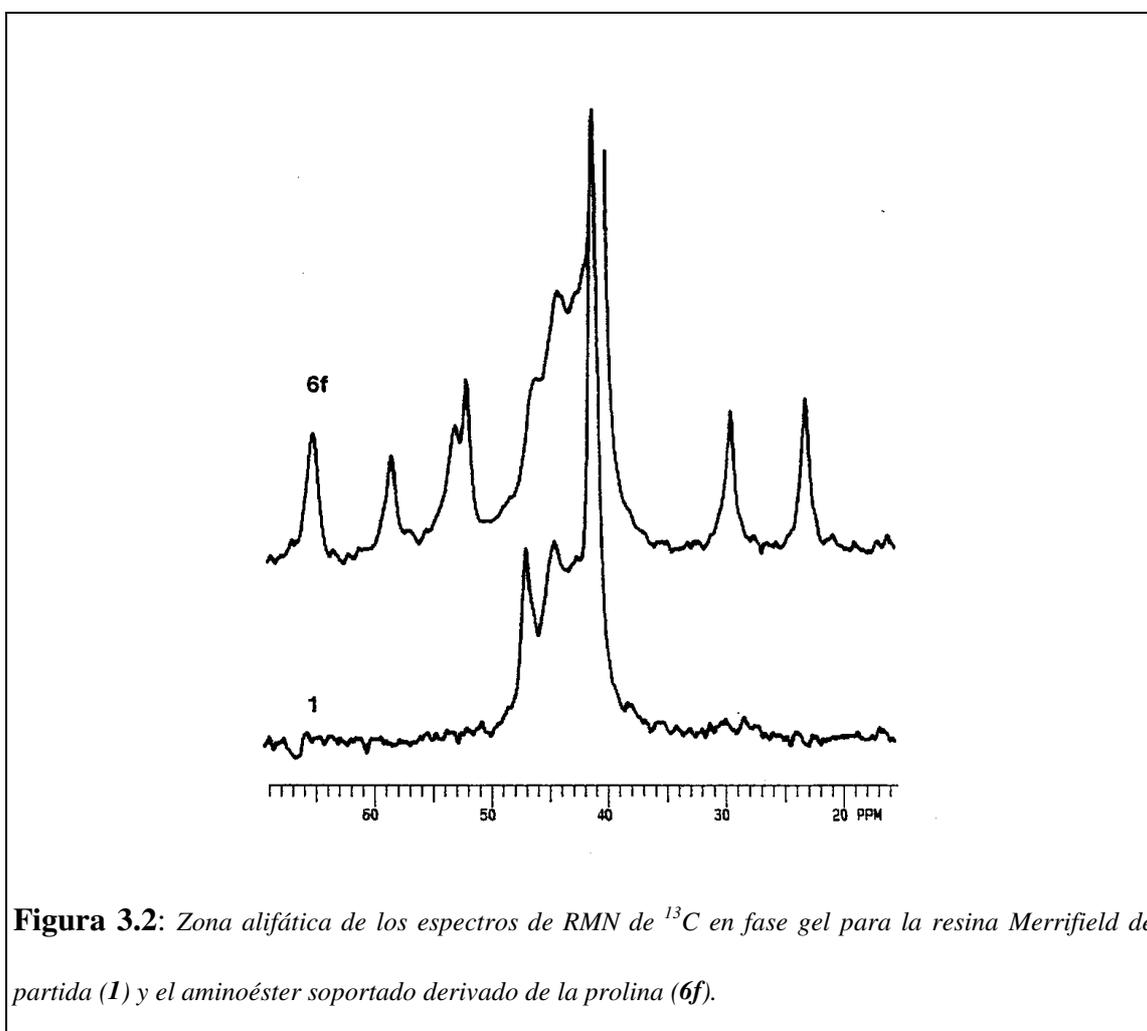


Figura 3.1: Espectros de FT-IR obtenidos para resinas derivadas del éster metílico de la leucina.

Las resinas Merrifield utilizadas presentaban un bajo grado de entrecruzamiento (1% de divinilbenceno), por lo que en la mayoría de los casos se pudo realizar el

análisis de los polímeros funcionalizados mediante espectroscopía de RMN de ^{13}C en fase gel, según las técnicas propuestas por varios autores y por nuestro propio grupo de trabajo⁽⁵⁸⁾. En todos los casos estudiados pudo observarse la desaparición de la señal correspondiente al grupo clorometilo de la resina de partida que aparece hacia 46.3 ppm.

Como puede observarse en la Figura 3.2, para el éster metílico de la prolina soportado (**6f**), la aparición de nuevas bandas en el espectro de RMN de ^{13}C en fase gel permite comprobar la existencia de los grupos funcionales adecuados.



En este caso se observa que además de los picos correspondientes al esqueleto polimérico que aparecen hacia 40-45, 125 y 144 ppm, el polímero funcionalizado

presenta una señal correspondiente al grupo metilo del éster hacia 50 ppm (la cual aparece en los correspondientes espectros de todas las resinas **6**) y las pertenecientes a los grupos R'. Como puede observarse estas nuevas señales se corresponden a las calculadas para el nuevo fragmento introducido (Figura 3.3).

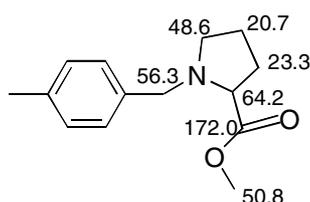
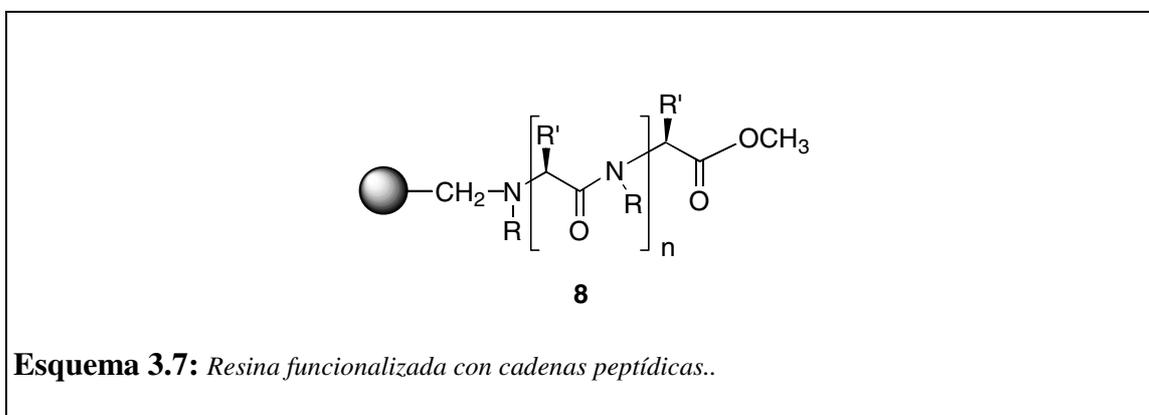
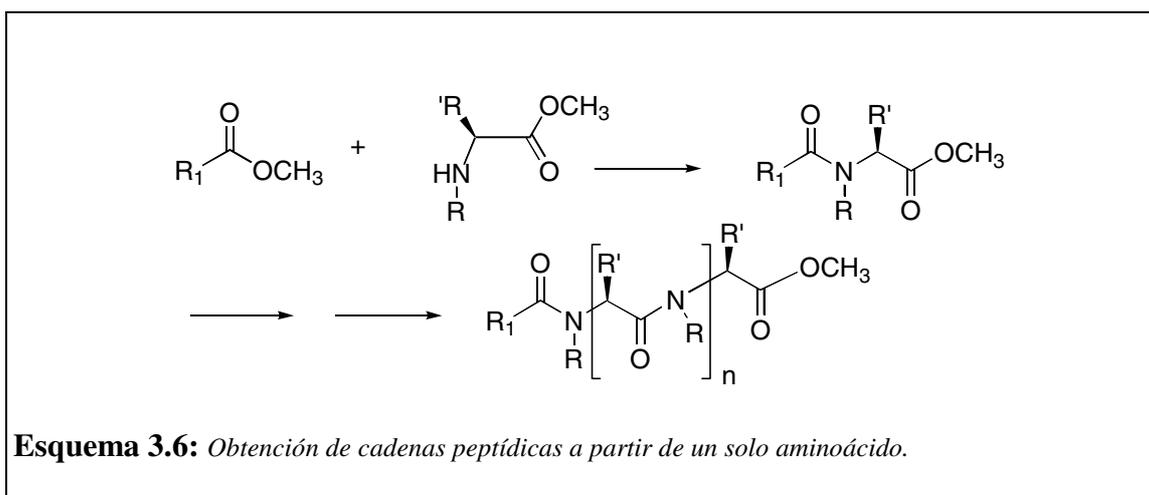


Figura 3.3: Valores de desplazamiento químico en RMN de ^{13}C calculados para el fragmento quiral introducido en el polímero **6f**.

En esta etapa de la síntesis es muy importante un control riguroso de la temperatura, puesto que cuando se superan los 60°C , se produce, además de la N-alquilación, una reacción de aminólisis del grupo éster, obteniéndose el correspondiente grupo amida.

Esta reacción tiene dos efectos no deseados. Por una parte, la naturaleza del reactivo en solución se ve modificado con lo que se pueden generar cadenas peptídicas derivadas de un único aminoácido (Esquema 3.6)

Por otro lado, la participación en esta reacción secundaria de los grupos éster ya anclados, o el anclaje de las cadenas polipeptídicas formadas en solución a través del grupo amino libre, lleva a la aparición de grupos funcionales soportados de estructura general distinta a la esperada como se muestra en el esquema 3.7. Estas estructuras se caracterizan por la presencia de dos bandas C=O claramente diferenciadas en el espectro de FT-IR que corresponden al grupo amida (1675 cm^{-1}) y éster (1730 cm^{-1}).

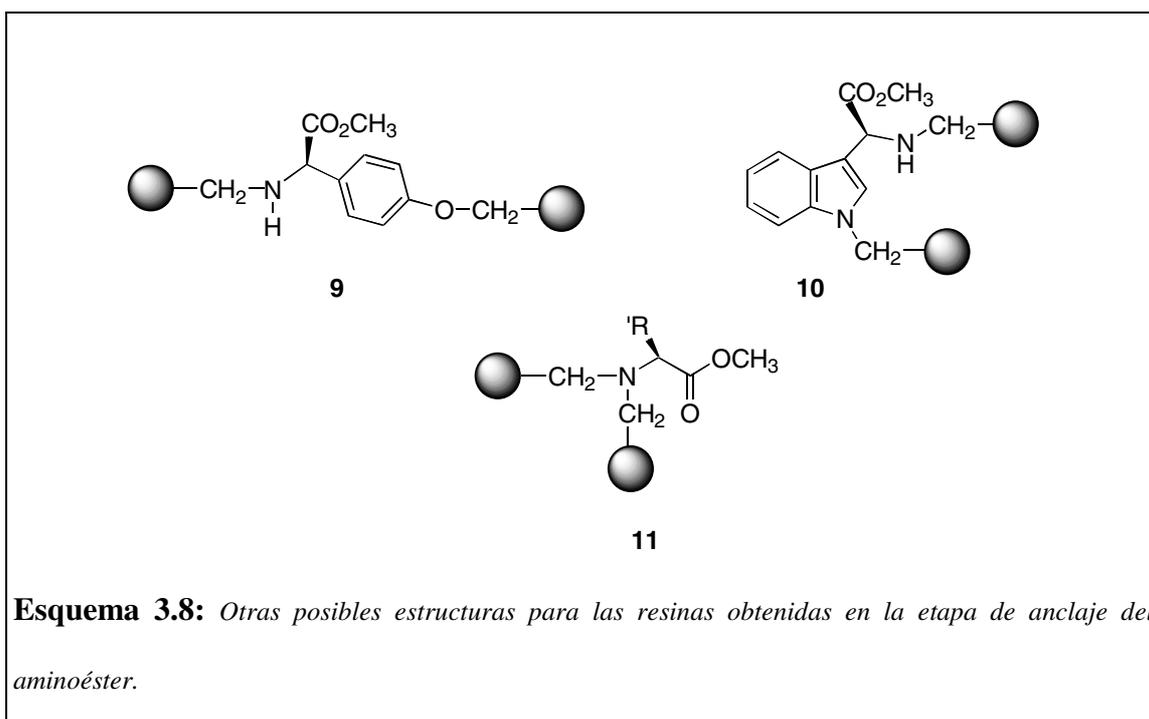


Ahora bien la existencia de estas estructuras interfiere sólo parcialmente en las etapas siguientes de la ruta sintética mostrada en el esquema 3.4. En principio es posible obtener las resinas **4** y **7** a partir de **8** utilizando condiciones de reacción similares a las utilizadas cuando se parte de los polímeros **6**.

También es interesante mencionar que resinas derivadas de poliaminoácidos con una estructura similar a **8** han resultado útiles en el campo de la catálisis enantioselectiva, lo cual abre un camino al uso de resinas del tipo **8** en este campo⁽⁷⁴⁾.

Es necesario un riguroso control de la temperatura cuando se pretenda recuperar el exceso de aminoéster introducido en la etapa de funcionalización de la resina, dado el elevado punto de ebullición que presenta el disolvente utilizado, esto es la DMF.

Otro de los métodos analíticos utilizados en esta etapa fue el análisis elemental. En general, en todos los casos se obtuvo un contenido en nitrógeno coincidente con el esperado para la transformación completa de los grupos clorometilo. Sin embargo en el caso de los polímeros correspondientes a los ésteres de la tirosina (**6d**) y el triptófano (**6e**), el contenido en nitrógeno encontrado fue solamente la mitad aproximadamente de la cantidad calculada para una completa sustitución del cloro por el aminoácido. Dado que los espectros correspondientes de FT-IR mostraron una completa desaparición de la banda C-Cl, esto sugiere que el aminoácido experimenta en estos casos una doble alquilación con los grupos clorometilo de la resina.



Esta hipótesis puede apoyarse en el hecho de que ambos aminoácidos poseen grupos nucleófilos adicionales. Así, podría considerarse la alquilación del oxígeno fenólico en el caso de la tirosina o de la N-alquilación del nitrógeno indólico en el caso del triptófano, para obtener resinas con las estructuras **9** y **10** respectivamente. Ahora bien, estas reacciones, y en particular la última, no son muy comunes en la química en

solución de los aminoésteres correspondientes. En el caso de los aminoésteres que poseen un grupo amino primario, debe tenerse en cuenta la posibilidad de formación de resinas N,N-dialquiladas con estructuras como la **11** que se muestra en el esquema 3.8.

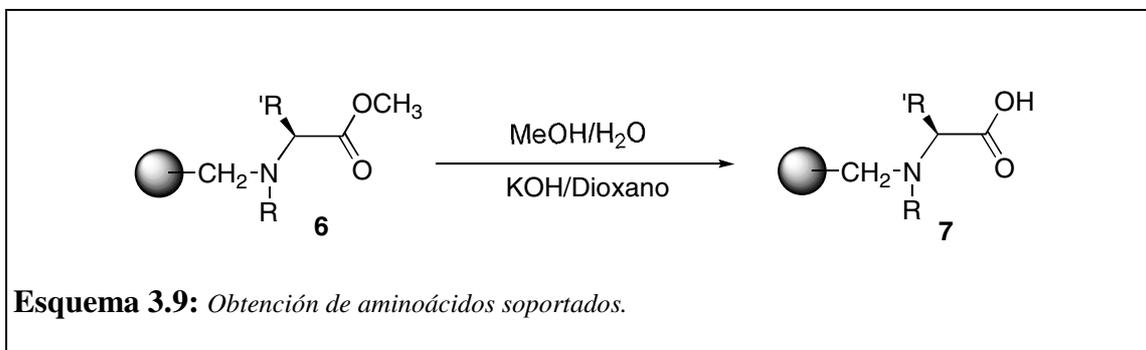
3.2.3 Modificación de polímeros que contienen grupos aminoéster. Obtención de aminoácidos y aminoalcoholes soportados.

Según lo considerado en el esquema 3.4, los polímeros **3**, **4** y **7**, pueden obtenerse de forma directa a partir de las resinas del tipo **6**.

La obtención de los correspondientes aminoácidos soportados (**7**) se realizó mediante la hidrólisis de los aminoésteres poliméricos. Después de ensayar distintas condiciones, la reacción completa se consiguió utilizando una solución concentrada de hidróxido de potasio en una mezcla a reflujo de agua, metanol y dioxano durante 48h (Esquema 3.9). El empleo de condiciones o reactivos más suaves (KOH/EtOH, LiOH/acetona, etc.) produjo siempre una transformación parcial de los grupos éster poliméricos, tal como se puso de manifiesto en los correspondientes espectros de FT-IR.

Esta dificultad a la hora de realizar una reacción aparentemente muy sencilla como es una saponificación de grupos éster en compuestos anclados sobre polímeros, ha sido observada en varias ocasiones tanto en trabajos realizados por nuestro grupo como en los llevados a cabo por otros investigadores ⁽⁷⁵⁾. Posiblemente dicha dificultad se deba al hecho de la gran diferencia de polaridad que existe entre el interior del esqueleto polimérico, altamente hidrofóbico y el medio polar que se necesita para realizar la saponificación. Ello hace que la velocidad de difusión de los reactivos a través del polímero sea extremadamente lenta, lo cual es muy significativo si se tiene en cuenta que, incluso en condiciones en las que los medios empleados son mucho más compatibles con la matriz polimérica, la difusión en el interior de los granos del

polímero es la responsable de la velocidad de la reacción en los procesos sobre soportes de poliestireno-divinilbenceno.



La caracterización de los polímeros **7** se llevó a cabo de forma similar a la empleada para los polímeros **6**. En los espectros de FT-IR se observa la desaparición de la banda C=O hacia 1730 cm^{-1} que corresponde al grupo éster y la aparición de una nueva banda carbonilo hacia $1660\text{-}1650\text{ cm}^{-1}$ relativamente ancha característica del grupo funcional obtenido (como ejemplo, sirva el espectro correspondiente a **7b** en la Figura 3.1).

En cuanto a los espectros de RMN de ^{13}C en fase gel, el rasgo más significativo de las resinas **7** es la desaparición completa de la señal correspondiente al grupo metilo hacia 50 ppm. En todos los casos, los análisis de combustión de estas resinas mostraron un contenido de nitrógeno que estaba de acuerdo con una transformación completa de los grupos funcionales, sin que, aparentemente, se hubieran producido otros procesos secundarios.

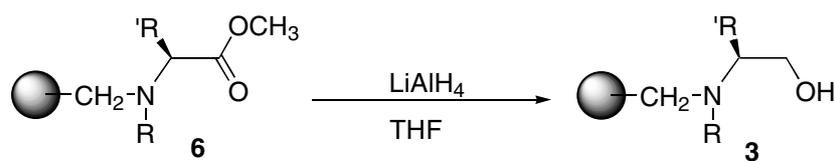
Tabla 3.2.- Resultados obtenidos en la hidrólisis de los aminoésteres soportados 6.

RESINA	Conversión	Funcionalización
--------	------------	------------------

	%	(mmol/g)
7a	100	0.94
7b	100	0.91
7c	100	0.89
7d	100	0.48
7e	100	0.46
7f	100	0.93

La obtención de aminoalcoholes soportados obtenidos a partir de resinas **6** se llevó a cabo bien mediante la reducción con LiAlH_4 del grupo éster o bien por el tratamiento de los polímeros de partida con distintos organomagnesianos.

La reacción de resinas **6** con un exceso de LiAlH_4 en tetrahidrofurano (THF) seco produjo una transformación completa de los grupos aminoéster en grupos aminoalcohol **3** en los cuales las posiciones α con respecto al grupo hidroxilo se encontraban sin substituir (Esquema 3.10).



Esquema 3.10: Obtención de aminoalcoholes soportados **3** mediante reducción del grupo éster.

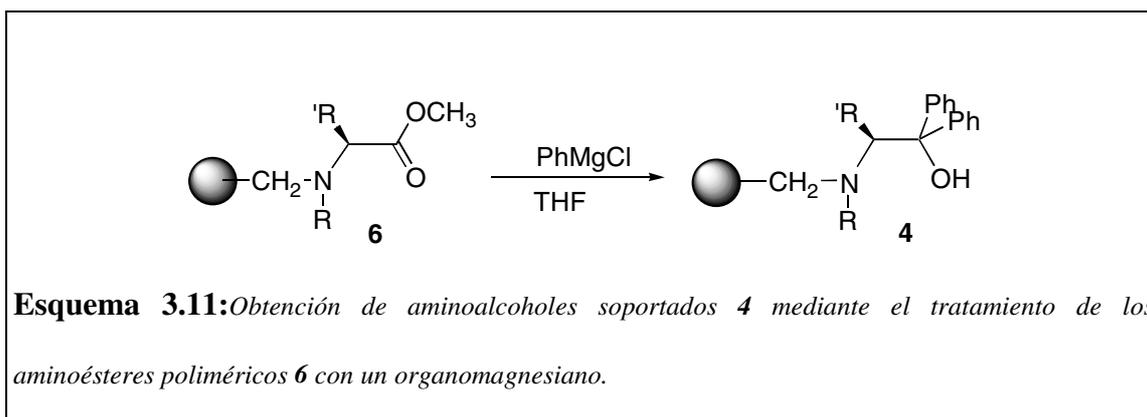
El transcurso de esta reacción se pudo seguir con facilidad a través de la desaparición de la banda carbonilo del grupo éster en los correspondientes espectros de FT-IR, tal como puede apreciarse para el compuesto **3b** en la figura 1. Del mismo modo, los espectros de RMN de ^{13}C en fase gel de estas resinas muestran la desaparición del pico hacia 50 ppm característico del grupo metilo del éster. En esta etapa es muy importante un lavado completo de la resina al final de la reacción a fin de eliminar totalmente los restos de sales metálicas depositadas en el interior apolar de los granos de polímero. Estos residuos resultan muy difíciles de eliminar con posterioridad y pueden llegar a interferir en las posibles aplicaciones de estos materiales. En cuanto a la funcionalización obtenida para este tipo de resinas, en la tabla 3.3 se muestran los resultados.

De manera similar se obtuvieron los correspondientes α,α' -difenilaminoalcoholes **4** ($\text{R}'' = \text{Ph}$) por tratamiento de los aminoésteres soportados **6** con un exceso de una solución de cloruro de fenilmagnesio (Esquema 3.11).

Tabla 3.3.- Resultados obtenidos en la reducción de los aminoésteres soportados **6** con LiAlH_4 .

RESINA	Conversión %	Funcionalización (mmol/g)
3a	100	0.94
3b	100	0.93
3c	100	0.90
3d	100	0.48
3e	100	0.44
3f	100	0.94

Al igual que en el caso anterior la transformación de los grupos éster en grupos alcohol pudo seguirse a través de la desaparición de la banda correspondiente al grupo carbonilo presente en los espectros de FT-IR de los aminoésteres soportados **6**, así como por la ausencia en los espectros de RMN de ^{13}C en fase gel de los productos finales **4** de la señal correspondiente al grupo metilo del éster.



En este caso resulta igualmente importante un lavado cuidadoso de las resinas finales, con el fin de eliminar las sales de magnesio que podrían interferir en los posteriores usos de dichas resinas. En cuanto a los resultados obtenidos, como puede

observarse en la tabla 3.4, las conversiones de los grupos éster fueron cuantitativas en todos los casos. Como en casos anteriores, el grado de funcionalización se ha calculado a partir del contenido de nitrógeno determinado por análisis elemental. Dentro de los límites experimentales, los valores calculados guardan una buena concordancia con los observados para el contenido de nitrógeno de estos polímeros.

*Tabla 3.4.- Resultados obtenidos en la reacción de los aminoésteres soportados **6** con cloruro de fenilmagnesio.*

RESINA	Conversión %	Funcionalización (mmol/g)
4a	100	0.82
4b	100	0.81
4c	100	0.79
4d	100	0.32
4e	100	0.35
4f	100	0.82

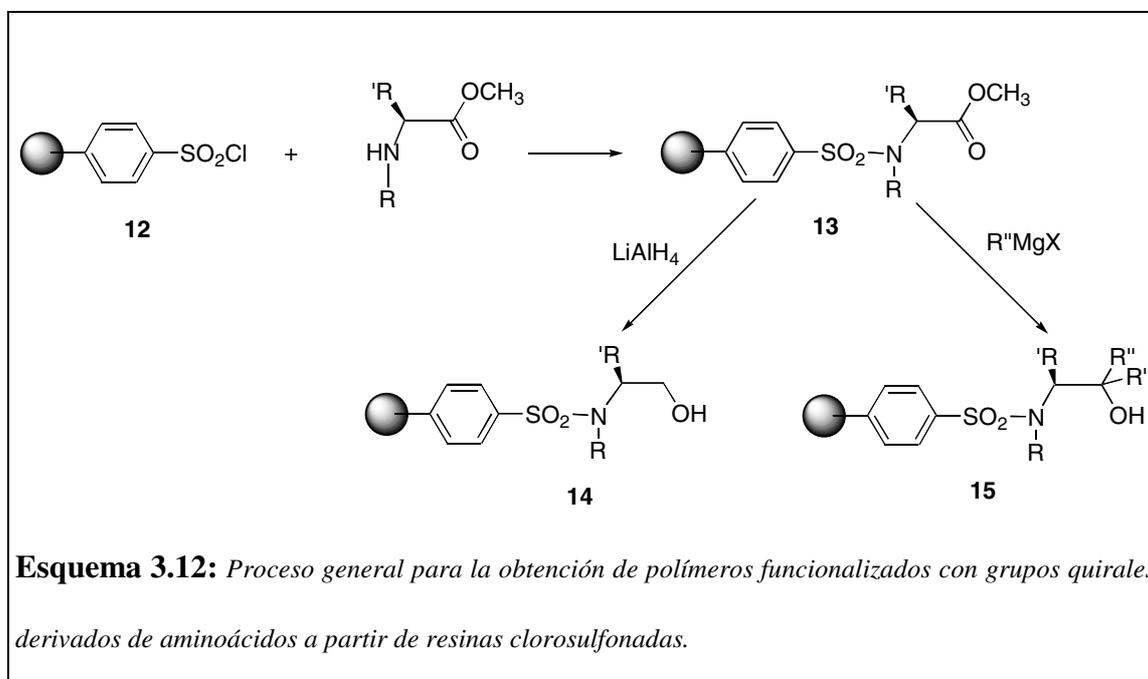
Esta reacción funciona igualmente bien cuando se utilizan otros reactivos organometálicos, obteniéndose siempre conversiones cuantitativas. Como ejemplo se recogen en la tabla 3.5 los resultados obtenidos en la reacción del éster metílico de la leucina soportado (**6b**) con distintos reactivos organomagnesianos. Cabe destacar que los rendimientos obtenidos para estas reacciones a partir de aminoésteres soportados son mucho más elevados que los obtenidos para procesos similares en solución.

*Tabla 3.5.- Resultados obtenidos en la adición de distintos compuestos organomagnesianos al éster soportado **6b**.*

RESINA	R	R'	R''	Conv. %	Funcionalización (mmol/g)
4b	H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅	100	0.81
4g	H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	3,5(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ -	100	0.78
4h	H	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	4-CH ₃ O-C ₆ H ₄ -	100	0.79
4i	H	-CH ₂ -C ₆ H ₅	-C ₁₀ H ₇	100	0.96
4j	H	-CH(CH ₃) ₂	3,5(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ -	100	0.90

3.3 FUNCIONALIZACIÓN DE RESINAS DE POLIESTIRENO-DIVINILBENCENO CLOROSULFONADAS CON FRAGMENTOS QUIRALES DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS.

Los excelentes resultados obtenidos en la funcionalización de resinas clorometiladas con aminoésteres y sus posteriores transformaciones en otros derivados de aminoácidos, nos llevó a pensar en aplicar un proceso similar partiendo de resinas clorosulfonadas (**12**). El proceso general sería el que se muestra en el esquema 3.12.



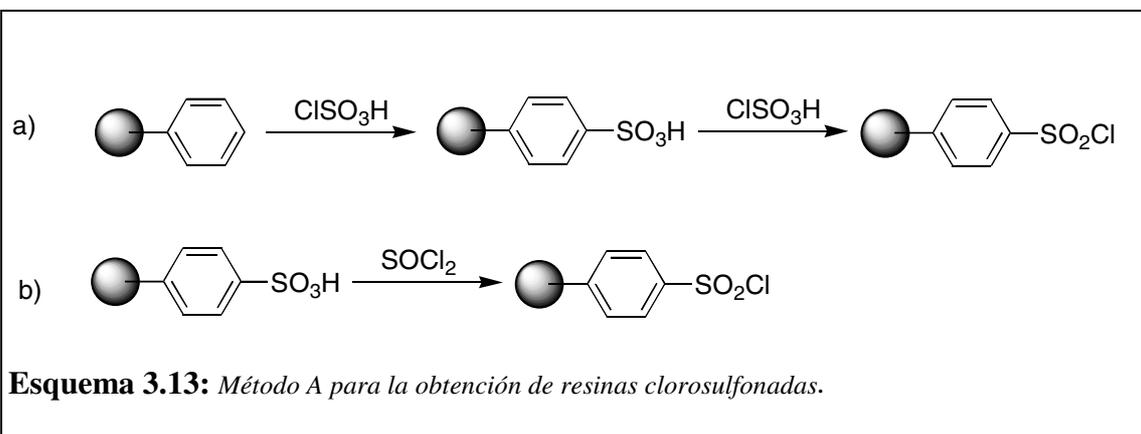
Esquema 3.12: Proceso general para la obtención de polímeros funcionalizados con grupos quirales derivados de aminoácidos a partir de resinas clorosulfonadas.

Las especies soportadas que se obtienen (**13-15**) en este proceso presentan una ventaja fundamental con respecto a las obtenidas a partir de resinas clorometiladas. Esta ventaja viene dada por la mayor acidez que presentan los enlaces N-H en estos compuestos (evidentemente si R=H) debido a la influencia del grupo bencenosulfonilo próximo. De esta manera será más fácil desprotonar el grupo amino, obteniéndose un ligando bidentado, que puede permitir la formación de complejos quelatos con distintos

metales de transición con una estabilidad apreciablemente mayor que la de los formados con especies similares derivadas de N-alquilaminoácidos soportados.

3.3.1 Obtención de resinas de poliestireno-divinilbenceno clorosulfonadas.

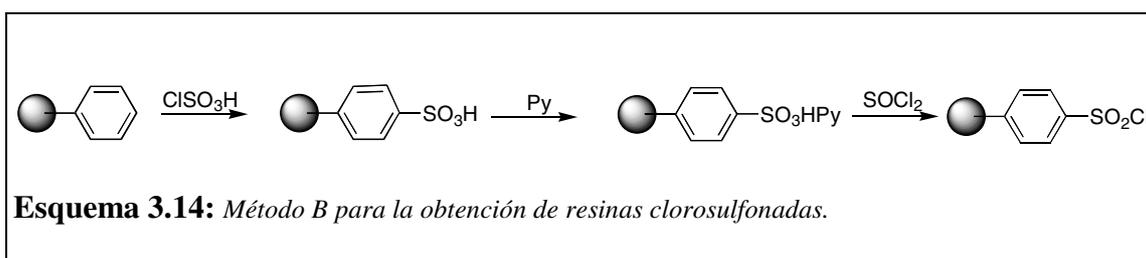
La obtención de las resinas de partida clorosulfonadas con elevados grados de funcionalización (DF=1, aproximadamente 4.5 mmol de grupo funcional por gramo) puede realizarse mediante la clorosulfonación directa de los anillos aromáticos de poliestireno-divinilbenceno en presencia de un exceso de ácido clorosulfónico (método A, esquema 3.13 a) o mediante la reacción de resinas de intercambio iónico sulfonadas con SOCl_2 u otros agentes halogenantes (Esquema 3.13 b)^(46g). En algunos casos es posible obtener estas resinas altamente funcionalizadas de fuentes comerciales ya que este tipo de resinas sulfónicas representan uno de los tipos fundamentales de resinas de intercambio iónico fuertemente ácidas.



Como puede observarse en el esquema 3.13 (a), en una primera fase de este proceso todos los anillos aromáticos del polímero dan lugar a grupos bencenosulfónicos, que posteriormente reaccionan con el exceso del ácido clorosulfónico para formar los correspondientes grupos bencenoclorosulfónicos. Por ello no es posible utilizar este

método para obtener resinas del tipo **12** con un grado de funcionalización más bajo, donde no todos los anillos aromáticos se encuentren funcionalizados.

Con el fin de conseguir polímeros clorosulfonados con un grado de funcionalización variable se puede emplear un método en tres etapas (Esquema 3.14) (método B)^(46h).



En la primera de ellas se lleva a cabo una sulfonación controlada de una parte de los anillos aromáticos de la resina, utilizando condiciones más suaves y un defecto de reactivo. En la etapa posterior se realiza el tratamiento de la resina con piridina a fin de obtener la sal de piridinio de los grupos bencenosulfónicos. Por fin en una última etapa, el polímero se trata con cloruro de tionilo a fin de conseguir una transformación cuantitativa de los grupos ácido sulfónico en los grupos deseados^(46h). Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 3.6.

Las resinas obtenidas por ambos métodos mostraron en todos los casos la aparición de bandas intensas en el espectro FT-IR hacia 1370, 1170 y 570 cm^{-1} , asignables respectivamente, a los enlaces S=O, S-Cl y S-C del grupo clorosulfónico introducido. La intensidad relativa de dichas bandas respecto a las del polímero de partida (1448 y 1489 cm^{-1}), varía según el grado de funcionalización obtenido como puede observarse en la figura 3.4

Tabla 3.6. Obtención de resinas clorosulfonadas.

MÉTODO	RESINA ^a	[ClSO ₃ H]/[Ar] ^b	Conversión ^c %	DF ^d	Funcionalizació n (mmol/g)
A	12a	5.6	92	0.92	4.5
B	12b^e	0.5	92	0.46	3.0
B	12c^f	0.4	100	0.26	2.0

a) a partir de una resina de poliestireno de 1% de entrecruzamiento con divinilbenceno. b) Ar: anillos aromáticos en el poliestireno. c) considerando el %S introducido. d) calculado a partir del %S obtenido por análisis elemental. e) sulfonación llevada a cabo a 70°C. f) sulfonación llevada a cabo a 40°C.

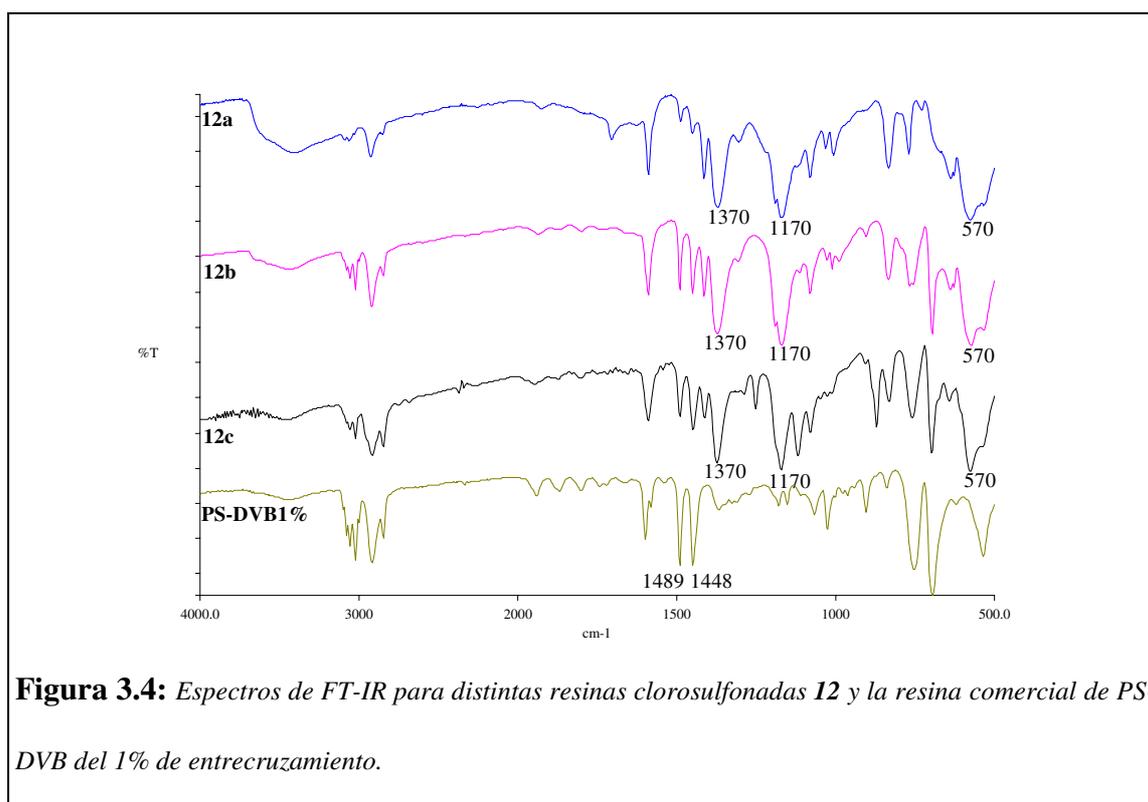


Figura 3.4: Espectros de FT-IR para distintas resinas clorosulfonadas **12** y la resina comercial de PS-DVB del 1% de entrecruzamiento.

En cuanto a los espectros de FT-Raman de estas resinas (Figura 3.5), mostraron la aparición de bandas hacia 1170, 1070 y 374 cm⁻¹, correspondientes al grupo -SO₂Cl.

Ahora bien, cuando se comparan dichos espectros con el obtenido para el ácido clorosulfónico polimérico, se observa la existencia de una pequeña banda hacia 1125cm^{-1} en el espectro del polímero **12b** que no aparece en el correspondiente al **12c**. Dicha banda es asignable al grupo $-\text{SO}_3\text{H}$. Esta observación, junto con los resultados obtenidos en la clorosulfonación que se muestran en la tabla 3.6, hacen de las resinas **12c** las más adecuadas para las posteriores modificaciones químicas que sobre ellas se llevarán a cabo, ya que la presencia de grupos $-\text{SO}_3\text{H}$ en estos polímeros interfieren notablemente en dichas modificaciones. De hecho, cuando se intentaron las transformaciones mostradas en el esquema 3.12 utilizando como resinas de partida los polímeros **12a** y **12b**, los resultados obtenidos fueron siempre poco satisfactorios.

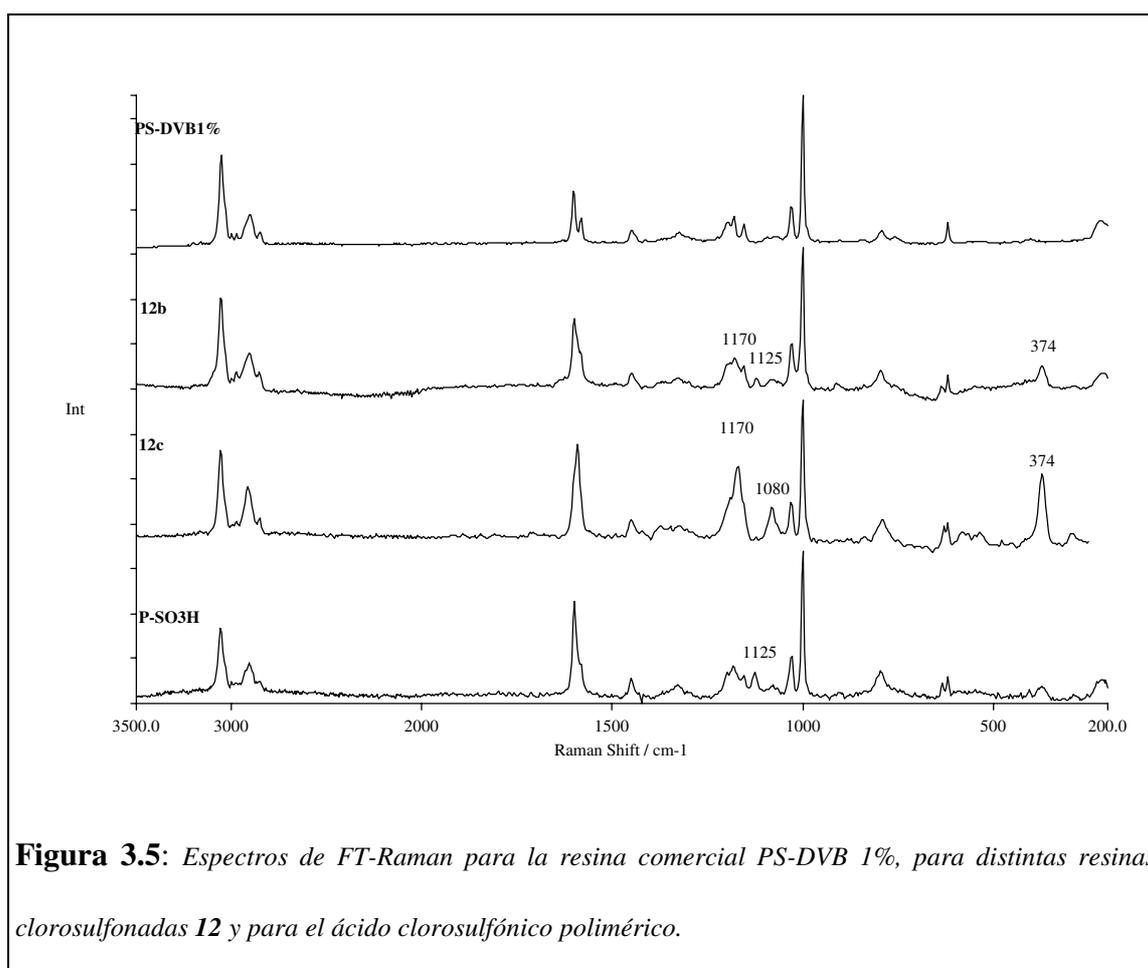
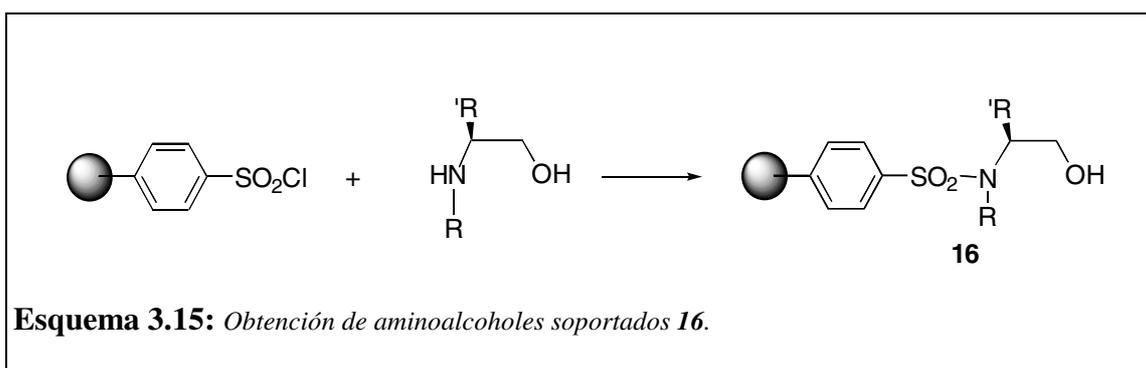


Figura 3.5: Espectros de FT-Raman para la resina comercial PS-DVB 1%, para distintas resinas clorosulfonadas **12** y para el ácido clorosulfónico polimérico.

3.3.2 Anclaje de aminoésteres y su posterior modificación. Obtención de aminoalcoholes soportados.

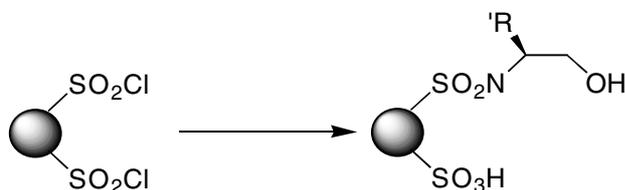
Recientemente Itsuno y colaboradores^(46g-h) han descrito la preparación y uso de algunos N-sulfonilaminoalcoholes soportados. En estos casos se utilizaron dos métodos alternativos. Uno de ellos consistía en la polimerización de N-sulfonilaminoalcoholes que poseen grupos vinilo reactivos. Este método presenta la ventaja teórica de conocer de un modo más preciso el grado de funcionalización del polímero obtenido. Ahora bien, el éxito de la obtención de la especie soportada radica en el hecho de conseguir de una forma rápida y sencilla el monómero quiral de partida, requisito no siempre posible de alcanzar.

El otro método utilizado por el citado grupo de investigación proponía la modificación química de un polímero mediante el anclaje directo de la especie quiral adecuada. Esta fue la ruta elegida para el presente trabajo. En nuestro caso dicha especie quiral es un aminoalcohol (Esquema 3.15).



Cuando se emplearon condiciones de anclaje similares a las utilizadas en la preparación de N-alquilaminoalcoholes soportados, esto es, DMF como disolvente y NaHCO₃ como base, manteniendo la reacción a 60°C durante 48h, se observó una disminución del contenido de N obtenido mediante análisis elemental, respecto al que

cabría esperar para una conversión del 100% de los grupos clorosulfonados. El contenido de S se mantenía, dentro de los límites experimentales, en valores próximos a los esperados. Ello hizo pensar en la posibilidad de que una parte de los grupos SO_2Cl se hubieran hidrolizado a grupos ácido sulfónico, que estarían presentes, por tanto, junto a los grupos funcionales deseados, lo cual no resultaría adecuado para las posteriores aplicaciones de estos polímeros.(Esquema 3.16).



Esquema 3.16: Hidrólisis de una parte de los grupos clorosulfónico en el proceso de anclaje del aminoalcohol.

Efectivamente, el estudio de los espectros de FT-Raman, indicó la presencia de una pequeña banda hacia 1125 cm^{-1} correspondiente al grupo $-\text{SO}_3\text{H}$, tal como se muestra en la figura 3.6 donde aparecen los espectros FT-Raman correspondientes al aminoalcohol soportado derivado de la leucina (**16b**, $\text{R}' = \text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $\text{R}'' = \text{H}$) y al del ácido clorosulfónico polimérico ($\text{DF}=0,26$).

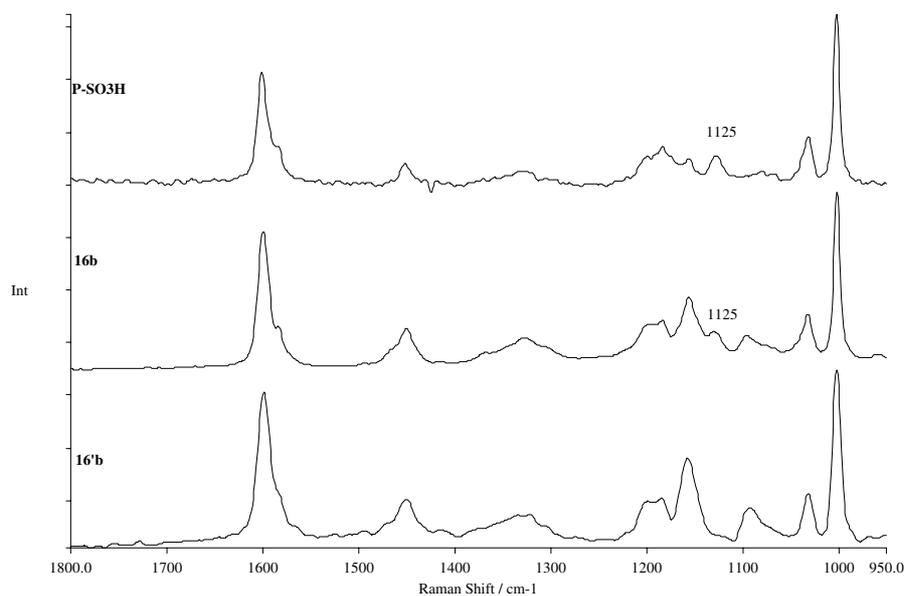


Figura 3.6: Espectros de FT-Raman para el ácido clorosulfónico polimérico y los aminoalcoholes soportados **16 b** y **16'b** derivados de la leucina

Con la utilización de condiciones de temperatura más suaves se consiguieron polímeros con una conversión del 100%, en los que la banda hacia 1125 cm^{-1} del espectro FT-Raman desaparecía (figura 3.6, **16'b**). Sin embargo, y como se ha indicado anteriormente, el elevado coste de los aminoalcoholes de partida hizo pensar en rutas alternativas para la obtención de estos N-sulfonilaminoalcoholes soportados.

Al igual que en el caso de los N-alquilaminoalcoholes poliméricos estas rutas alternativas partían de aminoésteres soportados. Ahora bien, también como en el caso descrito para el anclaje directo de aminoalcoholes, cuando se realizó la síntesis de aminoésteres soportados sobre resinas sulfonadas empleando condiciones similares a las propuestas para la obtención de N-alquilaminoésteres, esto es, manteniendo la reacción a 80°C durante 24h (esquema 3.7), se observó una disminución del porcentaje de N

respecto al que cabría esperar para una conversión del 100% de los grupos clorosulfónicos (Tabla 3.7). También en este caso la cantidad de S se mantenía dentro de los límites esperados.

Tabla 3.7.- Funcionalización de resinas clorosulfonadas con aminoésteres (13').

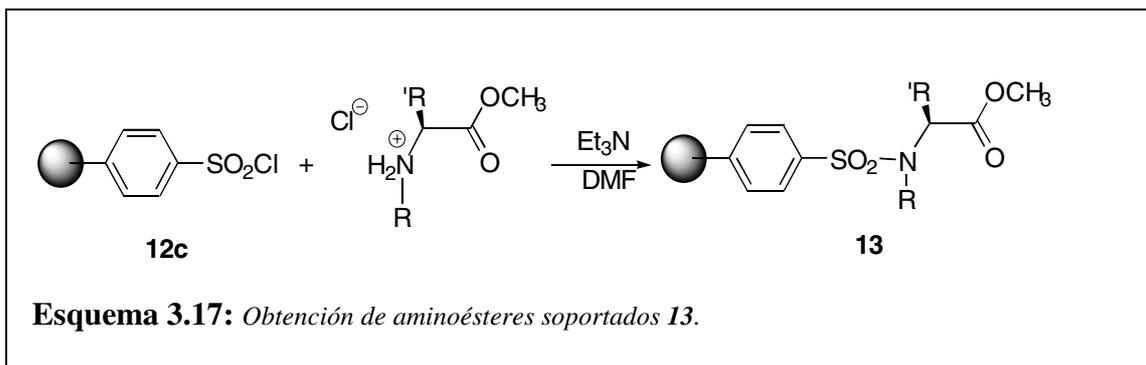
RESINA INICIAL	(mmol/g)	DF	RESINA FINAL	R	R'	Conv. (%)	DF ^a	(mmol/g)
12b	3.0	0.46	13'b	H	CH ₂ CH(CH ₃) ₂	77	0.35	2.0
12c	2.0	0.26	13'c	H	CH ₂ C ₆ H ₅	43	0.11	0.8

a: calculado respecto al %N encontrado por análisis elemental.

Los espectros de FT-Raman confirmaron la existencia de bandas hacia 1125 cm⁻¹, correspondientes a grupos -SO₃H. En este caso la interferencia de dichos grupos en posteriores aplicaciones de la resina, se puso de manifiesto al intentar transformar los polímeros **13'** en los aminoalcoholes **14-15**, transformación que no pudo realizarse de un modo eficiente a pesar de que se ensayaron distintos reactivos y condiciones. El tratamiento de las resinas **13'** con LiAlH₄ bajo condiciones relativamente suaves dio tan sólo una reducción parcial del grupo carbonilo, tal y como pudo comprobarse en los correspondientes espectros de FT-IR. Cuando se realizó un tratamiento con este reactivo en condiciones más drásticas se produjo una pérdida completa del fragmento derivado del aminoácido. Esto no es de extrañar, puesto que el empleo de LiAlH₄ ha sido descrito para la desprotección de grupos amino protegidos como N-tosil derivados⁽⁷⁶⁾.

Al igual que para la síntesis de N-sulfonilaminoalcoholes descrita anteriormente, cuando se ensayaron condiciones de temperatura más suaves en el anclaje de aminoésteres a resinas clorosulfonadas, se obtuvieron polímeros con un 100% de

conversión de los grupos clorosulfónico en grupos aminoéster, en particular cuando se partía de la resina clorosulfonada con menor grado de funcionalización, **12c**. Este extremo pudo comprobarse a partir de los datos de análisis elemental para el contenido de N y de S, que coincidían con los esperados.



Así, la síntesis del aminoéster soportado (**13**) se realizó a partir de una resina clorosulfonada (**12c**) y de un exceso del clorhidrato del aminoéster correspondiente en DMF a temperatura ambiente durante 48h, utilizando como base Et_3N (Esquema 3.17). Los resultados obtenidos para los distintos aminoésteres se recogen en la tabla 3.8.

En esta ocasión no pudo observarse en el espectro de FT-Raman de ninguna de las resinas (**13**) obtenidas una banda hacia 1125 cm^{-1} correspondiente al grupo $-\text{SO}_3\text{H}$. Por otra parte los espectros de FT-IR mostraban la aparición de una banda hacia $1730\text{--}1740\text{ cm}^{-1}$ asignable al grupo carbonilo del éster y la desaparición de la banda hacia 1374 cm^{-1} correspondiente al enlace S-Cl, tal como se muestra para el éster metílico de la leucina soportado **13b** ($\text{R}=\text{H}$; $\text{R}'=\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$) en la figura 3.7 .

Tabla 3.8.- Resultados obtenidos en la funcionalización de resinas clorosulfonadas con distintos aminoésteres.

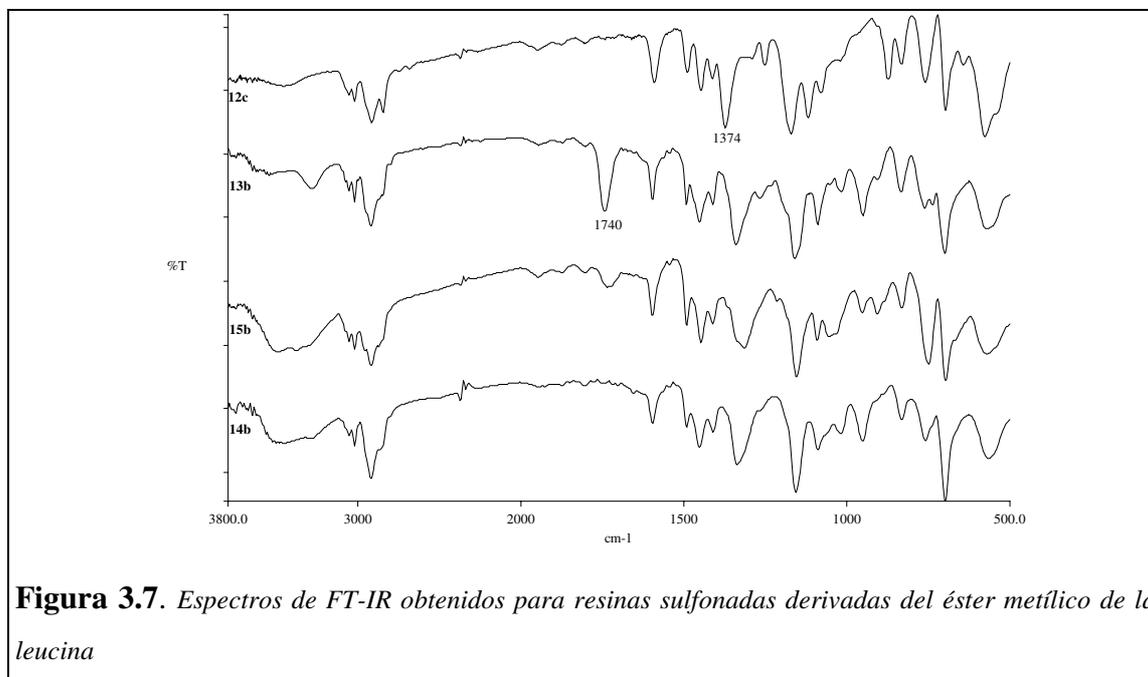
RESINA ^a	R'	Conversión ^b %	Funcionalización (mmol/g) ^c	Funcionalización (mmol/g) ^d
13a	(CH ₃) ₂ CH-	100	1.6	1.7
13b	(CH ₃) ₂ CHCH ₂ -	100	1.6	1.6
13c	C ₆ H ₅ CH ₂ -	100	1.6	1.6

a) a partir de una resina clorosulfonada de un DF aproximado de 0.25, obtenida por clorosulfonación de un polímero comercial de poliestireno-divinilbenceno con un 1% de entrecruzamiento.

b) considerando la conversión de los grupos -SO₂Cl.

c) calculado a partir del % N.

d) calculado a partir del % S.



Las resinas clorosulfonadas de partida presentaban bajos grados de entrecruzamiento (1% de divinilbenceno) por lo que casi siempre se pudo realizar el análisis de los polímeros obtenidos mediante la espectroscopía de RMN de ¹³C en fase

gel. Como puede apreciarse en la figura 3.8, para el éster metílico de la valina soportado (**13a**), la aparición de nuevas bandas en el espectro de RMN de ^{13}C en fase gel permite comprobar la existencia de los grupos funcionales introducidos.

En este caso puede observarse la aparición en el espectro del polímero funcionalizado (**13a**) de una señal hacia 50 ppm asignable al grupo metilo del éster, que aparece en todos los espectros correspondientes a las resinas **13**. Aquí se observan también los picos pertenecientes a los grupos R' del aminoéster. Estas señales se corresponden a las calculadas para el fragmento quiral introducido (Figura 3.9).

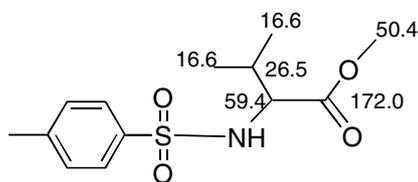
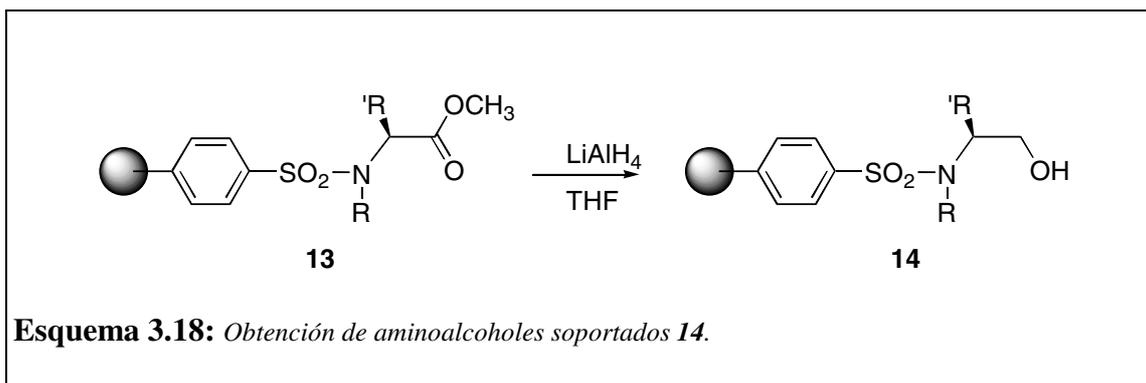


Figura 3.9: Valores de desplazamiento químico en RMN de ^{13}C calculados para el fragmento quiral introducido en el polímero **13a** derivado de la valina.

Según el método propuesto en el esquema 3.12, en esta ocasión sí pudieron obtenerse los correspondientes aminoalcoholes soportados (**14-15**) a partir de las resinas del tipo **13** que se acaban de describir. Dichos aminoalcoholes soportados se obtuvieron, bien mediante el tratamiento del grupo éster con LiAlH_4 o bien por reacción de los polímeros **13** con distintos organomagnesianos. Esto parece demostrar que, efectivamente, resulta muy importante el que en la resina **13** no existan grupos ácido sulfónico libres.

El tratamiento de resinas **13** con un exceso de LiAlH_4 en THF seco dio como resultado una transformación completa de los grupos éster en grupos alcohol. Los aminoalcoholes soportados (**14**) así obtenidos presentaban las posiciones α sin substituir (Esquema 3.18).



Las resinas (**14**) mostraban espectros de FT-IR en los cuales se observaba la desaparición de la banda carbonilo del grupo éster, tal y como puede observarse en la figura 3.7, para el compuesto **14b**. En cuanto a los espectros de RMN de ^{13}C en fase gel, se observó la desaparición de la señal hacia 50 ppm correspondiente al grupo metilo del éster. Como ejemplo en la figura 3.10 se muestra la zona alifática de los espectros de RMN de ^{13}C para las resinas **13a** y **14a** derivadas de la valina.

Un buen lavado de la resina es fundamental para la eliminación de restos de sales metálicas que pueden quedar en el polímero y que con posterioridad podrían interferir en la aplicación de los mismos. La funcionalización de los aminoalcoholes soportados (**14**) se muestran en la tabla 3.9.

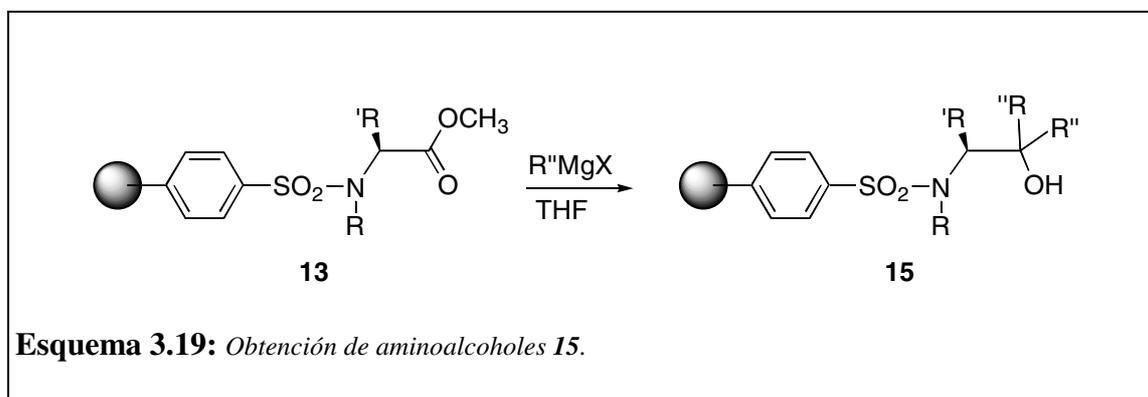
*Tabla 3.9.- Resultados obtenidos en la reducción de aminoésteres soportados **13** con LiAlH_4 .*

RESINA	Conversión % ^a	Funcionalización (mmol/g) ^b
14a	100	1.6
14b	100	1.7
14c	100	1.5

a: considerando la conversión de los grupos aminoéster.

b: a partir del % N encontrado por análisis elemental.

De un modo similar se obtuvieron los α,α' -difenilaminoalcoholes soportados (**15**) ($R'' = Ph$), mediante la reacción de los aminoésteres (**13**) con un exceso de una solución de cloruro de fenilmagnesio en THF (Esquema 3.19).



Como se ha expuesto anteriormente, el seguimiento de la reacción se realizó a través de los espectros de FT-IR, en los que se observó la desaparición de la banda hacia 1730 cm^{-1} correspondiente al grupo carbonilo del éster (Figura 3.7). En cuanto a los espectros de RMN de ^{13}C en fase gel de estas resinas también pudo observarse la ausencia de un pico hacia 50 ppm correspondiente al grupo metilo del éster.

*Tabla 3.10.- Resultados obtenidos en la reacción de aminoésteres funcionalizados **13** con cloruro de fenilmagnesio.*

RESINA	Conversión % ^a	Funcionalización (mmol/g) ^b
15a	100	1.4
15b	100	1.4
15c	100	1.3

a: considerando la conversión de los grupos aminoéster.

b: a partir del % N encontrado por análisis elemental.

También en esta síntesis resulta muy importante un buen lavado final del polímero obtenido, a fin de eliminar cuantitativamente las sales de magnesio que podrían interferir en posteriores aplicaciones de estas resinas. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 3.10, donde puede apreciarse que la transformación de los grupos éster en alcohol ha sido cuantitativa.

Tabla 3.11.- Resultados obtenidos en la adición de distintos compuestos organomagnesianos a aminoésteres soportados 13.

RESINA	R'	R''	Conversión % ^a	Funcionalización (mmol/g) ^b
15a	-CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅	100	1.4
15d	-CH(CH ₃) ₂	3,5(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃ -	100	1.3
15e	-CH(CH ₃) ₂	-C ₁₀ H ₇	100	1.4

a: considerando la conversión de los grupos aminoéster.

b: a partir del % N encontrado por análisis elemental.

Se prepararon otros N-sulfonilaminoalcoholes soportados mediante la reacción de los aminoésteres **13** con distintos reactivos organometálicos, obteniéndose en todos los casos conversiones cuantitativas. Los datos obtenidos se recogen en la tabla 3.11.

3.4 PREPARACIÓN DE COMPLEJOS METÁLICOS DE TITANIO A PARTIR DE RESINAS FUNCIONALIZADAS DE POLIESTIRENO-DIVINILBENCENO.

En apartados anteriores se ha descrito la preparación de pequeñas librerías de compuestos poliméricos que contienen distintos grupos quirales derivados de

aminoácidos. De todos ellos, aquellos que contienen fragmentos con la función aminoalcohol poseen, como ya se ha indicado, un uso potencialmente más elevado, como auxiliares quirales ^{(15), (64), (67)-(69)}, que otras de las funcionalizaciones obtenidas. Ello es debido a la capacidad que poseen los aminoalcoholes de actuar como ligandos en la formación de complejos metálicos quirales, los cuales pueden ser empleados como catalizadores o como reactivos en posteriores reacciones asimétricas.

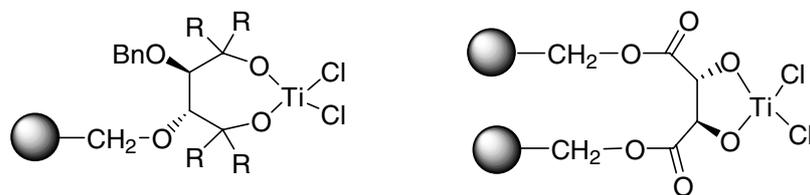
Entre los aminoalcoholes soportados obtenidos pueden establecerse, de un modo general, dos grupos, esto es los N-alquilaminoalcoholes y los N-sulfonilaminoalcoholes, según la resina de partida utilizada en su preparación. El comportamiento como ligando de especies metálicas de dichos polímeros estará supeditado en gran manera a la presencia del grupo sulfonilo. Así, mientras los N-sulfonilaminoalcoholes poliméricos es probable que puedan formar complejos quelatos con especies metálicas, la menor acidez del H del grupo amino en el caso de los N-alquilaminoalcoholes dificultará la obtención de un ciclo suficientemente estable en la formación del complejo.

Con el fin de mostrar el diferente comportamiento como ligandos de ambos grupos de aminoalcoholes soportados, en el presente trabajo se han ensayado complejos metálicos de titanio obtenidos a partir de dichas resinas. Al mismo tiempo se pretendía preparar reactivos y catalizadores poliméricos capaces de actuar como auxiliares quirales en reacciones enantioselectivas.

En reacciones con inducción asimétrica, el auxiliar interviene de manera que su centro quiral permanece temporalmente anclado a una molécula aquiral, controlando así la aproximación del reactivo externo y favoreciendo por tanto, una reacción enantioselectiva. Puesto que este auxiliar quiral puede liberarse sin sufrir modificaciones importantes, bien al final o bien durante la reacción, este proceso resulta particularmente interesante cuando se utilizan polímeros insolubles como auxiliares

quirales, ya que resulta fácil separarlos del medio de reacción y purificarlos para ser reutilizados de nuevo, tal y conforme se ha señalado anteriormente.

Desde la introducción en los años 1950 de los compuestos organometálicos de titanio, continuamente se proponen nuevas aplicaciones de los mismos como catalizadores o incluso como reactivos de numerosas reacciones químicas. Esto no es de extrañar dada la abundancia, economía y baja toxicidad de los compuestos de titanio. La síntesis de diversos compuestos organometálicos derivados del titanio se ha descrito en numerosas publicaciones⁽⁷⁷⁾. Sin embargo su utilización sobre soportes poliméricos ha sido mucho menos estudiada. Recientemente por parte de Seebach⁽⁷⁸⁾ y de nuestro propio grupo⁽⁷⁹⁾ se han descrito reacciones Diels-Alder enantioselectivas en las que actúan como catalizadores complejos formados por resinas que incluyen derivados del ácido tartárico (**1**) o TADDOLes (**2**) y sales de titanio. Las estructuras propuestas para estos complejos se muestra en el esquema 3.20.



Esquema 3.20: Estructuras propuestas para los complejos poliméricos formados con titanio.

En dichos complejos se utilizó como compuesto de titanio el TiCl_4 o algún derivado del mismo como $\text{Ti}(\text{OCH}(\text{CH}_3)_2)_2\text{Cl}_2$. Habitualmente, el catalizador se generaba “in situ”, puesto que el enlace Ti-Cl tiende a hidrolizarse con facilidad, lo cual dificulta su manipulación, ya que ésta debe realizarse bajo atmósfera inerte. En estos casos se analizó el contenido de metal en el polímero mediante espectroscopía de emisión de plasma.

En nuestro caso, el polímero que actúa como ligando contiene un aminoalcohol, lo cual supone que la obtención de un complejo quelato queda supeditada a la formación de los enlaces O-Ti y N-Ti. Ahora bien, éste último tendrá poca estabilidad, puesto que los H del grupo amino resultan mucho menos ácidos (sobre todo en el caso de los N-alquilaminoalcoholes) que el H del alcohol. Por tanto, probablemente el complejo **16** que se forme con el Ti no presentará un ciclo estable y así, los enlaces Ti-Cl resultan todavía más hidrolizables que en los casos anteriores, ya que las moléculas de agua podrían acceder fácilmente a ellos dada la mayor libertad de giro del enlace Ti-O (figura 3.11).

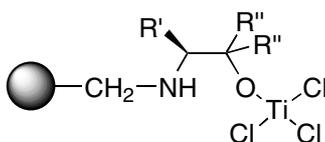
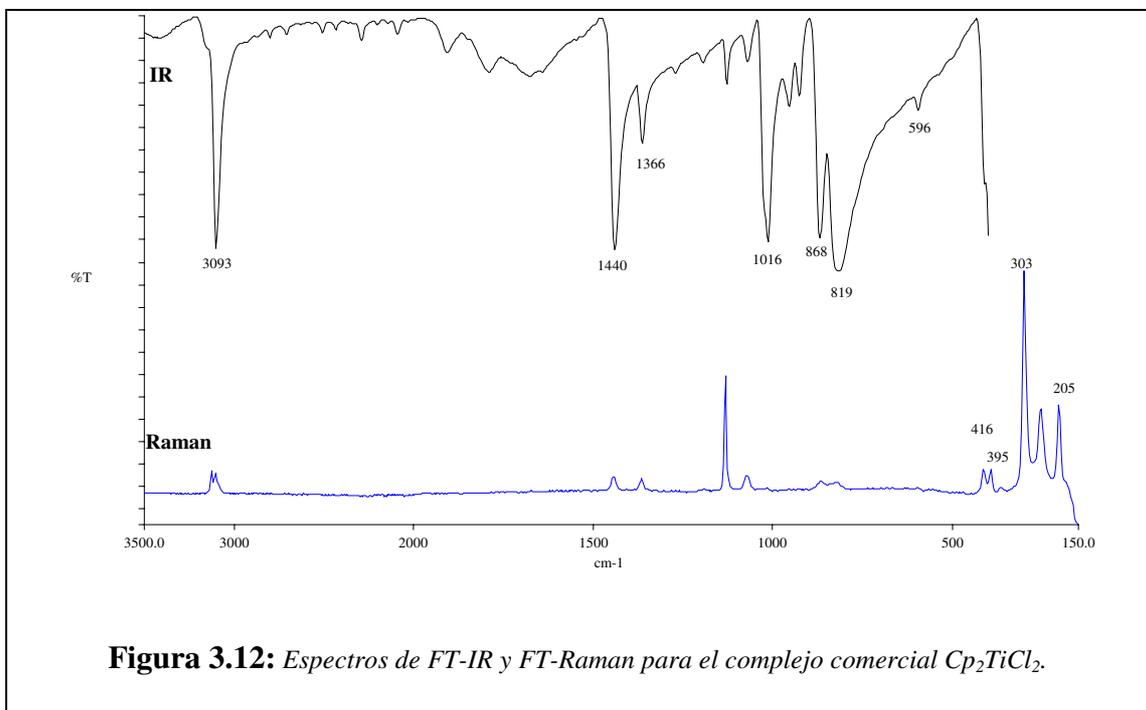


Figura 3.11.: Estructura propuesta para el complejo **16** formado entre un aminoalcohol polimérico y $TiCl_4$.

Por tanto, se planteó la búsqueda de otros compuestos de titanio que permitieran la formación de complejos con una mayor estabilidad frente a la hidrólisis, de manera que su análisis y posterior manipulación resultara más cómoda y eficaz.

Entre los complejos de titanio utilizados como catalizadores o incluso como reactivos en síntesis en fase homogénea, los más ampliamente utilizados incluyen como ligando el ciclopentadienilo (Cp)⁽⁷⁰⁾. Este ligando aporta gran estabilidad termodinámica a la especie catalítica. Ello es debido a los electrones adicionales que aporta el anillo del ciclopentadienilo, los cuales producen una disminución de la acidez del titanio, y por

tanto también una mayor estabilidad hidrolítica de sus compuestos. La especie elegida fue el Cp_2TiCl_2 cuyos espectros de FT-IR y FT-Raman se muestran en la figura 3.13.



La caracterización de estos espectros se ha realizado a partir de datos bibliográficos para compuestos similares⁽⁸⁴⁾. La asignación de bandas para el espectro de FT-IR se recoge en la tabla 3. 12.

Tabla 3.12.- Frecuencias de IR y Raman observadas y asignación de bandas para el compuesto Cp_2TiCl_2 .

Frecuencia (cm ⁻¹) IR	Frecuencia (cm ⁻¹) Raman	Asignación
3093*	3095	v (C-H)
1440* 1366	1440 1366	v (C-C)

1095	1100*	
1016*	--	δ (C-H)
868* 819*	--	π (C-H)
--	416	Vibración del anillo
--	395	ν (Ti-Cp)
--	303*	Ti-Cl
--	205	δ (Cp-Ti-Cp)

*: bandas de mayor intensidad.

En cuanto a las bandas observadas en el espectro de FT-Raman cabe señalar en la zona baja del espectro, dos bandas hacia 416 y 395 cm^{-1} , asignables a la vibración del anillo de ciclopentadienilo y al enlace Ti-Cp respectivamente. En cuanto a la banda intensa hacia 303 cm^{-1} se trataría de la banda correspondiente al enlace Ti-Cl.

La síntesis de los complejos poliméricos de titanio, se llevó a cabo mediante el tratamiento de la resina escogida con Cp_2TiCl_2 , en tolueno, a reflujo, bajo atmósfera inerte durante 24h⁽⁸⁵⁾. Tras el filtrado y lavado de la resina se sometió a la misma a diversos análisis.



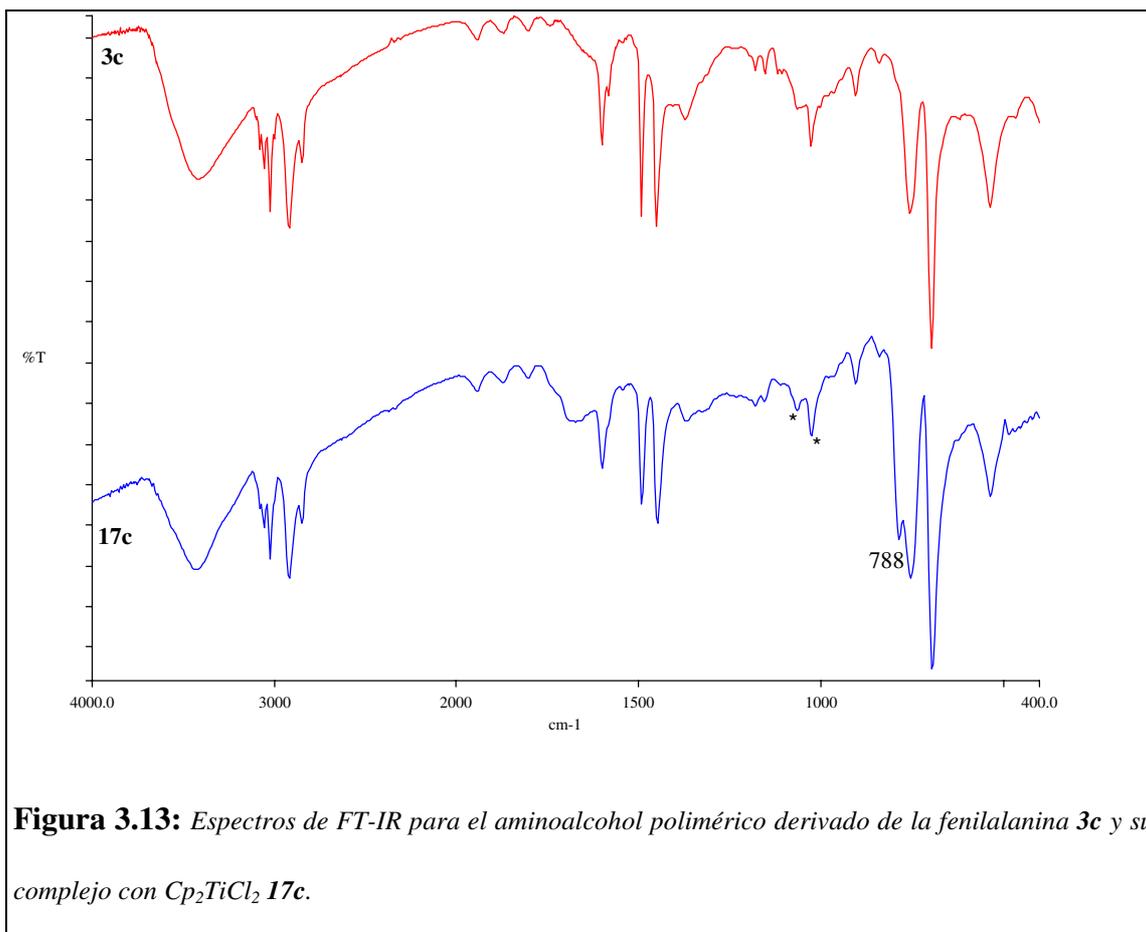
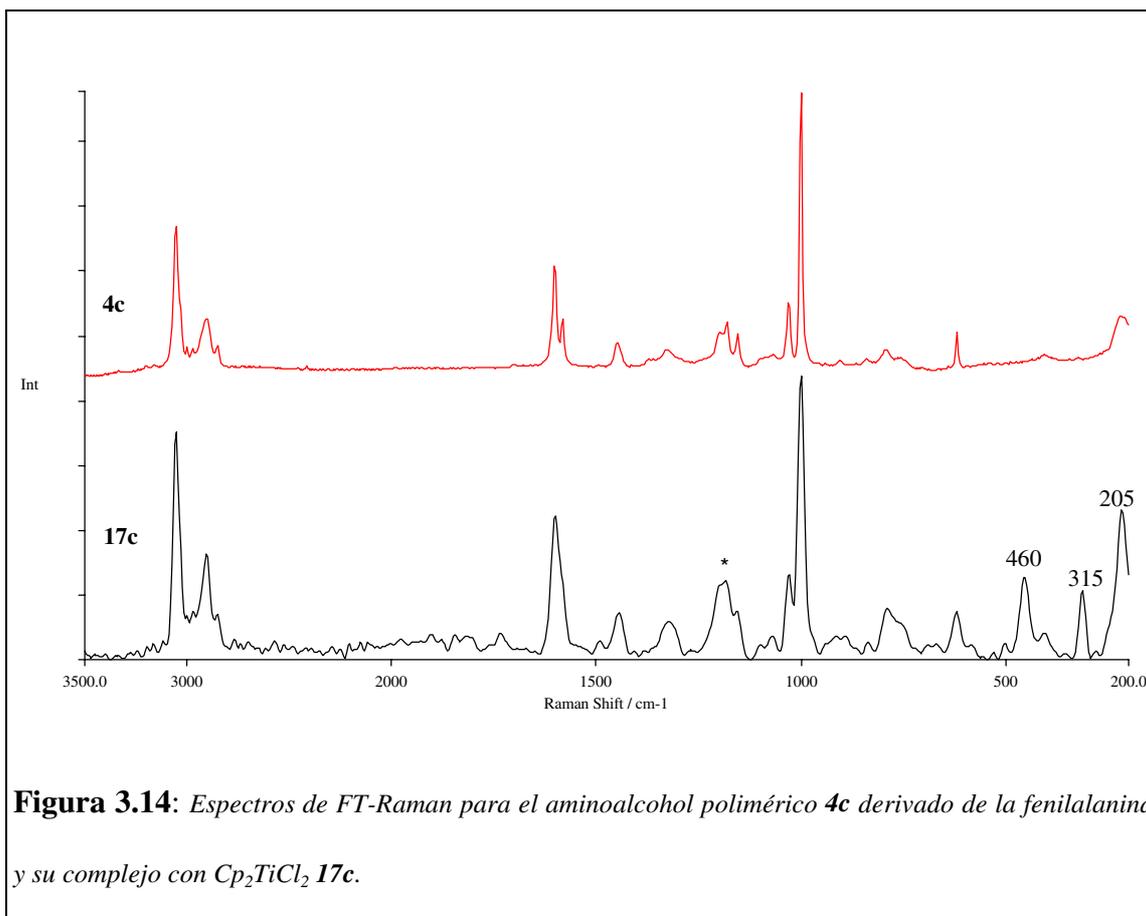
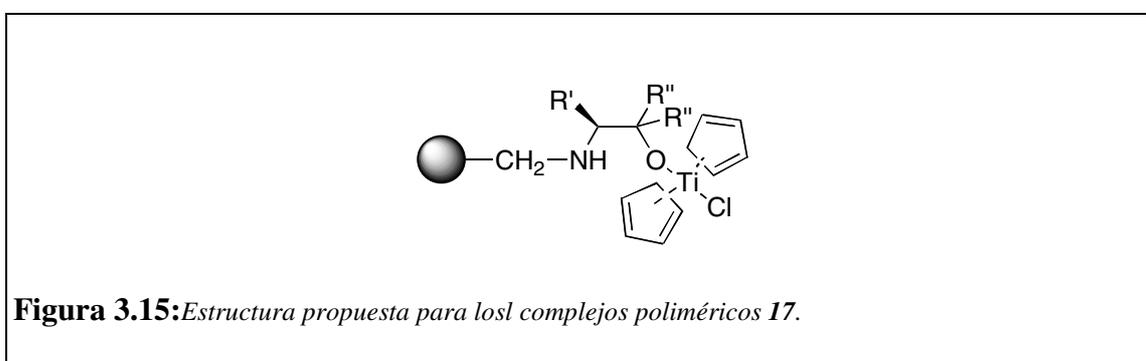


Figura 3.13: Espectros de FT-IR para el aminoalcohol polimérico derivado de la fenilalanina **3c** y su complejo con Cp_2TiCl_2 **17c**.

En el caso de los complejos formados a partir de los N-alquilaminoalcoholes, los espectros de FT-IR (Figura 3.13), mostraron la aparición de una banda intensa hacia 788 cm^{-1} asignable al enlace C-H del ciclopentadienilo. Así mismo se observaron pequeñas variaciones en el espectro FT-IR del complejo hacia 1100 cm^{-1} debidas al enlace C-C del ciclopentadienilo y hacia 1015 cm^{-1} , correspondientes a la deformación del enlace C-H. Por otra parte el espectro de FT-Raman (Figura 3.14) mostraba la aparición de bandas hacia 460 cm^{-1} asignable al enlace Ti-Cp, a 315 cm^{-1} cuya aparición podría asignarse al enlace Ti-Cl y a 205 cm^{-1} correspondiente a los enlaces Cp-Ti-Cp. Se observa también un aumento en la intensidad de la banda hacia 1181 cm^{-1} correspondiente al enlace C-C del ciclopentadienilo.



En cuanto al contenido de titanio en el complejo polimérico, el análisis por espectroscopía de emisión de plasma reveló un contenido de titanio similar al esperado para la estructura propuesta para el complejo metálico. Dicha estructura se muestra en la figura 3.15.



Algunos de estos complejos se emplearon como catalizadores en reacciones Diels-Alder, aunque no se obtuvieron resultados satisfactorios.

Cuando los complejos metálicos se formaron a partir de N-sulfonilaminoalcoholes poliméricos, bajo las mismas condiciones de reacción, los espectros de FT-IR de las especies obtenidas presentaron variaciones en las bandas hacia 1100 cm^{-1} , 1015 cm^{-1} y 788 cm^{-1} , debidas a la presencia de los anillos de ciclopentadienilo (figura 3.16).

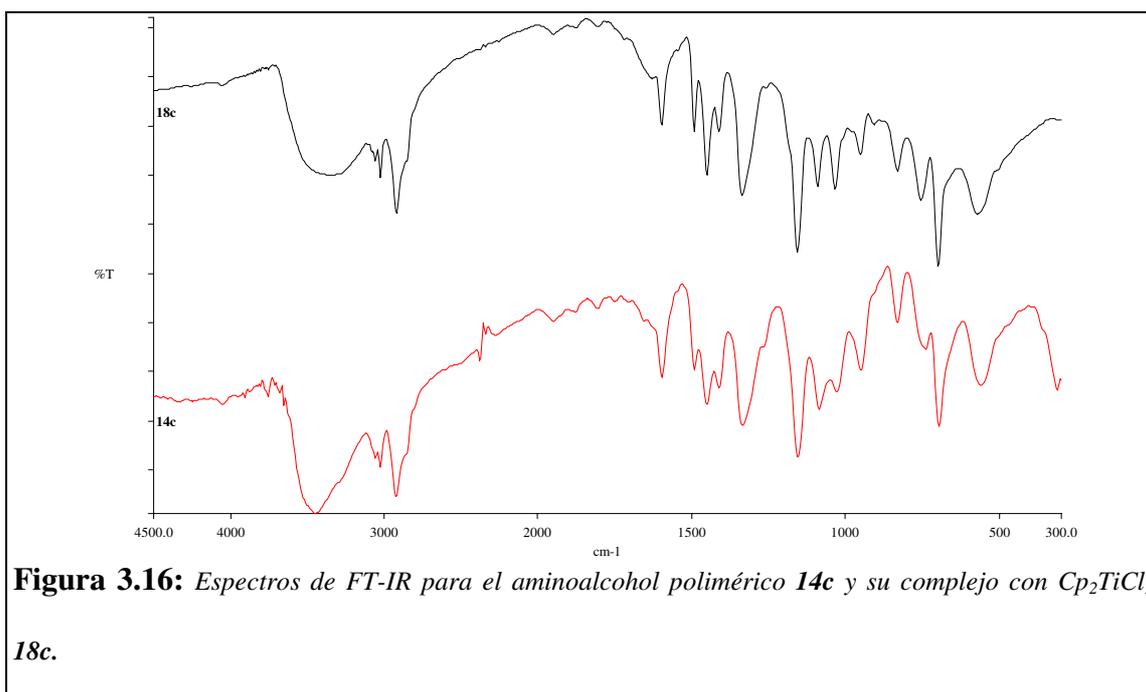
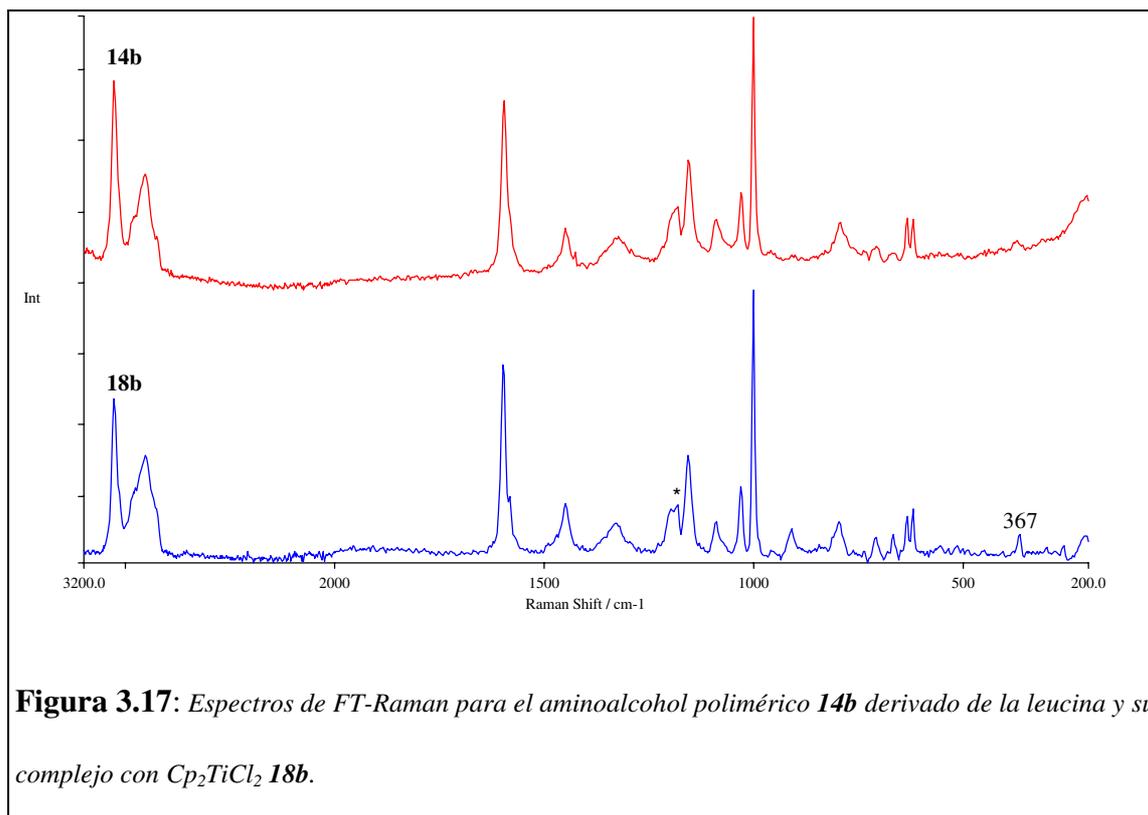
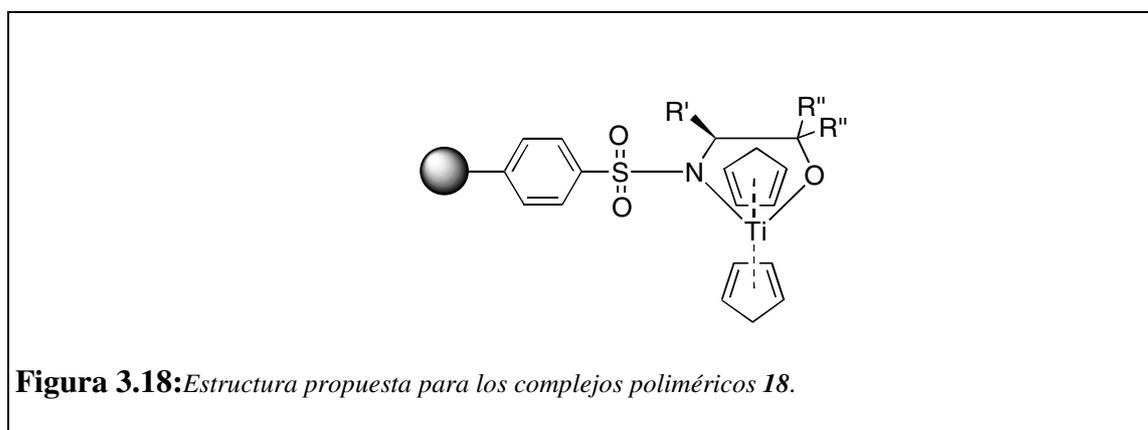


Figura 3.16: Espectros de FT-IR para el aminoalcohol polimérico **14c** y su complejo con Cp_2TiCl_2 **18c**.

Los resultados obtenidos para estos complejos en espectroscopía de FT-Raman muestran en todos los casos la aparición de bandas hacia 367 cm^{-1} , asignable al enlace Ti-Cp y 210 cm^{-1} correspondiente a la deformación de los enlaces Cp-Ti-Cp. También pueden observarse ligeras variaciones hacia la zona de 1100 cm^{-1} , debidas a la presencia de los anillos de ciclopentadienilo. Ahora bien en todos los casos se observó la ausencia de la banda hacia 315 cm^{-1} asignable al enlace Ti-Cl.(Figura 3.17)



Este resultado hace pensar en la posibilidad de formación de un complejo quelato entre el ligando bidentado polimérico y el Cp_2TiCl_2 (figura 3.18). Esto no es de extrañar dado el aumento, con respecto a los N-alquilaminoalcoholes, de la acidez del H del grupo amino debida al grupo $-SO_2-$ próximo.



La ausencia del enlace Ti-Cl, que parece ser un rasgo esencial asociado al comportamiento de especies de titanio como catalizadores ácidos de Lewis, hace que no se hayan considerado, de momento, estos complejos poliméricos **18** como catalizadores de este tipo, en procesos de Diels-Alder, por ejemplo.

3.5 PREPARACIÓN DE COMPLEJOS METÁLICOS CON ALUMINIO A PARTIR DE RESINAS FUNCIONALIZADAS DE POLIESTIRENO-DIVINILBENCENO. REDUCCIONES ENANTIOSELECTIVAS.

Durante años el diseño de auxiliares quirales poliméricos se iniciaba con la elección de un proceso en solución en el cual participaba una especie quiral determinada. Dicha especie, o una muy similar, se inmovilizaba sobre la matriz polimérica, tras realizar las modificaciones químicas necesarias de la misma. Actualmente, aunque esta metodología sigue utilizándose, las nuevas técnicas derivadas de la química combinatoria, llevan a la preparación de pequeñas librerías de compuestos poliméricos quirales, los cuales tienen un uso potencial en reacciones enantioselectivas.

En nuestro caso se ha elaborado, aplicando ideas propias de química combinatoria, una pequeña librería de polímeros derivados de aminoácidos naturales. De esta manera se dispone de una serie de compuestos poliméricos de características químicas muy similares. Ahora bien, evidentemente no son del todo idénticos y por tanto era necesario encontrar un modo de mostrar las pequeñas diferencias existentes entre ellos. La forma propuesta para ponerlas de manifiesto consiste en utilizar dichos polímeros como auxiliares quirales en una reacción dada. El proceso elegido fue la reducción de una cetona proquiral, la acetofenona, en el cual nuestros polímeros actuarían como auxiliares, tras formar el correspondiente complejo con el reactivo hidruro de aluminio y litio LiAlH_4 (LAH).

El método general de trabajo para estas reacciones consta de dos etapas. En la primera de ellas se forma el complejo entre el aminoalcohol polimérico y el LAH que actuará como auxiliar quiral en la reducción, mientras que en la segunda se realiza la reducción de la cetona proquiral. Con el fin de obtener los mejores resultados se ensayaron diversas condiciones de reacción. Aunque dichos ensayos se realizaron también con otros aminoalcoholes, en la tabla 3.13 se recogen algunos de los resultados obtenidos para distintas reacciones llevadas a cabo por un reductor quiral formado a partir del aminoalcohol polimérico **4c** derivado de la fenilalanina.

*Tabla 3.13.- Resultados obtenidos en los distintos ensayos efectuados para la reducción de la acetofenona utilizando un reductor polimérico derivado del aminoalcohol **4c**.*

Entrada ^(a)	LiAlH₄ (relación estequiométrica) ^(b)	Formación del complejo (T(°C), t(h))	Acetofenona (relación estequiométrica) ^(b)	Reacción (T(°C), t(h))	Resultado (rq%, ee%) ^d
A	exceso ^(c)	0°C, 1h Tamb, 15h	0,8	-30°C, 4h Tamb, 15h	10%; 13%
B	exceso ^(c)	-15°C, 3h	0,8	-30°C, 4h Tamb, 15h	50%, 6%
C	1	0°C, 1h Tamb, 15h	0,8	-30°C, 4h Tamb, 15h	20%, 10%
D	1	0°C, 1h Tamb, 2h	0,8	-70°C, 15h	100%, 18%

(a) En todos los casos se muestran los resultados obtenidos con aminoalcoholes poliméricos utilizados por primera vez.

(b) Respecto a los milimoles de grupo funcional presente en la resina.

(c) Se añadió un exceso de LiAlH₄ y tras la formación del complejo se lavó la resina resultante con THF bajo atmósfera inerte.

(d) rq(%): rendimiento químico (%); ee(%): exceso enantiomérico (%).

Como puede observarse, se obtuvieron rendimientos químicos aceptables en aquellos casos en los que la etapa de formación del reductor polimérico era más corta (entradas B y D). Debe tenerse en cuenta que se corre el riesgo de hidrolizar el complejo formado si se realiza preparación del reductor en un tiempo excesivamente largo, por lo que evidentemente, los rendimientos obtenidos en estos casos disminuyen drásticamente (entradas A y C). Por otra parte se observó que la aplicación de temperaturas demasiado bajas en esta etapa, tampoco favorece la formación del complejo y de ahí el menor rendimiento obtenido cuando la temperatura fue de -15°C (entrada B).

En cuanto a la selectividad de la reacción, parece que el factor determinante sea la temperatura. Así, los mayores excesos estequiométricos se obtuvieron manteniendo la temperatura a la cual se realizó la reducción de la acetofenona a -70°C . Por tanto, las mejores condiciones para esta reacción se recogen en la entrada D de la tabla 3.13, y fueron las que se aplicaron en posteriores ensayos.

En una primera etapa se mantiene la suspensión formada por el polímero y el LAH en THF bajo atmósfera inerte, en agitación a 0°C durante 1h y después a temperatura ambiente durante 2h, manteniendo siempre la atmósfera inerte. En la etapa siguiente se disminuye la temperatura de la mezcla de reacción a -70°C y se añade la cetona proquiral, manteniendo dicha temperatura durante 15h. Tras separar la resina y tratar adecuadamente el filtrado se obtiene el alcohol quirar correspondiente.

En el caso de los N-alquilaminoalcoholes poliméricos, cabe esperar la formación de un agente reductor como el mostrado en la figura 3.19.



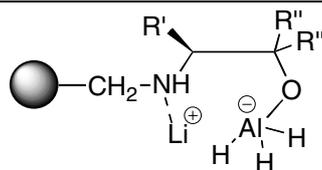


Figura 3.19: Complejo formado por un N-alquilaminoalcohol polimérico y LiAlH_4 .

En este caso, en el complejo no se forma un ciclo, puesto que la escasa acidez del H del grupo amino, no permite la formación de un enlace N-Al estable. De esta forma los tres hidruros quedan enclavados en un entorno quiral, pero poseen todavía un elevado grado de movilidad, lo cual puede llevar a obtener excesos enantioméricos muy bajos en la reducción de la cetona proquiral. Efectivamente, cuando se utilizaron los N-alquilaminoalcoholes (**3**) ($\text{R}''=\text{H}$) para la obtención de los reductores poliméricos correspondientes en la reducción de la acetofenona, se obtuvo el 1-feniletanol con rendimientos químicos cuantitativos, pero los ee oscilaron entre el 0 y el 8%. Los resultados obtenidos se muestran en la tabla 3.14.

Tabla 3.14.- Resultados obtenidos en la reducción de la acetofenona utilizando un reductor polimérico preparado a partir de aminoalcoholes 3 ($\text{R}''=\text{H}$)

RESINA	R'	Rendimiento químico (%)	Exceso enantiomérico (%)
3a	$-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	100	1
3b	$-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$	100	0
3c	$-\text{CH}_2(\text{C}_6\text{H}_5)$	100	8

Con el fin de aumentar la enantioselectividad de la reducción, se utilizaron los N-alquilaminoalcoholes poliméricos (**4**), en los que la presencia de dos grupos R''

voluminosos en la posición α al grupo alcohol, provoca una congestión estérica que permitirá aumentar la selectividad de la reacción, si bien disminuirá la actividad como reductor del complejo formado entre el aminoalcohol y el LiAlH_4 , ya que la accesibilidad al centro activo estará también más restringida. Los resultados obtenidos en la reducción de la acetofenona se muestran en la tabla 3.15.

Tabla 3.15.- Resultados obtenidos en la reducción de la acetofenona

RESINA	R'	R''	Nº reacción a	Rendimiento químico (%)	Exceso enantiomérico (%)
4a	-CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅	1	27	5
4a	-CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅	2	100	3
4a	-CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅	3	44	8
4b	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅	1	100	1
4b	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅	2	85	4
4b	-CH ₂ CH(CH ₃) ₂	-C ₆ H ₅	3	75	5
4c	-CH ₂ (C ₆ H ₅)	-C ₆ H ₅	1	100	18
4c	-CH ₂ (C ₆ H ₅)	-C ₆ H ₅	2	100	42
4c	-CH ₂ (C ₆ H ₅)	-C ₆ H ₅	3	90	45
4j	-CH(CH ₃) ₂	3,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	1	26	19
4j	-CH(CH ₃) ₂	3,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	2	20	47
4j	-CH(CH ₃) ₂	3,5-(CH ₃) ₂ C ₆ H ₃	3	40	31

a) Referido al número de veces que se ha reutilizado la resina.

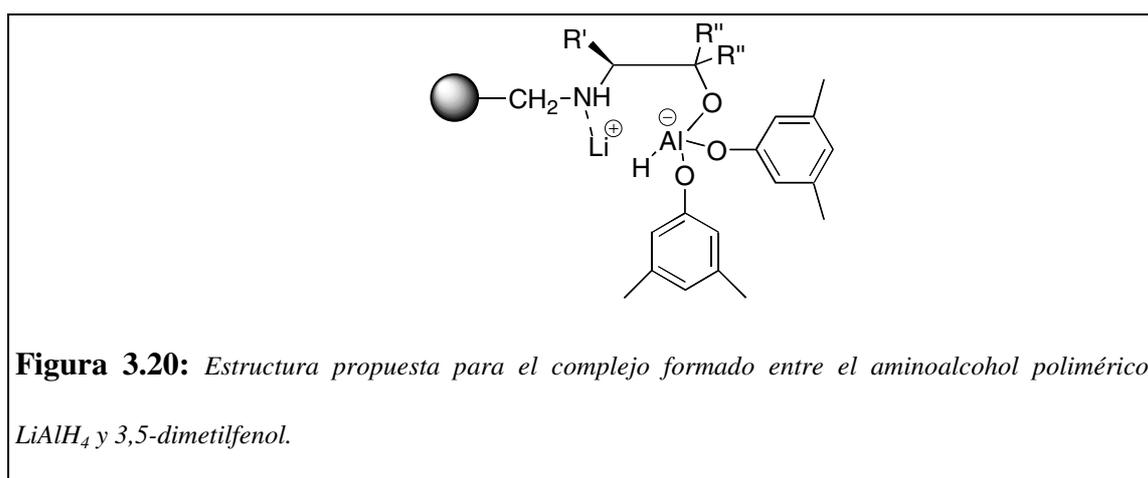
Estos resultados muestran, efectivamente, un mayor exceso enantiomérico para las reducciones en las que el auxiliar quiral posee una mayor congestión estérica. Por tanto los N-alquilaminoalcoholes (**4**) generalmente permiten una mayor estereoselectividad en la reacción. En cuanto al aminoácido de partida, resulta ser el aminoalcohol polimérico derivado de la fenilalanina (**4c**) el que da lugar a un mayor exceso enantiomérico. Ello no resulta extraño, si se tiene en cuenta que el grupo fenilo del aminoalcohol puede interaccionar con los sustituyentes R'' fenilos y con los anillos aromáticos de la matriz polimérica, de manera que se adopta una distribución espacial de los mismos tal, que limita la movilidad del grupo $-AlH_3$, y dirige el acercamiento de la cetona, por lo que se incrementa notablemente la selectividad de la reacción.

La influencia de la naturaleza del grupo R'' en la selectividad de la reacción puede observarse a partir de los resultados obtenidos con el uso de las resinas **4a** y **4j**, ambas derivadas de la valina. Aunque los rendimientos químicos obtenidos son comparables, mientras que la resina **4a** (R''=fenil) da lugar a excesos enantioméricos bajos, en el caso del polímero **4j** (R''= 3,5-dimetilfenil) se obtienen excesos enantioméricos moderados. Estos resultados podrían explicarse si se tiene en cuenta que la distribución espacial de los grupos R'' en el caso de la resina **4j**, resulta mucho más limitada dado su mayor volumen estérico, lo cual evidentemente queda reflejado en una mayor enantioselectividad de la reacción.

En estas series de reacciones, se ha podido confirmar la posibilidad de regenerar la resina para ser utilizada de nuevo en otras reducciones. Como norma general, se observa que la primera vez que se utiliza la resina se obtienen excesos enantioméricos sensiblemente inferiores a los obtenidos con el uso de resinas recicladas. Este comportamiento sólo puede deberse a ligerísimas variaciones en la composición y estructura de los granos del polímero que faciliten el acceso de la cetona al centro activo

del polímero, puesto que tanto los datos obtenidos para el contenido de nitrógeno mediante análisis elemental, como los espectros de RMN de ^{13}C , de FT-IR y de FT-Raman, no muestran variaciones significativas de los polímeros reciclados respecto a los de partida. De hecho, en estos casos resulta muy importante un buen lavado tras el reciclaje de la resina, puesto que la presencia de residuos salinos en los granos del polímero, impide que la formación del catalizador en una posterior reacción se produzca de forma cuantitativa, con lo que la reducción la llevará a cabo parcialmente el LiAlH_4 que quede libre en la mezcla de reacción, y así aunque se obtienen mayores rendimientos químicos, los excesos enantioméricos disminuyen sensiblemente.

En un intento de mejorar la selectividad de la reacción, se pensó en la posibilidad de utilizar un alcohol quiral que reaccionara con dos de los hidruros que restan en el complejo polimérico y conseguir de esta manera que sólo un hidruro por grupo funcional introducido en la resina, quedara libre en el entorno quiral adecuado (Figura 3.20).



El modo de trabajo para la obtención del reductor polimérico elegido, consiste en tratar una solución de LAH en THF con 2 equivalentes del 3,5-dimetilfenol y después

añadir 1 equivalente del polímero adecuado. Este método es análogo al utilizado por Vigneron ⁽⁸¹⁾ y posteriormente por Fréchet y su grupo⁽⁸²⁾. Con el complejo así sintetizado podría conseguirse un ataque del hidruro al grupo carbonilo de la cetona de modo tal que la selectividad de la reacción aumentara considerablemente, a través de un intermedio como el mostrado en la figura 3.21.

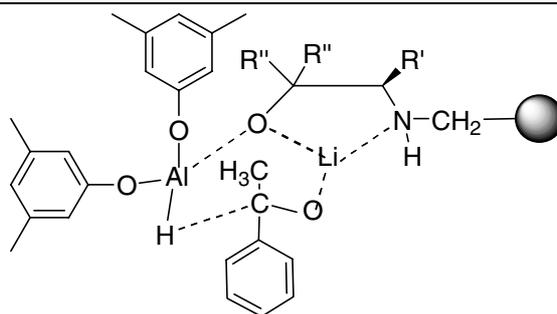


Figura 3.21: *Intermedio de reacción para la reducción de la acetofenona.*

En estos casos cabe esperar una drástica disminución del rendimiento químico dado que el acceso al centro activo del reductor polimérico resulta sensiblemente impedido. Efectivamente en todos los ensayos realizados se obtuvieron rendimientos químicos inferiores al 5% por lo que la determinación del exceso enantiomérico obtenido no pudo realizarse de un modo aceptable.

En cuanto a los N-sulfonilaminoalcoholes, cabe esperar la formación de un complejo quelato con el aluminio, dado que el H del grupo amino posee, como ya se ha indicado anteriormente, una mayor acidez, lo cual permitirá la obtención de un complejo con una estructura similar a la mostrada en la figura 3.22.



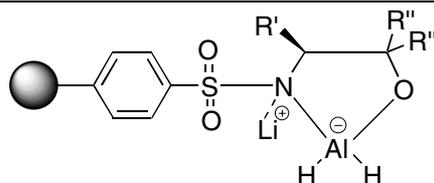


Figura 3.22: Estructura propuesta para el complejo formado entre el LiAlH_4 y el N-sulfonilaminoalcohol polimérico correspondiente.

Con la formación de un ciclo se consigue restringir el grado de movilidad de los hidruros presentes, con lo que el ataque al carbonilo de la cetona proquiral puede producirse de una manera mucho más selectiva. Efectivamente, aplicando un modo de trabajo similar al descrito anteriormente, se obtuvieron los resultados recogidos en la tabla 3.16 para la reducción de la acetofenona, utilizando reductores formados a partir de LiAlH_4 y de N-sulfonilaminoalcoholes (**14**) ($\text{R}''=\text{H}$)

Tabla 3.16.- Resultados obtenidos para la reducción de la acetofenona.

RESINA	Nº reacción ^a	Rendimiento químico (%)	ee (%)
14a	1	85	28
14a	2	50	31
14a	3	25	43
14b	1	100	1
14b	2	100	5
14b	3	37	8
14c	1	100	5
14c	2	100	7

14c	3	95	9
------------	---	----	---

a) Referido al número de veces que se ha reutilizado la resina.

Los resultados obtenidos reflejan una mayor selectividad de la reacción para el caso del complejo derivado de la valina. Efectivamente si se forma un ciclo de cinco miembros como el propuesto en la figura 3.22, cabe esperar una mayor selectividad para aquel complejo que presente un grupo R' más voluminoso, puesto que de esta manera el ataque a la cetona resulta más selectivo. Así, los dos grupos metilo de la valina provocan un mayor impedimento estérico que los de la leucina, por ejemplo, que se encuentran más alejados del centro activo. Se observa también que los rendimientos químicos son menores en el caso de la resina **14a**, puesto que el acceso a su centro activo se encuentra también más impedido.

Tabla 3.17.-Resultados obtenidos para la reducción de la acetofenona empleando como reductores complejos con aluminio formados a partir de resinas 15 (R''=fenilo).

RESINA	Nº reacción ^a	Rendimiento químico (%)	Exceso enantiomérico (%)
15a	1	78	10
15a	2	33	27
15a	3	30	28
15b	1	0	0
15b	2	89	5
15b	3	90	6

15c	1	100	9
15c	2	100	7
15c	3	84	8

a)Referido al número de veces que se ha reutilizado la resina.

En cuanto a los N-sulfonilaminoalcoholes **15** (R''=fenilo), los resultados obtenidos se muestran en la tabla 3.17. El comportamiento de dichas especies como auxiliares quirales, es similar al encontrado para los polímeros **14**. Efectivamente, también en este caso se obtienen los mayores excesos enantioméricos en aquellas reducciones llevadas a cabo mediante un reductor polimérico derivado de la valina (**15a**). Por tanto cabe esperar que, también ahora, se haya formado un complejo quelato similar al propuesto en la figura 3.23. El grupo *i*-propilo de la valina impide el acercamiento de la molécula de cetona de manera más selectiva que otros grupos, también voluminosos pero que se encuentran más alejados del centro activo, como es el caso del reductor derivado de la leucina (**15b**), por ejemplo. Puesto que los N-sulfonilaminoalcoholes soportados **15** presentan un mayor impedimento estérico que los polímeros **14**, debido a la presencia de los voluminosos grupos fenilo en posición α al grupo OH, los rendimientos químicos obtenidos son algo menores que en el caso de las resinas **14**, dado que el acercamiento de la cetona al centro activo está también más impedido. En especial esta observación se aprecia en el caso del complejo **15a** formado con el aminoalcohol derivado de la valina, puesto que como ya se ha indicado, el acceso al centro activo está más restringido que en otros casos.

3.6 PREPARACIÓN DE CATALIZADORES SOPORTADOS DE BORO.

De manera breve, se ensayó la posibilidad de utilizar alguno de los polímeros descritos en este trabajo para la preparación de catalizadores poliméricos de boro que pudieran actuar como auxiliares quirales.

La formación en solución de oxazaborolidinas obtenidas a partir de aminoalcoholes más o menos modificados y borano, y su posterior uso en reacciones enantioselectivas, ha sido ampliamente descrita por diversos autores^{(18), (19), (26)}. Algunas de estas oxazaborolidinas se han anclado a distintas resinas de poliestireno como se describe en los trabajos de Itsuno⁽⁶⁷⁾, Caze⁽⁶⁰⁾ o Franot⁽⁶¹⁾. De esta manera se han obtenido catalizadores quirales poliméricos, que, con mayor o menor fortuna, se han aplicado a reacciones enantioselectivas, como reducciones de cetonas proquirales o reacciones de Diels-Alder.

En nuestro caso se ensayó la preparación de complejos de boro que actuarían como auxiliares quirales, bien como reactivos o bien como catalizadores de reducciones enantioselectivas.

La preparación de agentes reductores poliméricos de boro se llevó a cabo según el método descrito por el grupo de Itsuno⁽⁵⁶⁾. El aminoalcohol polimérico de partida se trató con un exceso de borano en THF, y después se eliminó el exceso de borano que no había reaccionado, mediante evaporación a presión reducida. La resina resultante se caracterizó por espectroscopía de FT-IR. Los espectros mostraban la aparición de bandas hacia 2368 y 2345 cm^{-1} , asignables al enlace B-H; hacia 1360 cm^{-1} del enlace B-O y 1109 cm^{-1} asignable al enlace B-N, ahora bien, en ningún caso se observó la desaparición de la banda asignable al grupo hidróxido. (Figura 3.23). Esto hizo pensar en la hidrólisis del complejo formado debida a las manipulaciones propias del método espectroscópico elegido.

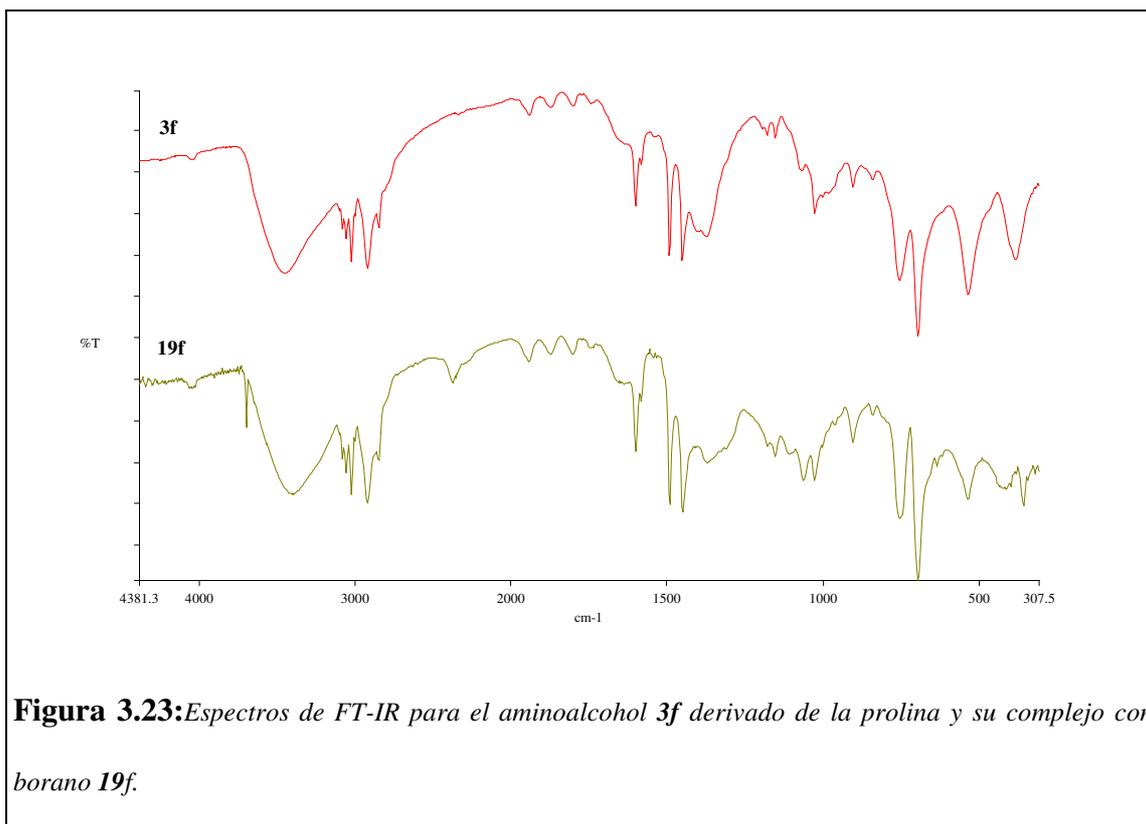


Figura 3.23: Espectros de FT-IR para el aminoalcohol **3f** derivado de la prolina y su complejo con borano **19f**.

Con el fin de evitar la destrucción del complejo se pensó en generar éste *in situ* para utilizarlo como reductor en reacciones de reducción asimétrica de cetonas proquirales. La cetona elegida fue la acetofenona. El método de trabajo utilizado consistió en tratar el aminoalcohol polimérico de partida con un exceso de borano en THF a temperatura ambiente y durante 24h. Tras la eliminación del borano que no reaccionó se añadió nuevamente THF seco y la acetofenona (0.8 veces en exceso). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 24h. Después de separar la resina y tratar adecuadamente el filtrado se obtuvo el producto que se identificó de forma habitual. Los resultados obtenidos para esta reacción no fueron del todo satisfactorios, puesto que los rendimientos químicos no fueron cuantitativos y los excesos enantioméricos conseguidos oscilaron entre 3 y el 13%. (Tabla 3.18)

Tabla 3.18.- Resultados obtenidos en la reducción de la acetofenona con complejos de boro poliméricos.

RESINA	Rendimiento químico(%)	Exceso enantiomérico(%)
3a	25	3
3c	20	8
4b	32	13
4f	20	3

Se llevaron a cabo otros ensayos para obtener complejos poliméricos de boro⁽³⁴⁾ más estables frente a la hidrólisis. Así, se preparó una oxazaborolidina soportada a partir del N-alkilaminoalcohol **3c** y trimetilboroxina. La estructura que se propone para el complejo **20c** se muestra en la Figura 3.24.

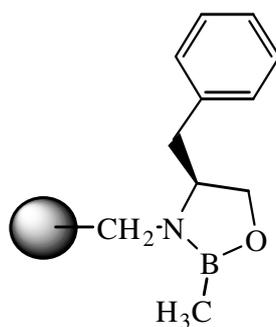


Figura 3.24: Estructura propuesta para el complejo polimérico **20c**.

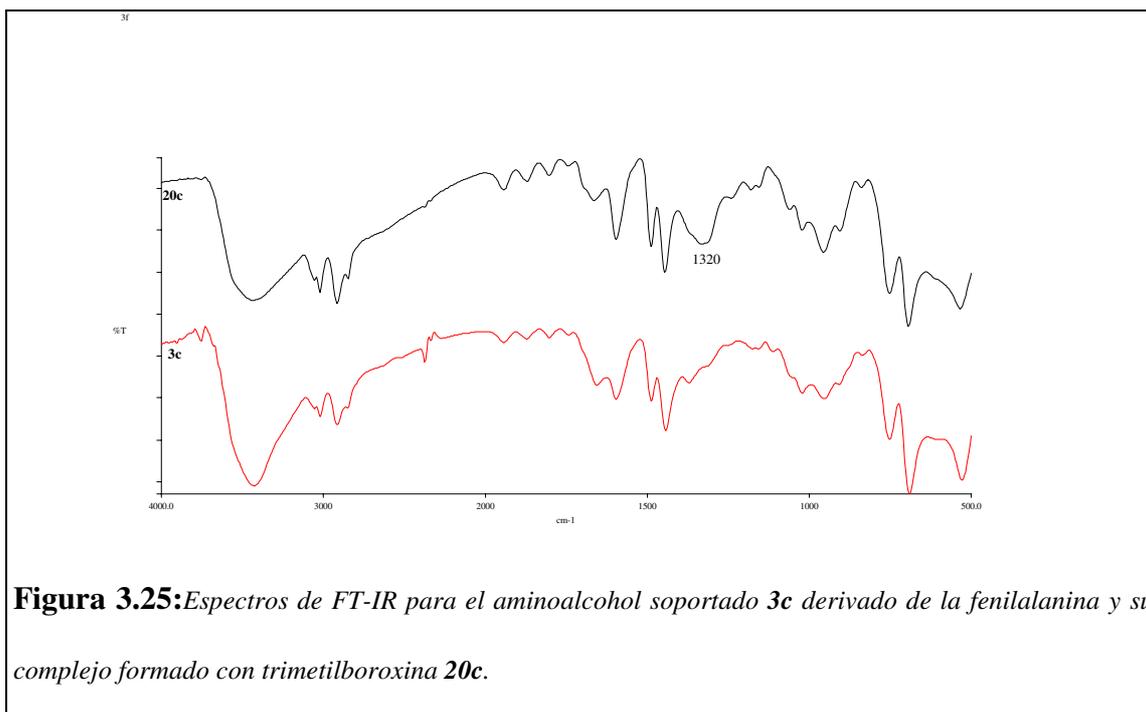


Figura 3.25: Espectros de FT-IR para el aminoalcohol soportado **3c** derivado de la fenilalanina y su complejo formado con trimetilboroxina **20c**.

Los espectros de FT-IR para este complejo mostraron la aparición de una banda ancha hacia 1320 cm^{-1} asignable al enlace B-N (Figura 3.25). Por otra parte el espectro de FT-Raman muestra bandas de escasa intensidad hacia 787 y 522 cm^{-1} , asignables a los enlaces B-N y B-O, respectivamente (Figura 3.26)⁽⁸⁴⁾. Ello parece confirmar la formación del complejo quelato propuesto anteriormente.

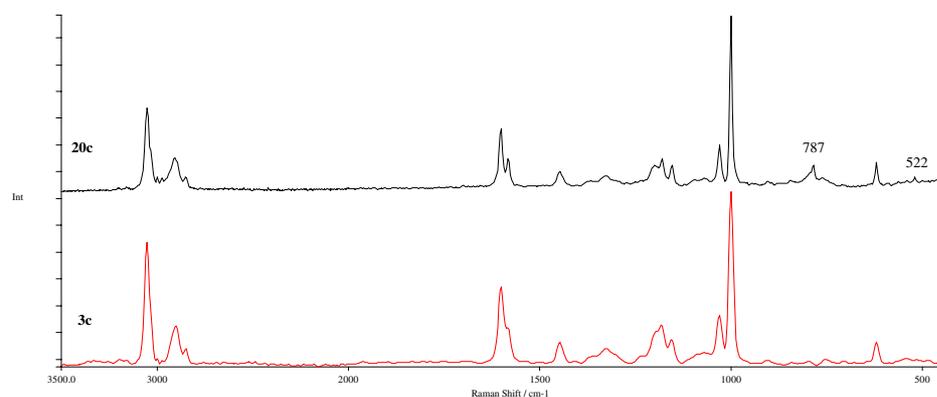


Figura 3.26: Espectros de FT-Raman para el aminoalcohol soportado **3c** derivado de la fenilalanina y su complejo formado con trimetilboroxina **20c**.

Posteriormente se ensayaron reducciones de cetonas proquirales (concretamente de la acetofenona) en las que el complejo descrito actuara como catalizador quiral. El método general de trabajo⁽³⁴⁾ para estas reacciones consiste en mantener a temperatura ambiente, bajo atmósfera inerte, una suspensión formada por el catalizador polimérico en THF y la cetona. A esta suspensión se le añade una disolución de $\text{BH}_3/\text{Me}_2\text{S}$ en THF y el conjunto se mantiene durante 24h a temperatura ambiente, bajo atmósfera inerte.

Sin embargo, a pesar de realizar diversas tentativas, variando la cantidad de catalizador polimérico presente en la reacción, no se obtuvieron resultados aceptables tal como se muestra en la tabla 3.19.

Tabla 3.19.- Resultados obtenidos en la reducción de la acetofenona en presencia del catalizador 20c.

20c (moles%)^a	Rendimiento químico (%)	Exceso enantiomérico (%)
5	90	0
10	100	2
100	100	2

a: referido a la cantidad de catalizador respecto a la de acetofenona.

Puesto que los rendimientos químicos son cuantitativos en todos los casos resulta obvio que la reducción transcurre sin la participación del auxiliar quiral. Ello puede deberse a un efecto polimérico, según el cual el átomo de boro quede tan cerca de la matriz polimérica, que el acercamiento de la molécula de cetona resulte muy impedido. Tal vez una modificación acertada consistiría en introducir un espaciador que alejara al aminoalcohol de dicha matriz polimérica y por tanto el complejo fuera más accesible, con el consiguiente aumento de la estereoselectividad de la reacción.

3.7 OBTENCIÓN DE AMINOALCOHOLES SOPORTADOS VÍA POLIMERIZACIÓN. REACCIONES DE DIELS-ALDER.

La obtención de polímeros funcionalizados puede llevarse a cabo bien por la modificación química de polímeros preformados que permita la introducción de los grupos funcionales adecuados, o bien mediante la polimerización de monómeros que contengan la funcionalización deseada.

En el presente trabajo se han generado pequeñas librerías de compuestos poliméricos a través de la modificación química de resinas comerciales de poliestireno-divinilbenceno. Esta vía sigue siendo la más utilizada en Química Orgánica, ya que permite conocer de un modo más exacto las características de la red polimérica (porosidad, grado de entrecruzamiento, etc.) puesto que el polímero modificado presenta esencialmente la misma forma que la resina de partida. Como ya se ha indicado anteriormente este método no está exento de problemas. Así, por ejemplo, las condiciones de reacción deben ser elegidas cuidadosamente para conseguir que los reactivos se difundan a través de la red polimérica; se requieren grandes excesos de reactivos a fin de lograr que las reacciones sean cuantitativas; deben evitarse las reacciones secundarias, puesto que resulta imposible eliminar del polímero los subproductos enlazados resultantes de dichas reacciones; etc.

La obtención de polímeros funcionalizados vía polimerización, presenta como mayor ventaja la posibilidad de obtener, mediante el control de las condiciones en las que se realice la polimerización, resinas con características estructurales predeterminadas. Por el contrario la obtención del monómero de partida es, en muchas ocasiones, la mayor dificultad que presenta este método. Las técnicas para llevarla a cabo pueden ser varias:

- * en “masa” (bloque).
- * en solución.
- * en dispersión.
- * en emulsión.
- * en suspensión.

La técnica más usual para la obtención de polímeros funcionalizados es la polimerización en suspensión. La mezcla monomérica insoluble en agua, en la que previamente se solubiliza un iniciador radicalario, se agita con un gran volumen de agua de manera que puedan formar pequeñas gotas en el continuo de la fase acuosa. Para minimizar su energía libre interfacial, estas gotas adoptan una forma estrictamente esférica y su tamaño es controlado en términos generales por la velocidad de agitación y por el tipo de agente emulsionante utilizado. La polimerización comienza con un aumento de la temperatura de la mezcla homogéneamente agitada, dando lugar a polímeros sólidos en forma de bolitas.

La puesta a punto de una técnica de polimerización en suspensión es un proceso de “prueba y error”, lo que hace que la optimización de ésta no sea un proceso trivial. Las variables que afectan al proceso son numerosas. Entre ellas podemos citar la composición y naturaleza de la mezcla monomérica, el tipo de iniciador radicalario, la velocidad de agitación, la forma del reactor, la cantidad y naturaleza del agente emulsionante, el tiempo de reacción, etc. Cabe señalar que una vez encontradas las condiciones adecuadas, el proceso es totalmente reproducible.

A principio de los noventa Fréchet y colaboradores⁽⁸⁶⁾ desarrollaron un procedimiento simple para la obtención de resinas en bloque por polimerización *in situ*. Estos polímeros, también llamados monolíticos, se preparan, sin agitación, partiendo de

una mezcla homogénea de los monómeros, disolvente e iniciador dentro de un tubo u otro recipiente cerrado bajo condiciones cuidadosamente controladas. La descomposición homolítica del iniciador radicalario inducida térmicamente se utiliza como fuente de radicales para la iniciación de la polimerización. A través de esta iniciación radicalaria, tiene lugar el crecimiento de las cadenas poliméricas para formar núcleos que posteriormente pasarán a ser una formación continua de partículas esféricas o microglóbulos conectados.

En estos métodos es muy importante controlar el tamaño del poro que se forma, ya que de él dependerán las características físicas de la resina resultante. Los factores que más influyen en la obtención del tamaño del poro deseado son:

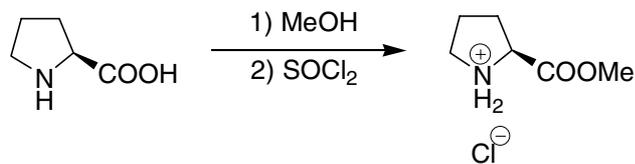
- * concentración del monómero de entrecruzamiento en la mezcla de partida.
- * tipo y porcentaje del porógeno utilizado.
- * temperatura de polimerización.

Para entender la formación del poro durante el proceso de polimerización en suspensión, podemos considerar cada gota como un microreactor esférico cuya forma se conserva debido a la agitación y a la tensión interfacial. Como resultado del entrecruzamiento y los cambios de solubilidad asociados al aumento de la longitud de las cadenas poliméricas, las moléculas de polímero formadas dentro del microreactor precipitan desde el porógeno, quedando algunos monómeros sin reaccionar. Esta separación de fases ocurre en las primeras etapas de la polimerización, lo que lleva a la formación de entidades globulares microscópicas que continuarán creciendo pero que no se unen debido al entrecruzamiento. Eventualmente, estas colisionan unas con otras y se asocian para formar “clusters” formados por glóbulos interconectados y huecos o poros.

En esencia, cada microreactor o gota se transforma en bolitas en las cuales el porcentaje de volumen libre estará relacionado con el porcentaje de porógeno usado y el entrecruzamiento.⁽⁸⁷⁾

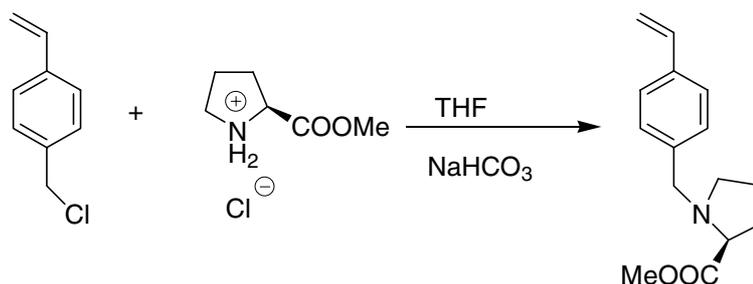
Con el fin de comparar el comportamiento químico de polímeros con una misma funcionalización pero obtenidos por vías distintas, se prepararon resinas funcionalizadas con el éster de la *L*-prolina, empleando para ello, condiciones de polimerización puestas a punto por nuestro propio grupo. Como ya se ha indicado, aunque los aminoalcoholes de partida (en nuestro caso el *L*-prolinol) pueden obtenerse a partir de su aminoácido natural, los bajos rendimientos de esta síntesis hacen que se prefieran otras rutas sintéticas. Por otra parte, puesto que ha quedado demostrado en este trabajo que la obtención de aminoalcoholes soportados a partir del aminoéster polimérico correspondiente transcurre de manera cuantitativa, se optó por seguir esta ruta en la obtención de prolinoles soportados *vía* polimerización. Así se prepararon los aminoésteres soportados mediante distintas técnicas de polimerización y después se transformaron éstos en sus aminoalcoholes según el método descrito en este trabajo.

En la obtención de resinas funcionalizadas *vía* polimerización, es una etapa muy importante la preparación del monómero funcionalizado. Esta preparación se lleva a cabo mediante la introducción de un resto vinílico en el auxiliar quiral con el que se desea preparar la resina funcionalizada. En nuestro caso se escogió la *L*-prolina como aminoácido de partida para la preparación del monómero funcionalizado. En primer lugar, se obtuvo el clorhidrato del éster metílico del aminoácido natural del modo descrito previamente (esquema 3.21).



Esquema 3.21: Esterificación de la *L*-prolina.

En una segunda etapa, la reacción del *p*-clorometilvinilbenceno con el clorhidrato derivado del éster metílico de la *L*-prolina en THF a 60°C durante 48h y utilizando NaHCO₃ como base permitió la obtención del monómero funcionalizado del aminoéster de la *L*-prolina con un rendimiento del 57% (Esquema 3.22)



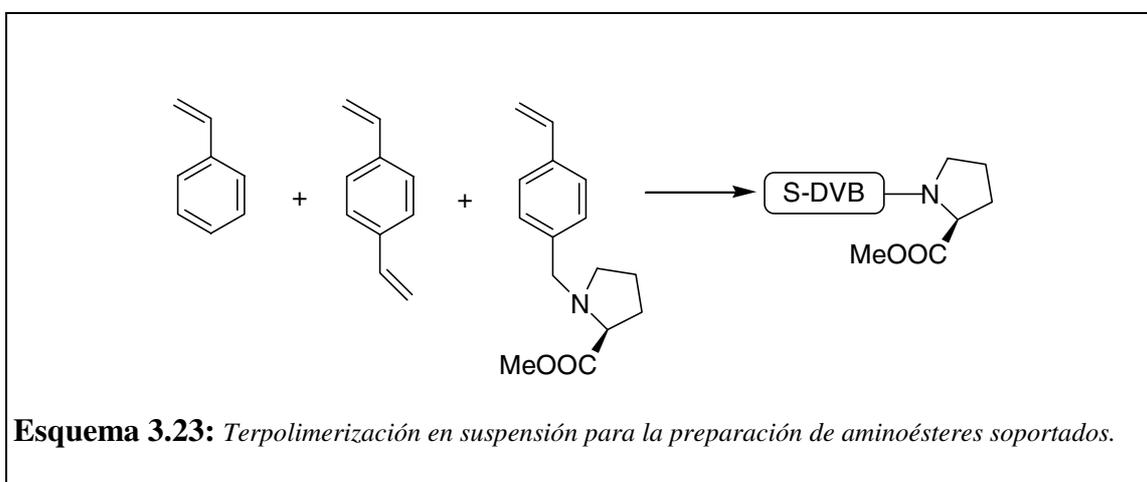
Esquema 3.22: Síntesis del monómero funcionalizado con el éster de la *l*-prolina.

La preparación del polímero se llevó a cabo mediante dos técnicas distintas: por polimerización en masa y por polimerización en suspensión.

La polimerización en masa permite la obtención de resinas funcionalizadas de forma sencilla. Utilizando las condiciones de polimerización puestas a punto por nuestro grupo para esta técnica, se procedió a la preparación de polímeros de estireno-divinilbenceno funcionalizados con el éster de la *L*-prolina.

El método de trabajo consistió en disolver la mezcla monomérica (estireno-divinilbenceno-monómero de la *L*-prolina) en tolueno-dodecanol que actúa de porógeno, utilizando AIBN como iniciador radicalario. La mezcla se colocó en un recipiente cerrado, que se introdujo en un baño termostático sin agitación y en atmósfera inerte durante 48h. Se obtuvo así el aminoéster de la prolina soportado con un rendimiento del 83% y una funcionalización de 1.18 mmol/g de resina. El tratamiento de esta resina con LiAlH_4 , según el método descrito en este trabajo dio como resultado el aminoalcohol polimerico **21f** derivado de la *l*-prolina.

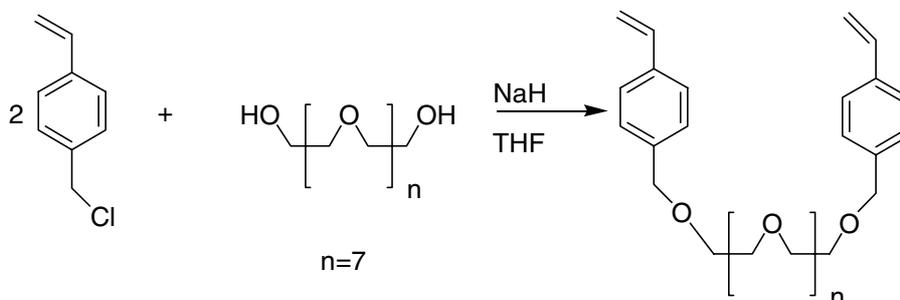
Por otra parte, se prepararon también resinas mediante la técnica de la copolimerización en suspensión, según las condiciones de reacción determinadas por nuestro grupo de trabajo.



La obtención de los polímeros se consigue suspendiendo la mezcla monomérica en un gran volumen de agua al que se añade un agente dispersante. Una agitación vigorosa produce la homogeneización de la fase acuosa y la mezcla monomérica y confiere al polímero su forma de bolitas. La reacción de polimerización se lleva a cabo según un proceso radicalario. En nuestro caso el iniciador radicalario fue AIBN. Se

obtuvo el aminoéster soportado derivado de la *L*-prolina con un rendimiento del 60% y una funcionalización de 1.64 mmol/g de resina (Esquema 3.23). El tratamiento de esta resina con LiAlH_4 , según el método descrito en este trabajo dio como resultado el aminoalcohol polimérico **22f** derivado de la *L*-prolina.

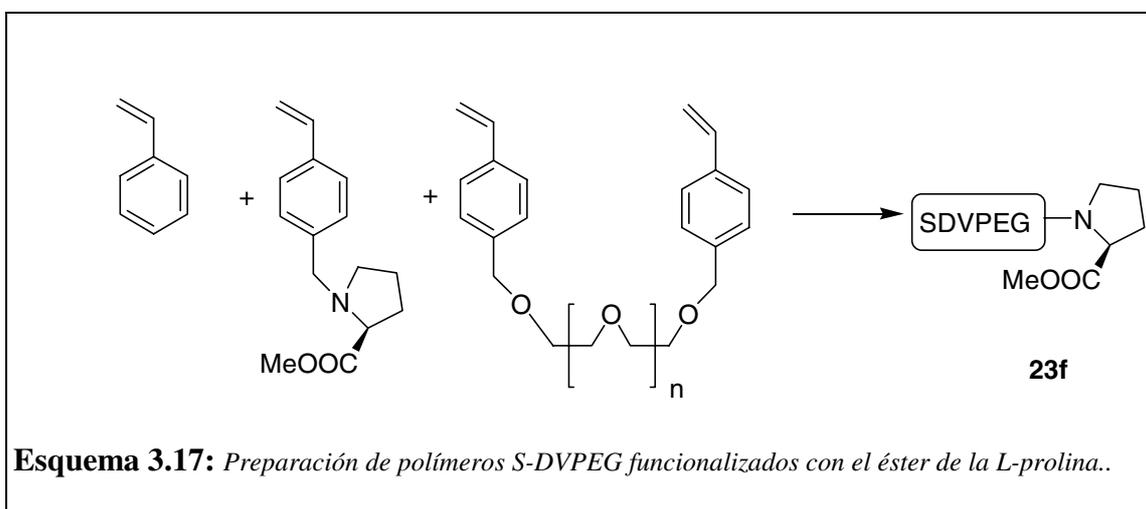
En el presente trabajo se han generado pequeñas bibliotecas de compuestos poliméricos con un denominador común: todos ellos se generan a partir de un esqueleto polimérico de poliestireno-divinilbenceno. De hecho los copolímeros de PS-DVB siguen siendo los más usuales en Química Orgánica, puesto que su obtención es sencilla y económica. Ahora bien, en los últimos años se han descrito en la literatura una serie de trabajos en los que se demuestra que la naturaleza del entrecruzamiento es un factor determinante a la hora de utilizar con mayor o menor éxito un polímero funcionalizado en una aplicación determinada. Por ello, se han desarrollado nuevos agentes de entrecruzamiento para substituir al divinilbenceno. Estos agentes de entrecruzamiento presentan como característica una cadena de metilenos o una cadena con unidades oxietilénicas que unen dos unidades de vinilbenceno. El empleo de estos agentes de entrecruzamiento hace que la estructura polimérica sea más flexible y compatible con un mayor rango de disolventes, tanto polares como apolares.



Esquema 3.24: Síntesis del agente de entrecruzamiento *dvpeg*.

Por esta razón se sintetizó también un polímero funcionalizado con el éster de la *l*-prolina en el que el agente de entrecruzamiento posee dos unidades de divinilbenceno unidas entre sí por una cadena de polietilenglicol (Esquema 3.24).

La polimerización se llevó a cabo por la técnica de la suspensión puesta a punto por nuestro grupo, obteniéndose el aminoéster soportado. También en este caso se empleó el AIBN como iniciador radicalario (Esquema 3.25). El tratamiento de esta resina con LiAlH_4 , según el método descrito en este trabajo dio como resultado el aminoalcohol polimerico **23f** derivado de la *L*-prolina.



Los aminoalcoholes soportados derivados de la *L*-prolina fueron transformados en los correspondientes ácidos de Lewis por tratamiento con AlEtCl_2 . La actividad catalítica de estas especies se estudió según los resultados obtenidos en la reacción entre la metacroleína y el ciclopentadieno (Esquema 3.26). La reacción se llevó a cabo en CH_2Cl_2 a -25°C y en atmósfera inerte. Los resultados obtenidos se recogen en la tabla 3.20.



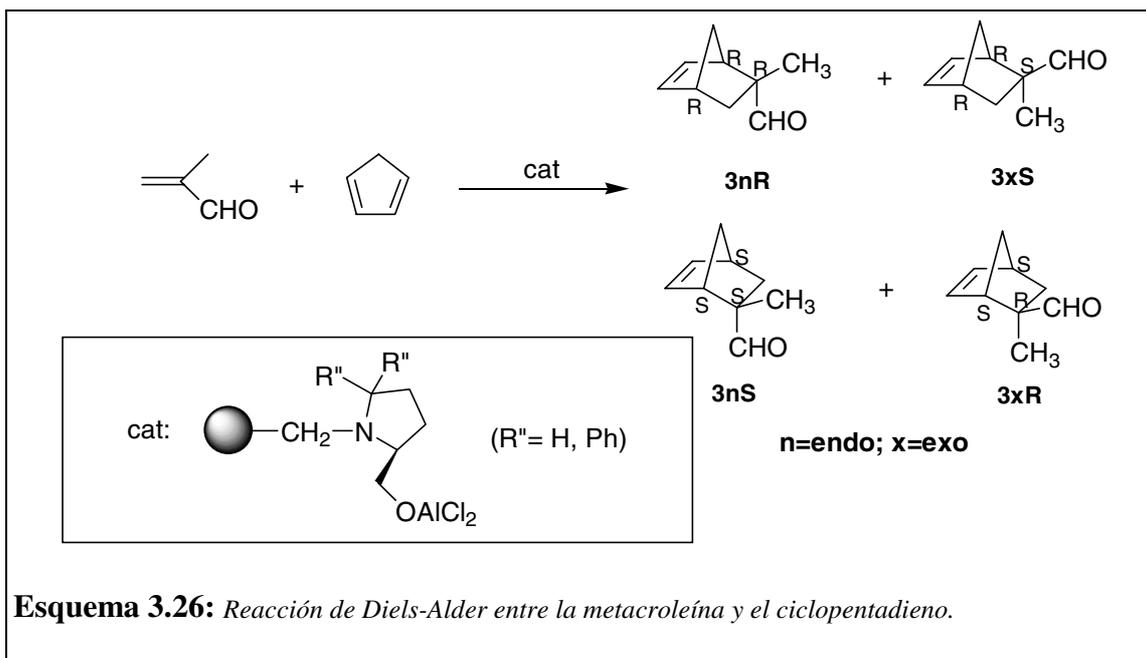


Tabla 3.20.- Resultados obtenidos en la reacción de la metacroleína con el ciclopentadieno, catalizada por ácidos de Lewis soportados derivados de la prolina.^a

Catalizador	% Conv.	Exo/endo ^b	% ee ^c
AlEtCl ₂	98	7.5	---
3f ^d + AlEtCl ₂	98	11.2	14
4f ^d + AlEtCl ₂	70	9.2	7
21f ^e + AlEtCl ₂	70	7.2	5
22f ^e + AlEtCl ₂	77	7.3	12
23f ^e + AlEtCl ₂	76	9.1	10

a: Relación molar Al:metacroleína:ciclopentadieno=1:4:6.

b: Determinado por ¹H-RMN.

c: Determinado por ¹H-RMN en presencia de Eu(hfc)₃.

d: Polímero obtenido por modificación química.

e: Polímero obtenido por polimerización.

A la vista de los resultados obtenidos, podemos señalar que la inducción asimétrica conseguida ha sido moderada en todos los casos. Los mejores resultados se

obtuvieron con el empleo del catalizador formado a partir del aminoalcohol soportado **3f**, para el que se obtuvo un exceso enantiomérico del 14%. Un aumento de la congestión estérica en las proximidades del centro activo, mediante la presencia de dos sustituyentes voluminosos en el carbono primario del prolinol (polímero **4f**) no condujo a una mejora en la inducción asimétrica, contrariamente a lo que podría esperarse.

Recientemente Itsuno y colaboradores^{(46f), (68)} mostraron que la enantioselectividad de reacciones de Diels-Alder catalizadas por oxazaborolidinonas quirales soportadas depende especialmente del método utilizado en la obtención del catalizador quiral, de manera que decrece notablemente cuando se utilizan resinas preparadas por modificación química y aumenta con el uso de resinas obtenidas por polimerización. Sin embargo, en nuestro caso y como se observa en la tabla 3.18, los catalizadores formados a partir de aminoalcoholes soportados obtenidos mediante polimerización (**21f**, **22f**, **23f**), no mejoraron los excesos enantioméricos obtenidos.

4.PARTE EXPERIMENTAL

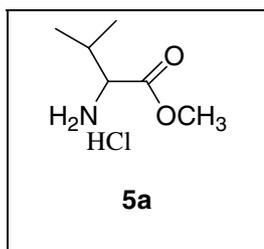
4.1.- CONSIDERACIONES GENERALES.

La mayor parte de las reacciones se llevaron a cabo bajo una atmósfera inerte, generalmente de argón. Todos los disolventes fueron destilados y, en su caso, secados mediante destilación sobre un agente desecante adecuado. Después de cada reacción, los polímeros fueron completamente lavados y secados hasta peso constante en una estufa de vacío a 60-70°C. Los espectros de FT-IR y FT-Raman fueron obtenidos en un aparato Perkin-Elmer modelo 2000. Los espectros de RMN de ¹³C en fase gel fueron obtenidos en un aparato Varian Gemini 200 a 50,2 MHz, en tubos de 5mm, utilizando un

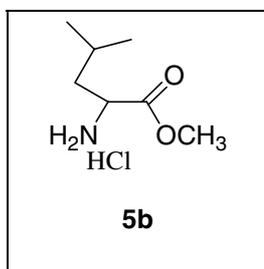
disolvente capaz de hinchar bien la resina (preferentemente CDCl_3) y realizando un tratamiento por ultrasonidos y/o agitación por vórtex para desgasificar la muestra. Los espectros fueron obtenidos sin giro y sin lock. Los parámetros de adquisición y de procesado fueron los habituales en esta técnica y han sido descritos repetidamente por distintos grupos incluido el nuestro. Los análisis elementales fueron llevados a cabo en nuestro laboratorio, al menos por duplicado, en un aparato Carlo Erba EA 1008. Los poderes rotatorios han sido determinados con un aparato JASCO DIP-1000 utilizando el disolvente adecuado, en cubeta de 0,5dm y a 20°C.

4.2.- PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES.

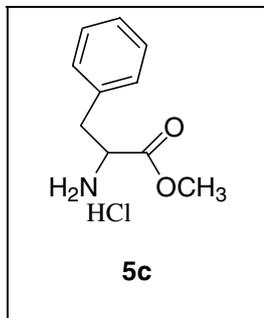
4.2.1 Procedimiento general para la obtención de aminoésteres a partir de aminoácidos naturales 5a-5f. Preparación de 5a. Una suspensión formada por 10g (0,085 moles) de *L*-valina en 100mL de metanol se mantuvo en agitación en baño de hielo. Gota a gota se adicionaron 10mL de cloruro de tionilo. La solución resultante se calienta y se deja a reflujo durante 3,5h, después se enfría a temperatura ambiente y se deja en agitación durante 15h. Tras la evaporación del disolvente el sólido resultante se lavó con éter (2x20mL), se filtró y se secó a vacío, obteniéndose 14g (98%) del clorhidrato del éster metílico de la *L*-valina. Pf= 165-168°C (Lit: 171-173°C); $[\alpha]_D^{20}=22,9$ (c=2, MeOH), (Lit: $[\alpha]_D^{20}=23$). IR(cm^{-1})(KBr): pico presente a 1745.



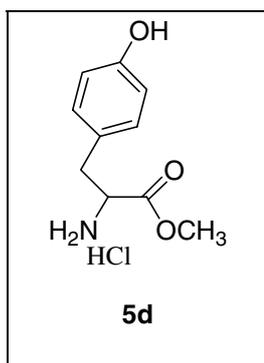
5b: Preparado a partir de la *L*-leucina: 95% de rendimiento químico. Pf= 140-144,5°C (Lit: 148-150°C); $[\alpha]_D^{20}=12,2$ (c=2, H₂O), (Lit: $[\alpha]_D^{20}=13$). IR(cm^{-1})(KBr): pico presente a 1744.



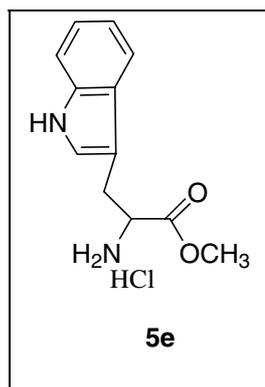
5c: Preparado a partir de la *L*-fenilalanina: 96% de rendimiento químico. Pf= 158-163°C (Lit: 158-162°C); $[\alpha]_D^{20}=36,8$ (c=2, EtOH), (Lit: $[\alpha]_D^{20}=37$). IR(cm^{-1})(KBr): pico presente a 1746.



5d: Preparado a partir de la *L*-tirosina: 95% de rendimiento químico. Pf= 192-194°C (Lit: 193-194°C); $[\alpha]_D^{20}=5,2$ (c=2,4 H₂O), (Lit: $[\alpha]_D^{20}=5,2$). IR(cm^{-1})(KBr): pico presente a 1746

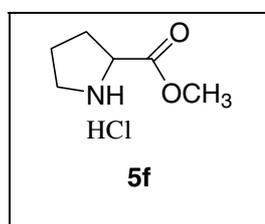


5e: Preparado a partir del *L*-triptófano: 95% de rendimiento químico. Pf= 192-194°C (Lit: 193-194°C); $[\alpha]_D^{20}=5,2$ (c=2,4 H₂O), (Lit: $[\alpha]_D^{20}=5,2$). IR(cm^{-1})(KBr): pico presente a 1742.



5f: Preparado a partir de la *L*-prolina: aceite amarillo, 98% de rendimiento químico.;

$[\alpha]_D^{20}=5,2$ (c=2,4 H₂O), (Lit: $[\alpha]_D^{20}=5,2$). IR(cm⁻¹)(KBr): pico presente a 1746.



4.2.2 Funcionalización de resinas clorometiladas.

4.2.2.1 Procedimiento general para la preparación de aminoésteres soportados sobre

polímeros 6a-6f. Preparación de 6a. Una mezcla del clorhidrato del éster metílico de la

L-valina (**5a**) (1.005 g, 6 mmol) y NaHCO₃ (1.008 g, 12 mmol) en DMF seca (50 mL)

fue mantenida en agitación a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de argón. Se

añadió entonces una resina clorometilada (1 mmolCl/g, 1% DVB, 2 g, 2 mmol)

((C₁₀H₁₀)_{0.01}(C₈H₈)_{0.88}(C₉H₉Cl)_{0.11}) y la suspensión se agitó a 65°C durante 24 horas. El

polímero resultante se filtró y se lavó con DMF (2x), MeOH:H₂O (2:1) (3x), MeOH:

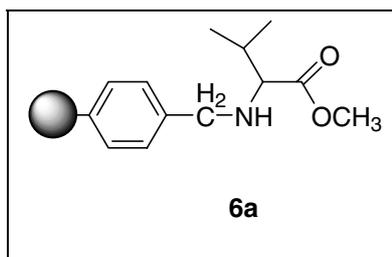
H₂O (2:1) (3x), MeOH: H₂O (1:2) (3x), MeOH (3x) y se secó a vacío para dar la resina

6a conteniendo 0.91 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% de conversión).

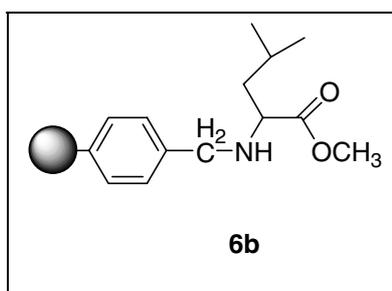
IR(cm⁻¹)(KBr): pico presente a 1733, pico ausente a 1260. ¹³C RMN (50.3 MHz, fase

gel) (CDCl₃, δ): 17.9, 30.3, 39.5, 50.4, 65.3, 78.2, 127.5, 143.0. Anal. Calc. para

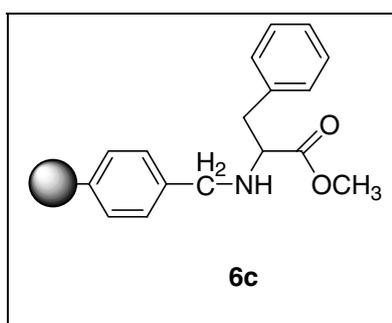
(C₁₀H₁₀)_{0.01}(C₈H₈)_{0.88}(C₁₅H₂₁O₂N)_{0.11}: N, 1.3. Encontrado: N, 0.9.



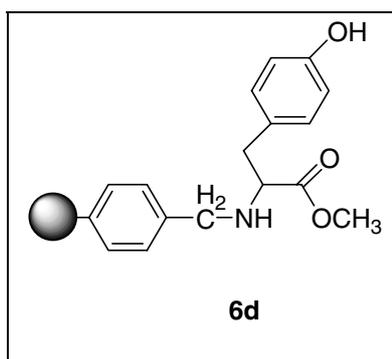
6b: Preparado a partir del clorhidrato del éster metílico de la L-leucina (**5b**): 0.91 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% de conversión). IR(cm^{-1})(KBr): pico presente a 1732, pico ausente a 1260. ^{13}C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl_3 , δ): 22.3, 23.4, 40.2, 46.6, 50.4, 78.2, 127.5, 143.0. Anal. Calc. para $(\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{16}\text{H}_{23}\text{O}_2\text{N})_{0.11}$: N, 1.3. Encontrado: N, 1.3.



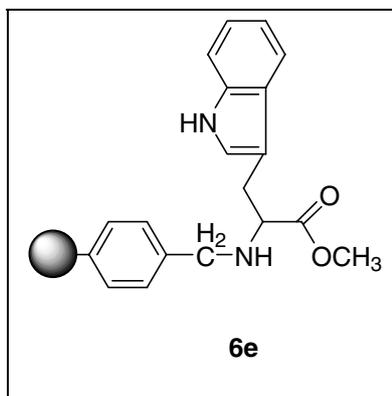
6c: Preparado a partir del clorhidrato del éster metílico de la L-fenilalanina (**5c**): 0.88 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% de conversión). IR(cm^{-1})(KBr): pico presente a 1736, pico ausente a 1260. ^{13}C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl_3 , δ): 28.9, 40.3, 46.1, 51.3, 61.5, 120.8, 128.1, 137.1, 146.1. Anal. Calc. para $(\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{19}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N})_{0.11}$: N, 1.2. Encontrado: N, 1.0.



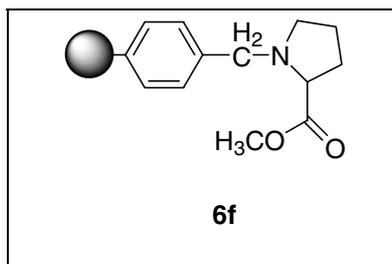
6d: Preparado a partir del clorhidrato del éster metílico de la L-tirosina (**5d**): 0.50 mmol de grupo funcional/g (DF=0.055, 100% de conversión considerando la desaparición del enlace C-Cl). IR(cm^{-1})(KBr): pico presente a 1735, pico ausente a 1260. ^{13}C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl_3 , δ): 35.7, , 42.1, 48.6, 55.6, 70.1, 120.1, 132.4, 140.0, 150.3. Anal. Calc. para $(\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{O}_3\text{N})_{0.11}$: N, 1.2. Anal. Calc. para $(\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{N})_{0.055}$: N, 0.6 Encontrado: N, 0.7.



6e: Preparado a partir del clorhidrato del éster metílico del L-triptófano (**5e**): 0.44 mmol de grupo funcional/g (DF=0.051, 100% de conversión considerando la desaparición del enlace C-Cl). IR(cm^{-1})(KBr): pico presente a 1731, pico ausente a 1260. ^{13}C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl_3 , δ): 29.1, 40.1, 46.6, 51.6, 61.2, 111.1, 119.0, 121.8, 122.8, 125.6, 135.6, 151.0, 154.8, 175.1. Anal. Calc. para $(\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{N}_2)_{0.11}$: N, 2.4. Anal. Calc. para $(\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{O}_2\text{N}_2)_{0.055}$: N, 1.3. Encontrado: N, 1.2.

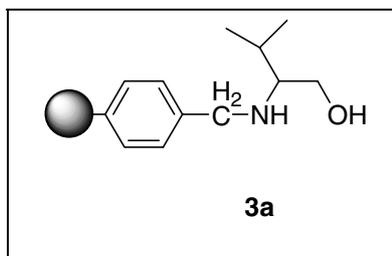


6f: Preparado a partir del clorhidrato del éster metílico de la L-prolina (**5f**): 0.92 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% de conversión). IR(cm^{-1})(KBr): pico presente a 1731, pico ausente a 1260. ^{13}C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl_3 , δ): 20.2, 26.7, 37.7, 41.3, 49.3, 50.5, 55.8, 62.3, 125.6, 142.7, 171.8. Anal. Calc. para $(\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_2\text{N})_{0.11}$: N, 1.3. Encontrado: N, 1.3.

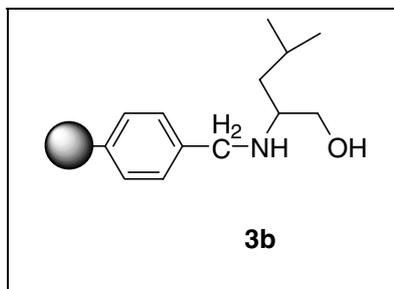


4.2.2.2 Procedimiento general para la preparación de aminoalcoholes soportados

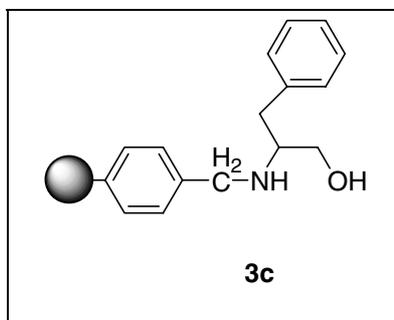
sobre polímeros 3a-3f. Preparación de 3a. Una mezcla del polímero **6a** (0.5 g, 0.455 mmol) y LiAlH_4 (52 mg, 1.365 mmol) en THF seco (30 mL) se agitó a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de argón, durante 48 h. El polímero se filtró, se lavó con THF (2x), THF: H_2O (1:1)(3x), MeOH (3x) y CH_2Cl_2 (3x) y se secó a vacío para dar la resina **3a** conteniendo 0.94 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% de conversión). IR (cm^{-1}) (KBr): pico ausente a 1733. ^{13}C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl_3 , δ): 17.9, 30.3, 39.5, 65.3, 78.2, 127.5, 143.0. Anal. Calc. para $(\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{14}\text{H}_{21}\text{ON})_{0.11}$: N, 1.3. Encontrado: N, 1.0.



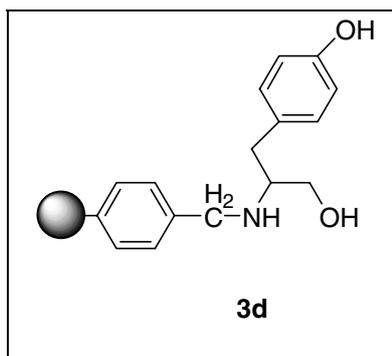
3b: Preparado a partir de la resina **6b**: 0.93 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% de conversión). IR(cm^{-1})(KBr): pico ausente a 1732. ^{13}C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl_3 , δ): 22.3, 23.4, 40.2, 46.6, 78.2, 127.5, 143.0. Anal. Calc. para $(\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{15}\text{H}_{23}\text{ON})_{0.11}$: N, 1.3. Encontrado: N, 1.1.



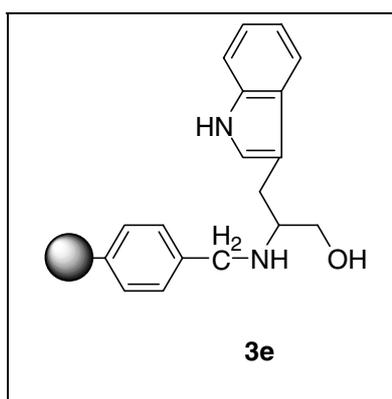
3c: Preparado a partir de la resina **6c**: 0.90 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% de conversión). IR(cm^{-1})(KBr): pico ausente a 1736. ^{13}C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl_3 , δ): 28.9, 40.3, 46.1, 61.5, 128.1, 137.1, 147.1. Anal. Calc. para $(\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{ON})_{0.11}$: N, 1.3. Encontrado: N, 1.2.



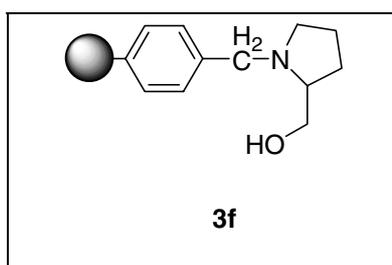
3d: Preparado a partir de la resina **6d**: 0.48 mmol de grupo funcional/g (DF=0.055, 100% de conversión). IR(cm^{-1})(KBr): pico ausente a 1735. ^{13}C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl_3 , δ): 35.7, 42.1, 48.6, 70.1, 120.1, 132.4, 140.0, 150.3. Anal. Calc. para $(\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{27}\text{H}_{29}\text{O}_2\text{N})_{0.055}$: N, 0.7. Encontrado: N, 0.8.



3e: Preparado a partir de la resina **6e**: 0.44 mmol de grupo funcional/g (DF=0.055, 100% de conversión). IR(cm^{-1})(KBr): pico ausente a 1731. ^{13}C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl_3 , δ): 29.1, 40.1, 46.4, 61.2, 111.1, 119.0, 121.8, 122.8, 125.6, 135.6, 151.0, 154.8, 175.1. Anal. Calc. para $(\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{ON}_2)_{0.055}$: N, 1.3. Encontrado: N, 1.3.

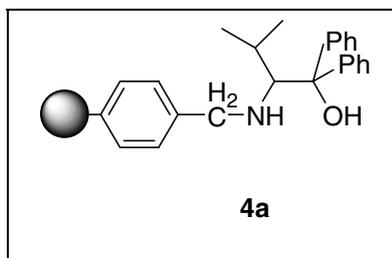


3f: Preparado a partir de la resina **6f**: 0.94 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% de conversión). IR(cm^{-1})(KBr): pico ausente a 1731. ^{13}C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl_3 , δ): 20.2, 26.7, 37.7, 41.3, 49.3, 55.8, 62.3, 125.6, 142.7, 171.8. Anal. Calc. para $(\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{ON})_{0.11}$: N, 1.3. Encontrado: N, 1.0.

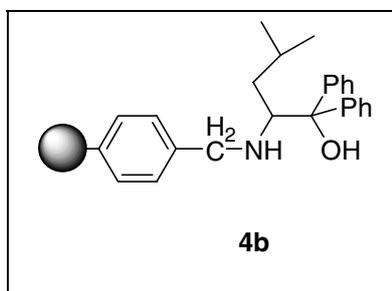


4.2.2.3 Procedimiento general para la preparación de aminoalcoholes soportados

sobre polímeros 4a-4f. Preparación de 4a. Una mezcla del polímero **6a** (0.5 g, 0.455 mmol) y una solución 2 M de PhMgCl en THF (1.82 mL, 3.64 mmol) en THF seco (30 mL) se mantuvo a reflujo bajo atmósfera de argón, durante 24 h. El polímero resultante se filtró, se lavó con THF (2x), HCl diluído, H₂O (3x), MeOH (3x) y CH₂Cl₂ (3x) y se secó a vacío para dar la resina **4a** conteniendo 0.82 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% de conversión). IR(cm⁻¹)(KBr): pico ausente a 1733. ¹³C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl₃, δ): 18.1,23.6, 54.0, 76.3, 86.3, 125.7, 128.0, 130.0, 143.0. Anal. Calc. para (C₁₀H₁₀)_{0.01}(C₈H₈)_{0.88}(C₂₆H₂₉ON)_{0.11}: N, 1.1. Encontrado: N, 0.7.

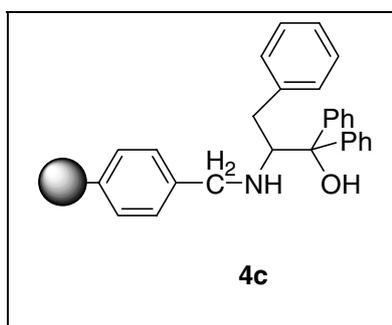


4b: Preparado a partir de la resina **6b**: 0.81 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% de conversión). IR(cm⁻¹)(KBr): pico ausente a 1732. ¹³C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl₃, δ): 21.1, 23.4, 27.3, 34.9, 38.6, 53.0, 62.8, 125.7, 136.1, 140.3, 143.8. Anal. Calc. para (C₁₀H₁₀)_{0.01}(C₈H₈)_{0.88}(C₂₇H₃₁ON)_{0.11}: N, 1.1. Encontrado: N, 1.1.

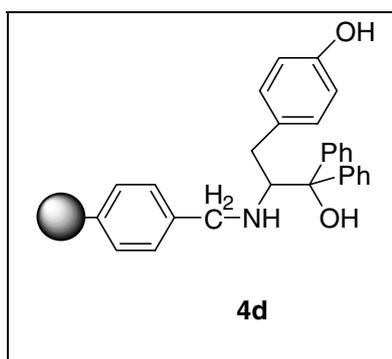


4c: Preparado a partir de la resina **6c**: 0.79 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% de conversión). IR(cm⁻¹)(KBr): pico ausente a 1736. ¹³C RMN (50.3 MHz, fase gel)

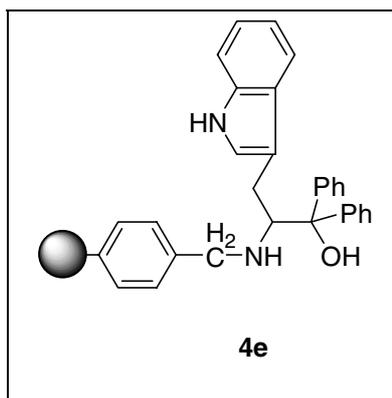
(CDCl₃, δ): 37.9, 41.2, 62.3, 115.5, 118.7, 119.8, 125.5, 143.1. Anal. Calc. para (C₁₀H₁₀)_{0.01}(C₈H₈)_{0.88}(C₃₀H₂₉ON)_{0.11}: N, 1.1. Encontrado: N, 0.9.



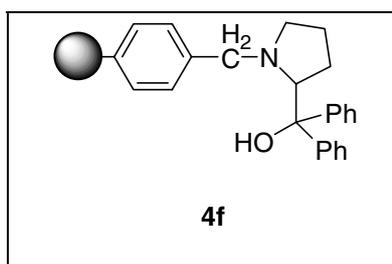
4d: Preparado a partir de la resina **6d**: 0.32 mmol de grupo funcional/g (DF=0.055, 100% de conversión). IR(cm⁻¹)(KBr): pico ausente a 1735. ¹³C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl₃, δ): 39.7, 42.0, 43.3, 50.9, 61.4, 114.6, 127.4, 129.4, 135.7, 144.5, 156.7. Anal. Calc. para (C₁₀H₁₀)_{0.01}(C₈H₈)_{0.88}(C₃₉H₃₇O₂N)_{0.055}: N, 0.6. Encontrado: N, 0.5.



4e: Preparado a partir de la resina **6e**: 0.35 mmol de grupo funcional/g (DF=0.055, 100% de conversión). IR(cm⁻¹)(KBr): pico ausente a 1731. ¹³C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl₃, δ): 28.8, 38.3, 41.5, 49.6, 53.8, 63.9, 69.5, 110.7, 125.5, 135.1, 141.1, 144.1, 149.8. Anal. Calc. para (C₁₀H₁₀)_{0.01}(C₈H₈)_{0.88}(C₄₀H₃₆ON₂)_{0.055}: N, 1.2. Encontrado: N, 1.0.

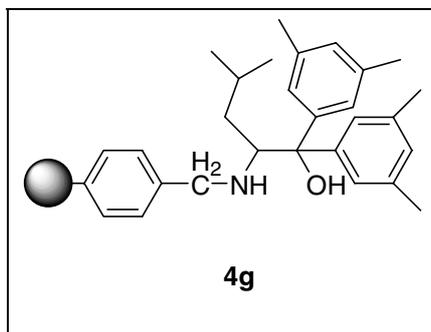


4f: Preparado a partir de la resina **6f**: 0.82 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% de conversión). IR(cm^{-1})(KBr): pico ausente a 1731. ^{13}C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl_3 , δ):19.0, 21.9, 49.8, 58.0, 74.2, 86.4, 128.3, 129.0, 142.7. Anal. Calc. para $(\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{26}\text{H}_{27}\text{ON})_{0.11}$: N, 1.2. Encontrado: N, 1.0.

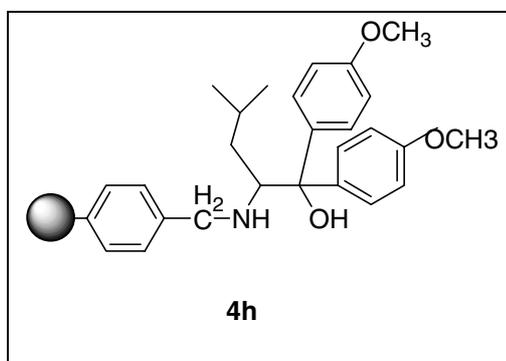


4.2.2.3 Procedimiento general para la preparación de aminoalcoholes soportados sobre polímeros 4g-4j. Preparación de 4g. Una mezcla del polímero **6b** (0.5 g, 0.455 mmol) y una solución de bromuro de 3,5-dimetilfenilmagnesio preparada *in situ* en THF (3.64 mmol) en THF seco (30 mL) se mantuvo a reflujo bajo atmósfera de argón, durante 6 h. La solución resultante se neutralizó con HCl diluido. El polímero resultante se filtró, se lavó con THF (2x), HCl diluido, H_2O (3x), MeOH (3x) y CH_2Cl_2 (3x) y se secó a vacío para dar la resina **4g** conteniendo 0.78 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% de conversión). IR(cm^{-1})(KBr): pico ausente a 1732. ^{13}C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl_3 , δ): 21.1, 23.4, 27.3, 31.5, 34.9, 38.6, 53.0, 62.8, 125.7, 136.1,

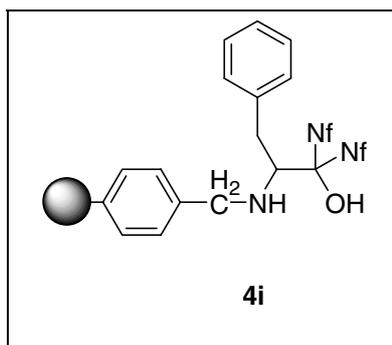
140.3, 143.8. Anal. Calc. para $(C_{10}H_{10})_{0.01}(C_8H_8)_{0.88}(C_{31}H_{39}ON)_{0.11}$: N, 1.1. Encontrado: N, 0.9.



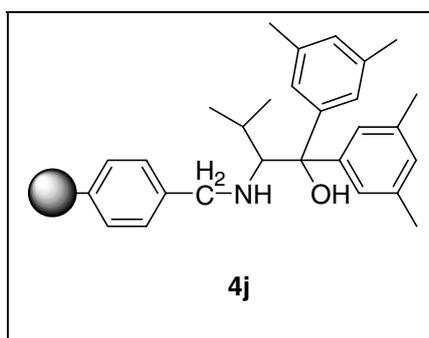
4h: Preparado a partir de la resina **6b**: Utilizando 3.64 mmol de bromuro de 4-metoxifenilmagnesio (disolución en THF preparada *in situ*). 0.79 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% de conversión). IR(cm^{-1})(KBr): pico ausente a 1732. ¹³C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl₃, δ): 21.1, 23.4, 27.3, 34.9, 38.6, 45.3, 53.0, 62.8, 125.7, 136.1, 140.3, 143.8. Anal. Calc. para $(C_{10}H_{10})_{0.01}(C_8H_8)_{0.88}(C_{29}H_{35}O_3N)_{0.11}$: N, 1.2. Encontrado: N, 1.1.



4i: Preparado a partir de la resina **6c**: Utilizando 3.64 mmol de bromuro de naftilmangeno (disolución en THF preparada *in situ*). 0.96 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% de conversión). IR(cm^{-1})(KBr): pico ausente a 1736. ¹³C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl₃, δ): 37.9, 41.2, 62.3, 115.5, 118.7, 119.8, 125.5, 143.1. Anal. Calc. para $(C_{10}H_{10})_{0.01}(C_8H_8)_{0.88}(C_{38}H_{33}ON)_{0.11}$: N, 1.4. Encontrado: N, 1.3.

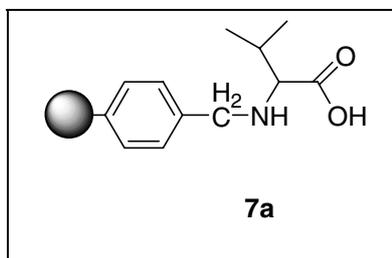


4j: Preparado a partir de la resina **6a**: Utilizando 3.64 mmol de bromuro de 3,5-dimetilfenilmagnesio (disolución en THF preparada *in situ*). 0.90 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% de conversión). IR(cm^{-1})(KBr): pico ausente a 1733. ^{13}C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl_3 , δ): 18.1, 23.6, 31.5, 54.0, 76.3, 86.3, 125.7, 128.0, 130.0, 143.0. Anal. Calc. para $(\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{ON})_{0.11}$: N, 1.3. Encontrado: N, 1.3.

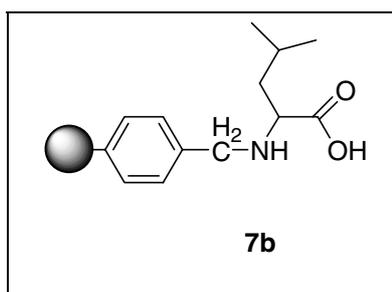


4.2.2.4 Procedimiento general para la preparación de aminoácidos soportados sobre polímeros 7a-7f. Preparación de 7a. Una mezcla del polímero **6a** (0.5 g, 0.455 mmol) se suspendió en una mezcla de dioxano (30 mL), MeOH(10 mL) y H_2O (2 mL), y se añadió KOH (0.25 g, 4.55 mmol). La mezcla se mantuvo a reflujo bajo atmósfera de argón, durante 24h. El polímero resultante se filtró, se lavó con dioxano (2x), dioxano: H_2O (1:1) (2x), H_2O (3x), HCl 3M (3x), H_2O (3x), MeOH: H_2O (1:1) (3x), MeOH (3x) y CH_2Cl_2 (3x) y se secó a vacío para dar la resina **7a** conteniendo 0.94

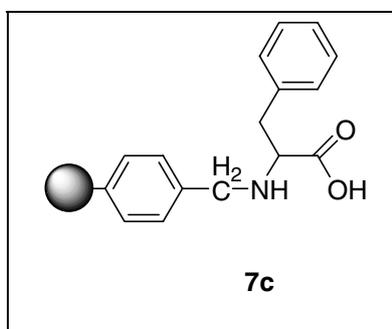
mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% de conversión). IR(cm^{-1})(KBr): pico ausente a 1733. Anal. Calc. para $(\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{14}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N})_{0.11}$: N, 1.3. Encontrado: N, 1.0.



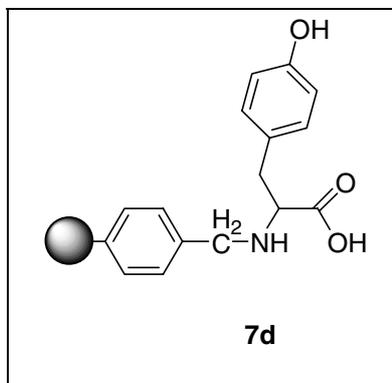
7b: Preparado a partir de la resina **6b**: 0.89 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% de conversión). IR(cm^{-1})(KBr): pico ausente a 1732. Anal. Calc. para $(\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{15}\text{H}_{21}\text{O}_2\text{N})_{0.11}$: N, 1.3. Encontrado: N, 0.9.



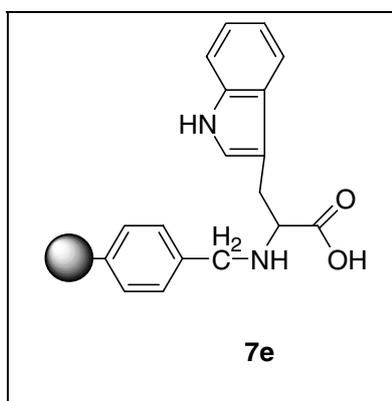
7c: Preparado a partir de la resina **6c**: 0.89 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% de conversión). IR(cm^{-1})(KBr): pico ausente a 1736. Anal. Calc. para $(\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{O}_2\text{N})_{0.11}$: N, 1.2. Encontrado: N, 1.3.



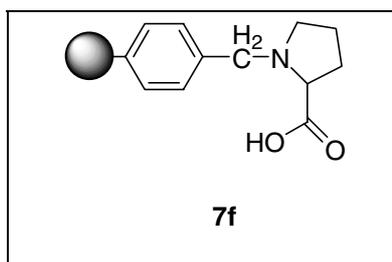
7d: Preparado a partir de la resina **6d**: 0.48 mmol de grupo funcional/g (DF=0.055, 100% de conversión). IR(cm^{-1})(KBr): pico ausente a 1735. Anal. Calc. para $(\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{27}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{N})_{0.055}$: N, 0.7. Encontrado: N, 0.7.



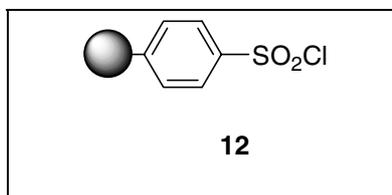
7e: Preparado a partir de la resina **6e**: 0.46 mmol de grupo funcional/g (DF=0.055, 100% de conversión). IR(cm^{-1})(KBr): pico ausente a 1731. Anal. Calc. para $(\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{28}\text{H}_{26}\text{O}_2\text{N}_2)_{0.055}$: N, 1.3. Encontrado: N, 1.0.



7f: Preparado a partir de la resina **6f**: 0.93 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% de conversión). IR(cm^{-1})(KBr): pico ausente a 1731. Anal. Calc. para $(\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{14}\text{H}_{17}\text{O}_2\text{N})_{0.11}$: N, 1.3. Encontrado: N, 1.1.



4.2.3 Preparación de resinas clorosulfonadas **12**.



Resina clorosulfonada 12a. Una mezcla de poliestireno (1% entrecruzado con DVB) (1.5 g, 14.4 mmol) y ácido clorosulfónico (5 mL, 80 mmol) se mantuvo en agitación a 70°C, bajo una atmósfera de argón, durante 20 minutos. Después de este periodo de tiempo, se añadieron 20 mL de CCl₄. La mezcla se agitó durante 30 m adicionales, y después de enfriar el polímero resultante se filtró, se lavó con dioxano (3x), CCl₄ (3x), CH₂Cl₂ (3x) y Et₂O (3x) y se secó a vacío para dar la resina **12a** conteniendo 4.5 mmol de grupo funcional/g (DF=0.92, 92% conversión). IR (cm⁻¹)(KBr): 1370, 1170, 570. Anal.Calc. para (C₈H₇SO₂Cl)_{0.99}(C₁₀H₁₀SO₂Cl)_{0.01}: S, 15.7. Encontrado: S, 14.4

Resina clorosulfonada 12b. Una mezcla de poliestireno (1% entrecruzado con DVB) (1.0 g, 9.6 mmol) y ácido clorosulfónico (0.3 mL, 4.8 mmol) se mantuvo agitando a 70°C, bajo una atmósfera de argón, durante 10 m. Después de este tiempo, se añadieron 15 mL de CCl₄ y la mezcla se tuvo a reflujo durante 1 h. Después de enfriar, el polímero resultante se filtró, se lavó con THF (3x), y CH₂Cl₂ (3x) y se secó a vacío. La resina obtenida se suspendió en 50 mL de piridina y se agitó a 40°C, bajo una atmósfera de argón, durante 1 h. El polímero se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ (3x), THF:H₂O (1:1) (3x), THF (3x) y CH₂Cl₂ (3x) y se secó a vacío. La resina resultante se suspendió en 20 mL de SOCl₂ y posteriormente se mantuvo a reflujo durante 24 h bajo una atmósfera de

argón. Después de filtrar, lavar con dioxano (3x), CCl₄ (3x), MeOH (3x) y CH₂Cl₂ (3x) y secar a vacío, se obtuvo la resina **12b** conteniendo 3 mmol de grupo funcional /g (DF= 0.46, 92% de conversión). IR (cm⁻¹)(KBr): 1374, 1172, 575. Anal.Calc. para (C₈H₈)_{0.495}C₈H₇SO₂Cl)_{0.495}(C₁₀H₁₁)_{0.005} (C₁₀H₁₀SO₂Cl)_{0.005}: S, 10.4. Encontrado: S, 9.7

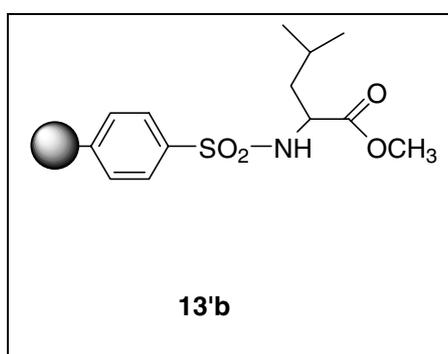
Resina clorosulfonada 12c. Una mezcla de poliestireno (1 %entrecruzado con DVB) (1.0 g, 9.6 mmol) y 1.3 mL de ácido clorosulfónico (19.5 mmol) en 30 mL de CHCl₃ se mantuvo agitando a temperatura ambiente durante 3 h y 1 h adicional a 40°C, bajo una atmósfera de argón.. El polímero resultante se filtró, se lavó con CHCl₃ (3x) y se secó a vacío a 40°C. La resina obtenida se suspendió en 50 mL de piridina y se agitó a 40°C, bajo una atmósfera de argón, durante 1 h. El polímero se filtró, se lavó con CH₂Cl₂ (3x), THF:H₂O (1:1) (3x), THF (3x) y CH₂Cl₂ (3x) y se secó a vacío. La resina resultante se suspendió en 20 mL de SOCl₂ y posteriormente se mantuvo a reflujo durante 24 h bajo una atmósfera de argón. Después de filtrar, lavar con dioxano (3x), CCl₄ (3x), MeOH (3x) y CH₂Cl₂ (3x) y secar a vacío, se obtuvo la resina **12c** conteniendo 2 mmol de grupo funcional /g (DF= 0.26, 100% de conversión). IR (cm⁻¹)(KBr): 1374, 1172, 575. Anal.Calc. para (C₈H₈)_{0.7326}C₈H₇SO₂Cl)_{0.2574}(C₁₀H₁₁)_{0.0074}(C₁₀H₁₀SO₂Cl)_{0.0026}: S, 6.4. Encontrado: S, 6.4

4.2.4 Funcionalización de resinas clorosulfonadas.

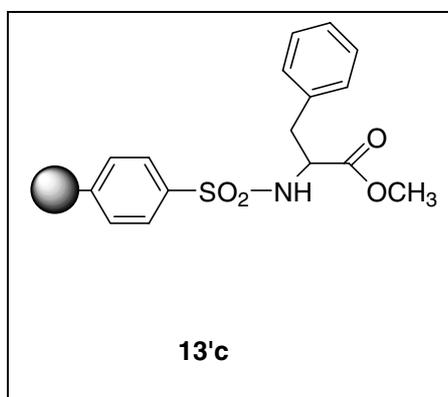
4.2.4.1 Procedimiento general para la preparación de los aminoésteres soportados

13'b-13'c. Preparación de 13'b. Una mezcla del polímero **12b** (1 g, 3 mmol), el clorhidrato del éster metílico de la L-leucina (1.6 g, 9 mmol) y NaHCO₃ (1.5 g, 18

mmol) en DMF seca (50 mL) se mantuvo en agitación a 60°C, bajo atmósfera de argón, durante 24 h. El polímero se filtró, se lavó con DMF (2x), MeOH:H₂O (1:2) (3x), MeOH:H₂O (1:1) (3x), MeOH (3x) y CH₂Cl₂ (3x) y se secó a vacío para dar la resina **13'b** conteniendo 2 mmol de grupo funcional/g (DF=0.35, 77% de conversión). IR (cm⁻¹)(KBr): picos presentes a 1741, 1333, 1161, 697; picos ausentes a 1374, 1172. Anal.Calc. para (C₈H₈)_{0.5646}(C₁₅H₂₁O₄NS)_{0.4554}(C₁₀H₁₁)_{0.0054}(C₁₇H₂₄O₄NS)_{0.0046}: N, 3.2; S, 7.3. Encontrado: N, 2.8, S, 6.0.

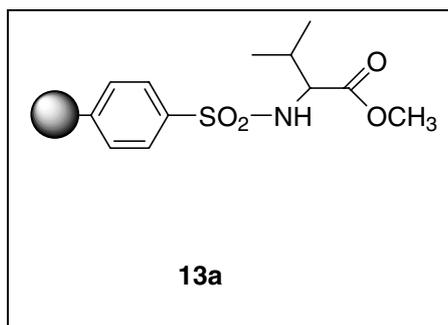


13'c: Preparado a partir de la resina **12c** y el clorhidrato del éster metílico de la L-fenilalanina: (0.8 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 43% de conversión). IR (cm⁻¹) (KBr): picos presentes a 1740, 1333, 1161, 697; picos ausentes a 1374, 1172. Anal.Calc. para (C₈H₈)_{0.7326}(C₁₈H₁₉O₄NS)_{0.2574}(C₁₀H₁₁)_{0.0074}(C₂₀H₂₂O₄NS)_{0.0026}: N, 2.5; S, 5.7. Encontrado: N, 1.2, S, 5.5.

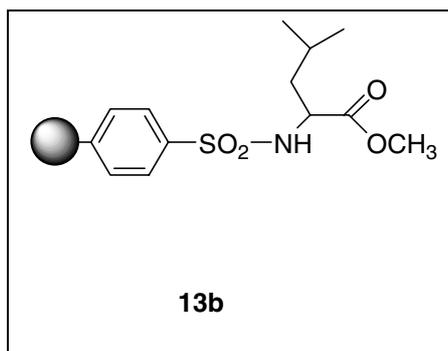


4.2.4.2 Procedimiento general para la preparación de los aminoésteres soportados

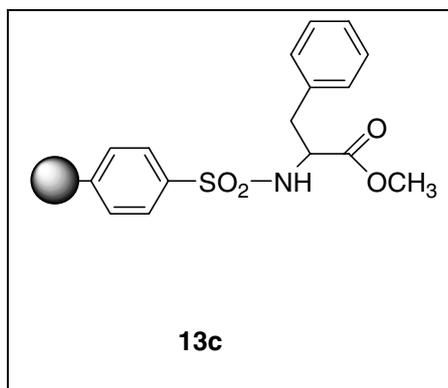
13a-13c. Preparación de 13a. Una mezcla del polímero **12c** (1 g, 3 mmol), el clorhidrato del éster metílico de la *L*-valina (1.5 g, 9 mmol) y Et₃N (1 mL) en DMF seca (50 mL) se mantuvo en agitación a temperatura ambiente, bajo atmósfera de argón, durante 48 h. El polímero se filtró, se lavó con DMF (2x), MeOH:H₂O (1:2) (3x), MeOH:H₂O (1:1) (3x), MeOH (3x) y CH₂Cl₂ (3x) y se secó a vacío para dar la resina **13a** conteniendo 1.6 mmol de grupo funcional/g (DF=0.26, 100% de conversión). IR (cm⁻¹)(KBr): picos presentes a 1741, 1333, 1161, 697; picos ausentes a 1374, 1172. ¹³C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl₃, δ): 16.6 18.1 30.7 39.5 51.2, 127.0, 144.1, 170.8. Anal.Calc. para (C₈H₈)_{0.7326}(C₂₀H₁₉O₄NS)_{0.2574}(C₁₀H₁₁)_{0.0074}(C₁₆H₂₂O₄NS)_{0.0026} N, 2.3; S, 5.4. Encontrado: N, 2.3, S, 5.5.



13b: Preparado a partir de la resina **12c** y el clorhidrato del éster metílico de la *L*-leucina: 1.6 mmol de grupo funcional/g (DF=0.26, 100% de conversión). IR (cm⁻¹)(KBr): picos presentes a 1740, 1333, 1161, 697; picos ausentes a 1374, 1172. ¹³C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl₃, δ): 23.2, 24.4, 35.3, 38.6, 41.0. 41.9, 53.6, 127.0, 172.4. Anal.Calc. para (C₈H₈)_{0.7326}(C₁₅H₂₁O₄NS)_{0.2574}(C₁₀H₁₁)_{0.0074}(C₁₇H₂₄O₄NS)_{0.0026}: N, 2.3; S, 5.3. Encontrado: N, 2.2, S, 5.3

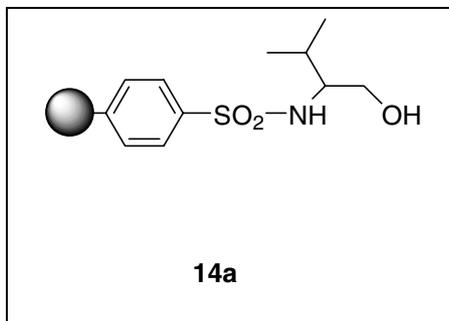


13c: Preparado a partir de la resina **12c** y el clorhidrato del éster metílico de la L-fenilalanina: 1.6 mmol de grupo funcional/g (DF=0.26, 100% de conversión). IR (cm⁻¹) (KBr): picos presentes a 1740, 1333, 1161, 697; picos ausentes a 1374, 1172. ¹³C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl₃, δ):28.9, 39.5, 51.3, 127.0, 144.1, 170.8 Anal.Calc. para (C₈H₈)_{0.7326}(C₁₈H₁₉O₄NS)_{0.2574}(C₁₀H₁₁)_{0.0074}(C₂₀H₂₂O₄NS)_{0.0026}: N, 2.2; S, 5.0. Encontrado: N, 2.2, S,.5.1

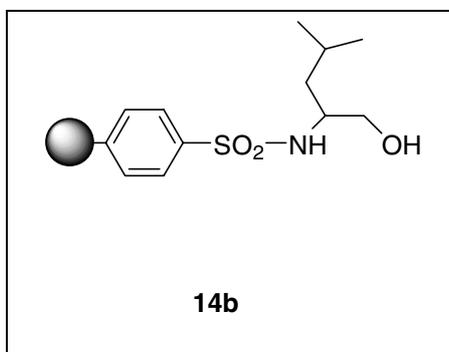


4.2.4.3 Procedimiento general para la preparación de aminoalcoholes soportados sobre polímeros 14a-14c. Preparación de 14a. Una mezcla del polímero **13a** (1 g, 1.6 mmol) y LiAlH₄ (182 mg, 4.8 mmol) en THF seco (30 mL) se agitó a reflujo, bajo una atmósfera de argón, durante 24 h. El polímero se filtró, se lavó con THF (2x), THF:H₂O (1:1)(3x), MeOH (3x) y CH₂Cl₂ (3x) y se secó a vacío para dar la resina **14a** conteniendo 1.6 mmol de grupo funcional/g (DF=0.26, 100% de conversión. IR(cm⁻¹) (KBr): pico ausente a 1733. ¹³C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl₃, δ): 18.3, 29.0, 39.5,

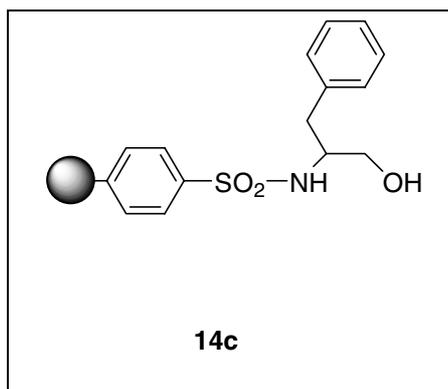
60.5, 62.0, 127.0, 144.1, 170.8. Anal. Calc. para
(C₈H₈)_{0.7326}(C₁₃H₁₉O₃NS)_{0.2574}(C₁₀H₁₁)_{0.0074}(C₁₅H₂₃O₃NS)_{0.0026}: N, 2.4; S, 5.5.
Encontrado: N, 2.1, S, 5.3



14b: Preparado a partir de la resina **13b**: 1.6 mmol de grupo funcional/g (DF=0.26, 100% de conversión. IR(cm⁻¹)(KBr): pico ausente a 1732. ¹³C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl₃, δ): 21.4, 22.6, 37.5, 40.1, 70.8, 124.0. Anal. Calc. para:
(C₈H₈)_{0.7326}(C₁₄H₂₁O₃NS)_{0.2574}(C₁₀H₁₁)_{0.0074}(C₁₆H₂₄O₃NS)_{0.0026}: N, 2.4; S, 5.5.
Encontrado: N, 2.4; S, 5.4.

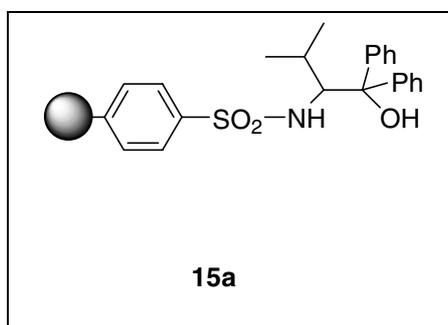


14c: Preparado a partir de la resina **13c**: 1.6 mmol de grupo funcional/g (DF=0.26, 100% de conversión. IR(cm⁻¹)(KBr): pico ausente a 1736. ¹³C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl₃, δ): 28.9, 40.3, 46.1, 51.3, 61.5, 120.8, 128.1, 137.1, 146.1. Anal. Calc. para
(C₈H₈)_{0.7326}(C₁₇H₁₉O₃NS)_{0.2574}(C₁₀H₁₁)_{0.0074}(C₁₉H₂₂O₃NS)_{0.0026}: N, 2.4; S, 5.5.
Encontrado: N, 2.4; S, 5.4.



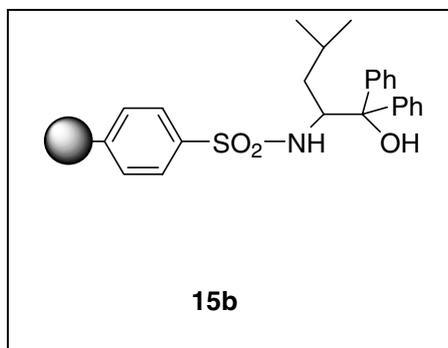
4.2.4.4 Procedimiento general para la preparación de aminoalcoholes soportados

sobre polímeros 15a-15c. Preparación de 15a. Una mezcla del polímero **13a** (1 g, 1.6 mmol) y PhMgCl (6,4 mL de disolución 2M en THF, 12,8 mmol) en THF seco (30 mL) se agitó a reflujo, bajo una atmósfera de argón, durante 24 h. El polímero se filtró, se lavó con THF (2x), HCl diluido (hasta pH ácido en el filtrado), H₂O (hasta pH neutro en el filtrado), THF:H₂O (1:1)(3x), MeOH (3x) y CH₂Cl₂ (3x) y se secó a vacío para dar la resina **15a** conteniendo 1.4 mmol de grupo funcional/g (DF=0.26, 100% de conversión. IR(cm⁻¹) (KBr): pico ausente a 1733. ¹³C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl₃, δ):18.3, 29.0, 39.5, 60.5, 62.0, 125.7, 127.0. Anal. Calc. para (C₈H₈)_{0.7326}(C₂₅H₂₇O₃NS)_{0.2574}(C₁₀H₁₁)_{0.0074}(C₂₇H₃₀O₃NS)_{0.0026}: N, 1,9; S, 4,5.. Encontrado: N,1,9; S, 4,9.

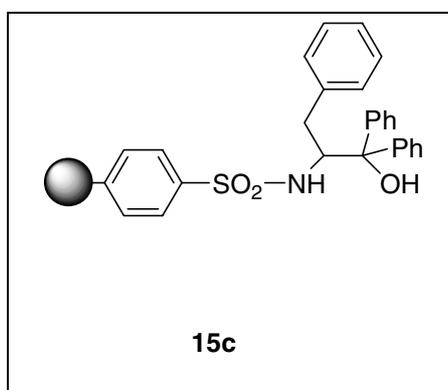


15b: Preparado a partir de la resina **13b**: 1.4 mmol de grupo funcional/f (DF=0.26, 100% de conversión. IR(cm⁻¹)(KBr): pico ausente a 1732. ¹³C RMN (50.3 MHz, fase

gel) (CDCl_3 , δ): 21.4, 22.6, 37.5, 40.1, 70.8, 124.0. Anal. Calc. para: $(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.7326}(\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{O}_3\text{NS})_{0.2574}(\text{C}_{10}\text{H}_{11})_{0.0074}(\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{NS})_{0.0026}$: N, 1.9; S, 4.4. Encontrado: N, 1.9; S, 4.2.

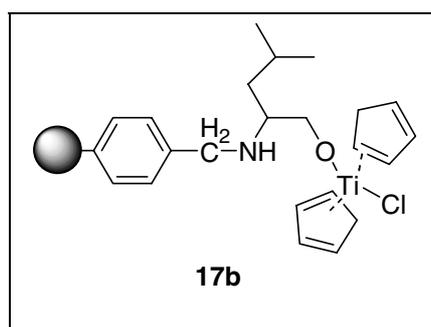


15c: Preparado a partir de la resina **13c**: 1.4 mmol de grupo funcional/g (DF=0.26, 100% de conversión. IR(cm^{-1})(KBr): pico ausente a 1736. ^{13}C RMN (50.3 MHz, fase gel) (CDCl_3 , δ): 37.9, 40.2, 127.0. Anal. Calc. para $(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.7326}(\text{C}_{29}\text{H}_{27}\text{O}_3\text{NS})_{0.2574}(\text{C}_{10}\text{H}_{11})_{0.0074}(\text{C}_{31}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{NS})_{0.0026}$: N, 1.8; S, 4.2. Encontrado: N, 1.7; S, 4.5.

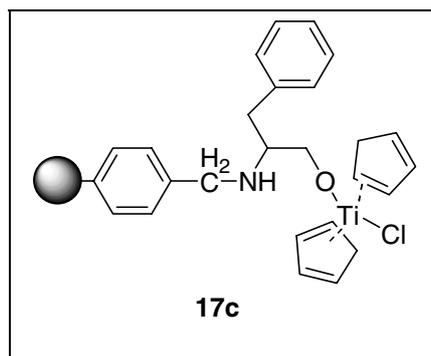


4.2.5 Preparación de complejos metálicos 17-18 con titanio a partir de polímeros funcionalizados de PS-DVB. Preparación de 17b. Una mezcla formada por el aminoalcohol polimérico **3b** derivado de la *L*-leucina (1 g, 0.93 mmol de grupo funcional), Cp_2TiCl_2 (0.513 g, 2.79 mmol) y 20 mL de tolueno seco se agitó, bajo argón,

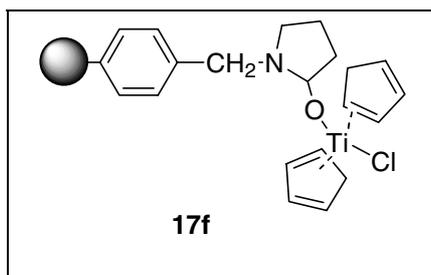
a reflujo en un matraz al que se le adaptó un soxhelt con MgO activado (a 180°C, 5 h). La reacción se mantuvo durante 15 h. La resina se filtró en atmósfera inerte, se lavó con CCl₄ (2 x 20 mL) y se secó a vacío obteniéndose el complejo **17b**. IR (cm⁻¹) (KBr): pico presente a 788, variaciones en la zona 1100-1000. Raman (cm⁻¹): picos presentes a 465, 314, 205. Anal. Calc. para (C₁₀H₁₀)_{0.01}(C₈H₈)_{0.88}(C₂₅H₃₂ONTiCl)_{0.11}: N, 1.1. Encontrado: N, 1.1.



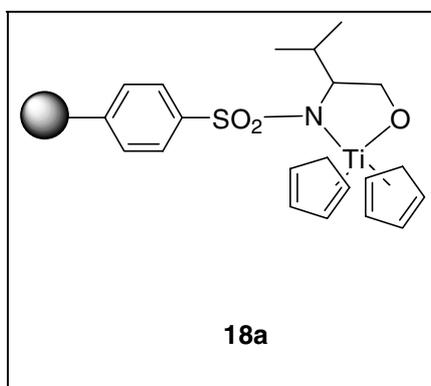
17c: Preparado a partir de la resina **3c**: IR (cm⁻¹) (KBr): pico presente a 788, variaciones en la zona 1100-1000. Raman (cm⁻¹): picos presentes a 460, 315, 205. Anal. Calc. para (C₁₀H₁₀)_{0.01}(C₈H₈)_{0.88}(C₂₈H₃₀ONTiCl)_{0.11}: N, 1.2. Encontrado: N, 1.1.



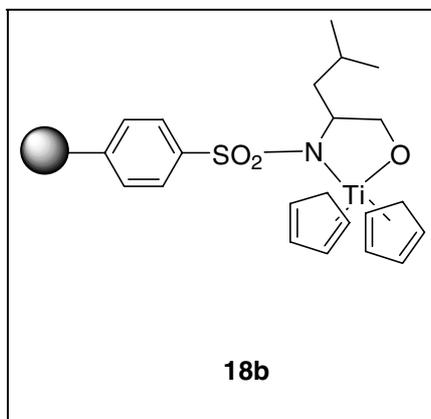
17f: Preparado a partir de la resina **4f**: IR (cm⁻¹) (KBr): pico presente a 788, variaciones en la zona 1100-1000. Raman (cm⁻¹): picos presentes a 462, 315, 205. Anal. Calc. para (C₁₀H₁₀)_{0.01}(C₈H₈)_{0.88}(C₃₆H₃₆ONTiCl)_{0.11}: N, 1.2. Encontrado: N, 1.0.



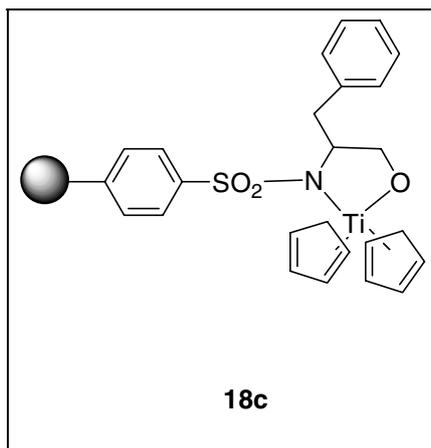
18a: Preparado a partir de la resina **14a**: IR (cm^{-1}) (KBr): variaciones en la zona 1100-1000 Raman (cm^{-1}): picos presentes a 365, 210, pico ausente 315. Anal. Calc. para $(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.7326}(\text{C}_{23}\text{H}_{37}\text{O}_3\text{NSTi})_{0.2574}(\text{C}_{10}\text{H}_{11})_{0.0074}(\text{C}_{25}\text{H}_{31}\text{O}_3\text{NSTi})_{0.0026}$: N, 2.4; S, 5.5.
Encontrado: N, 2.2, S, 5.3



18b: Preparado a partir de la resina **14b**: IR (cm^{-1}) (KBr): variaciones en la zona 1100-1000 Raman (cm^{-1}): picos presentes a 365, 210, pico ausente 315. Anal. Calc. para: $(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.7326}(\text{C}_{24}\text{H}_{30}\text{O}_3\text{NSTi})_{0.2574}(\text{C}_{10}\text{H}_{11})_{0.0074}(\text{C}_{26}\text{H}_{32}\text{O}_3\text{NSTi})_{0.0026}$: N, 2.4; S, 5.5.
Encontrado: N, 2.3; S, 5.5.



18c: Preparado a partir de la resina **14c**: IR (cm^{-1}) (KBr): variaciones en la zona 1100-1000 Raman (cm^{-1}): picos presentes a 365, 210, pico ausente 315. Anal.Calc. para $(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.7326}(\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{O}_4\text{NSTi})_{0.2574}(\text{C}_{10}\text{H}_{11})_{0.0074}(\text{C}_{30}\text{H}_{30}\text{O}_4\text{NSTi})_{0.0026}$: N, 2.2; S, 5.0. Encontrado: N, 2.2, S,.4.9



4.2.6 Reducciones enantioselectivas utilizando complejos con aluminio de resinas funcionalizadas de PS-DVB.

4.2.6.1 Método general para la reducción de acetofenona, utilizando como reductores complejos formados por aminoalcoholes soportados **3** y **4** y LiAlH_4 . Reductor formado a partir de **3a**. 3 g del polímero **3a** se suspendieron en 20 mL de THF seco. La mezcla se agitó, bajo argón, en un baño de hielo a 0°C . Se añadieron 2.8 mL de disolución de LiAlH_4 1M en THF y se mantuvo la mezcla a dicha temperatura durante 1 h. Se dejó a temperatura ambiente durante 2 h más y se disminuyó la temperatura del baño a -70°C . Se añadieron 270 mg (2.25 mmol) de acetofenona y la mezcla se dejó en agitación a dicha temperatura durante 15 h. Se añadieron 10 mL de NaOH 1M y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción con HCl 1M y la resina se separó por filtración. El filtrado se extrajo con éter (2 x 20 mL) y la fase orgánica se

secó sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida y se obtuvo el 1-feniletanol con un 100% de rendimiento. $[\alpha]_{D=20}^{20} = 0,3$ (CH₂Cl₂), 1% ee. En general, los excesos enantioméricos calculados a partir del valor de $[\alpha]$ coincidió con el obtenido cuando la mezcla de *R* y *S* 1-feniletanol se trató con Eu(hfc)₃ y se analizó por ¹H RMN, observando el desdoblamiento de alguna de las señales.

Reductor formado a partir de 3b. Rendimiento químico, 100%. $[\alpha]_{D=20}^{20} = 0$ (CH₂Cl₂), 0% ee.

Reductor formado a partir de 3c. Rendimiento químico, 100%. $[\alpha]_{D=20}^{20} = 2$ (CH₂Cl₂), 8% ee.

Reductor formado a partir de 4a. Rendimiento químico, 27%. $[\alpha]_{D=20}^{20} = 1.3$ (CH₂Cl₂), 5% ee. La resina se recicló tratándola con 20 mL de NaOH 1M y 20 mL de dioxano. La suspensión se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Se filtró la resina y se lavó con agua (2 x 20 mL), dioxano (2 x 20 mL) y MeOH (2 x 20 mL). Se suspendió la resina en 20 mL de HCl 1M y 20 mL de dioxano y se mantuvo en agitación durante 24 h a temperatura ambiente. Se filtró la resina y se lavó con agua (2 x 20 mL), dioxano (2 x 20 mL), MeOH (2 x 20 mL) y CH₂Cl₂ (2 x 20 mL). Se secó a vacío y se sometió de nuevo a los distintos análisis no apreciándose diferencias significativas respecto a la original.

Reductor formado a partir de 4a.(Segunda vez) Rendimiento químico, 100%. $[\alpha]_{D=20}^{20} = 0.8$ (CH₂Cl₂), 3% ee.

Reductor formado a partir de 4a.(Tercera vez) Rendimiento químico, 44%. $[\alpha]_{D=20}^{20}$ = 2.0
(CH₂Cl₂), 8% ee.

Reductor formado a partir de 4b.(Primera vez) Rendimiento químico, 100%. $[\alpha]_{D=20}^{20}$ =
0.3 (CH₂Cl₂), 1% ee.

Reductor formado a partir de 4b.(Segunda vez) Rendimiento químico, 85%. $[\alpha]_{D=20}^{20}$ = 1
(CH₂Cl₂), 4% ee.

Reductor formado a partir de 4b.(Tercera vez) Rendimiento químico, 75%. $[\alpha]_{D=20}^{20}$ = 1.2
(CH₂Cl₂), 5% ee.

Reductor formado a partir de 4c.(Primera vez) Rendimiento químico, 100%. $[\alpha]_{D=20}^{20}$ =
4.6 (CH₂Cl₂), 18% ee.

Reductor formado a partir de 4c.(Segunda vez) Rendimiento químico, 100%. $[\alpha]_{D=20}^{20}$ = 11
(CH₂Cl₂), 42% ee.

Reductor formado a partir de 4c.(Tercera vez) Rendimiento químico, 90%. $[\alpha]_{D=20}^{20}$ = 11.5
(CH₂Cl₂), 45% ee.

Reductor formado a partir de 4j.(Primera vez) Rendimiento químico, 26%. $[\alpha]_{D=20}^{20}$ = 5
(CH₂Cl₂), 19% ee.

Reductor formado a partir de **4j**.(Segunda vez) Rendimiento químico, 20%. $[\alpha]_{D=12}^{20}$
(CH₂Cl₂), 47% ee.

Reductor formado a partir de **4j**.(Tercera vez) Rendimiento químico, 40%. $[\alpha]_{D=8}^{20}$
(CH₂Cl₂), 31% ee.

4.2.6.2 Método general para la reducción de acetofenona, utilizando como reductores complejos formados por aminoalcoholes soportados **14** y **15** y LiAlH₄. Reductor formado a partir de **14a** .(Primera vez) 2 g del polímero **14a** se suspendieron en 20 mL de THF seco. La mezcla se agitó, bajo argón en un baño de hielo a 0°C. Se añadieron 3.2 mL de disolución de LiAlH₄ 1M en THF y se mantuvo la mezcla a dicha temperatura durante 0,5 h. Se dejó a temperatura ambiente durante 3 h más y se disminuyó la temperatura del baño a -70°C. Se añadieron 307 mg (2.56 mmol) de acetofenona y la mezcla se dejó en agitación a dicha temperatura durante 15 h. Se añadieron 10 mL de NaOH 1M y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción con HCl 1M y la resina se separó por filtración. El filtrado se extrajo con éter (2 x 20 mL) y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida y se obtuvo el 1-feniletanol con un 85% de rendimiento. $[\alpha]_{D=7}^{20}$ (CH₂Cl₂), 28% ee.

Reductor formado a partir de **14a**.(Segunda vez) Rendimiento químico, 50%. $[\alpha]_{D=8}^{20}$
(CH₂Cl₂), 31% ee.

Reductor formado a partir de **14a**.(Tercera vez) Rendimiento químico, 25%. $[\alpha]_{D=11}^{20}$
(CH₂Cl₂), 43% ee.

Reductor formado a partir de 14b.(Primera vez) Rendimiento químico, 100%. $[\alpha]_{D=20}^20 = 0.3$ (CH₂Cl₂), 1% ee.

Reductor formado a partir de 14b.(Segunda vez) Rendimiento químico, 100%. $[\alpha]_{D=20}^20 = 1.3$ (CH₂Cl₂), 5% ee.

Reductor formado a partir de 14b.(Tercera vez) Rendimiento químico, 37%. $[\alpha]_{D=20}^20 = 2$ (CH₂Cl₂), 8% ee.

Reductor formado a partir de 14c.(Primera vez) Rendimiento químico, 100%. $[\alpha]_{D=20}^20 = 1.3$ (CH₂Cl₂), 5% ee.

Reductor formado a partir de 14c.(Segunda vez) Rendimiento químico, 100%. $[\alpha]_{D=20}^20 = 1.8$ (CH₂Cl₂), 7% ee.

Reductor formado a partir de 14c.(Tercera vez) Rendimiento químico, 95%. $[\alpha]_{D=20}^20 = 2.3$ (CH₂Cl₂), 9% ee.

Reductor formado a partir de 15a.(Primera vez) Rendimiento químico, 78%. $[\alpha]_{D=20}^20 = 2.6$ (CH₂Cl₂), 10% ee.

Reductor formado a partir de 15a.(Segunda vez) Rendimiento químico, 33%. $[\alpha]_{D=20}^20 = 7$ (CH₂Cl₂), 27% ee.

Reductor formado a partir de 15a.(Tercera vez) Rendimiento químico, 50%. $[\alpha]_{D=20}^20=$
6.4 (CH₂Cl₂), 25% ee.

Reductor formado a partir de 15b.(Primera vez) Rendimiento químico, 0%. $[\alpha]_{D=20}^20= 0$
(CH₂Cl₂), 0% ee.

Reductor formado a partir de 15b (Segunda vez) Rendimiento químico, 89%. $[\alpha]_{D=20}^20=$
1.3 (CH₂Cl₂), 5% ee.

Reductor formado a partir de 15b.(Tercera vez) Rendimiento químico, 100%. $[\alpha]_{D=20}^20=$
1.5 (CH₂Cl₂), 6% ee.

Reductor formado a partir de 15c.(Primera vez) Rendimiento químico, 100%. $[\alpha]_{D=20}^20=$
2.3 (CH₂Cl₂), 9% ee.

Reductor formado a partir de 15c.(Segunda vez) Rendimiento químico, 100%. $[\alpha]_{D=20}^20=$
1.8 (CH₂Cl₂), 7% ee.

Reductor formado a partir de 15c.(Tercera vez) Rendimiento químico, 84%. $[\alpha]_{D=20}^20= 2$
(CH₂Cl₂), 8% ee.

4.2.6.3 Método general para la reducción de acetofenona, utilizando como reductor un complejo formado por aminoalcoholes soportados 4, LiAlH₄ y un alcohol aquiral.

Reductor formado a partir de 4a. Sobre 2.1 mL de disolución de LiAlH₄ 1M en THF, se

añadieron 0.256 g (2.1 mmol) de 3,5-dimetilfenol disueltos en 20 mL de THF seco. La mezcla se mantuvo en agitación, bajo argón, a temperatura ambiente durante 0.5 h. Se enfrió a 0°C y se añadieron 2.5 g (2.1 mmol de grupo funcional) de resina **4a** en pequeñas porciones durante 1 h. La mezcla de reacción se enfrió a -60°C y se añadieron 210 mg (1.75 mmol) de acetofenona. Se mantuvo en agitación, a dicha temperatura durante 15h. Se añadieron 10mL de NaOH 1M y se dejó alcanzar la temperatura ambiente. Se neutralizó la mezcla de reacción con HCl 1M y la resina se separó por filtración. El filtrado se extrajo con éter (2 x 20 mL) y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente por evaporación a presión reducida y se obtuvo el 1-feniletanol con un 2% de rendimiento. Debido al escaso rendimiento no pudo determinarse el poder rotatorio de un modo fiable.

Reductor formado a partir de **4b**. Rendimiento químico, 1%.

Reductor formado a partir de **4c**. Rendimiento químico, 5%.

Reductor formado a partir de **4i**. Rendimiento químico, 1%.

4.2.7 Preparación de complejos soportados de boro. Reducciones enantioselectivas.

4.2.7.1 Método general para la reducción de la acetofenona utilizando como reductor un complejo formado por aminoalcoholes soportados **3** y **4** y BH₃. Reductor formado a partir de **3a**. Se suspendieron 2.1 g (2 mmol de grupo funcional) de resina **3a** en 10 mL de THF seco. La suspensión, en agitación, bajo argón, se llevó a 0°C y se añadieron 3 mL de disolución de BH₃ 1M en THF. La mezcla se mantuvo en agitación, a temperatura ambiente durante 24 h. Se eliminó el exceso de borano por evaporación a

presión reducida. Se añadieron 15 mL de THF seco y la suspensión se mantuvo en agitación, bajo argón a temperatura ambiente. Se añadieron 192 mg (1.6 mmol) de acetofenona disueltos en 5 mL de THF seco. La mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante 24 h. Se añadieron 10 mL de HCl 1M y se separó la resina por filtración. El filtrado se extrajo con acetato de etilo (3 x 20 mL) y la fase orgánica se secó sobre MgSO₄. Se eliminó el disolvente y se obtuvo el 1-feniletanol con un rendimiento del 25%. $[\alpha]_{D}^{20} = 0.8$ (CH₂Cl₂), 3% ee.

Reductor formado a partir de 3c. Rendimiento químico, 20%. $[\alpha]_{D}^{20} = 2$ (CH₂Cl₂), 8% ee.

Reductor formado a partir de 4b. Rendimiento químico, 32%. $[\alpha]_{D}^{20} = 3.3$ (CH₂Cl₂), 13% ee.

Reductor formado a partir de 4f. Rendimiento químico, 20%. $[\alpha]_{D}^{20} = 0.8$ (CH₂Cl₂), 3% ee.

4.2.7.2 Preparación de la oxazaborolidina soportada 20c.

Se suspendieron 3 g (2.7 mmol de grupo funcional) de la resina **3c** en 25 mL de tolueno seco. La mezcla de reacción se trató con trimetilboroxina (0.25 mL, 1.8 mmol) y se mantuvo en agitación, a temperatura ambiente durante 18 h. La resina resultante se filtró y se lavó con tolueno (2x), MeOH:H₂O (2:1) (3x), MeOH: H₂O (2:1) (3x), MeOH: H₂O (1:2) (3x), MeOH (3x), CH₂Cl₂ (3x). y se secó a vacío para dar la resina **20c** conteniendo 0.90 mmol de grupo funcional/g (DF=0.11, 100% de conversión). IR(cm⁻¹)

(KBr): pico presente a 1320, pico ausente a 1260. Raman(cm^{-1}): picos presentes 787 y 522. Anal. Calc. para $(\text{C}_{10}\text{H}_{10})_{0.01}(\text{C}_8\text{H}_8)_{0.88}(\text{C}_{16}\text{H}_{24}\text{ON})_{0.11}$: N, 1.3. Encontrado: N, 1.0.

4.2.7.3 Método general para la reducción de la acetofenona en presencia de la oxazaborolidina soportada **20c**. Reducción en presencia de 5% moles del catalizador

20c. A una suspensión formada por 0,1 g (0.09 mmol) de la resina **20c** en 20 mL de THF seco, se le añadieron 216 mg (1.8 mmol) de acetofenona. La mezcla de reacción se mantuvo en agitación, bajo argón, a temperatura ambiente durante 0,5 h. Se añadieron 1.2 mL de una disolución de $\text{BH}_3/\text{Me}_2\text{S}$ 2M en THF y se mantuvo durante 24 h a dicha temperatura. Se añadieron 10 mL de NaHCO_3 1M, se neutralizó la mezcla con HCl 1M y se separó la resina por filtración. El filtrado se extrajo con éter (3 x 20 mL) y la fase orgánica se secó sobre MgSO_4 . Se eliminó el disolvente y se obtuvo el 1-feniletanol con un rendimiento del 90%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0$ (CH_2Cl_2), 0% ee.

Reducción en presencia de 10% moles del catalizador **20c**. Rendimiento químico 100%.

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0,5$ (CH_2Cl_2), 2% ee.

Reducción en presencia de 100% moles del catalizador **20c**. Rendimiento químico

100%. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0,5$ (CH_2Cl_2), 2% ee.

4.2.8 Preparación de aminoalcoholes soportados 3f vía polimerización.

4.2.8.1 Preparación del monómero funcionalizado derivado del éster metílico de la L-prolina 5f. Una mezcla del clorhidrato del éster metílico de la L-prolina **5f** (3.87 g, 23 mmoles), *p*-clorometilvinilbenceno (3.64 g, 23 mmoles) y NaHCO₃ (3.6 g, 43 mmoles) en THF (150 mL) se mantuvo a reflujo durante 24 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se filtró para eliminar el exceso de base. El disolvente se eliminó a vacío y el producto se purificó por cromatografía de columna (sílica gel, hexano: acetato de etilo) obteniéndose un aceite amarillo con un rendimiento del 57%. IR (cm⁻¹) (KBr): pico presente 1732. ¹H RMN (50.3 MHz) (CDCl₃, δ): 1.6-2.2 (m, 4H), 2.35 (q, 2H), 3.7(2H), 3.08(dd, 1H), 3.57 (s, 3H), 5.2 (d, 1H), 5.7 (d, 1H), 6.7 (dd, 1H), 7.3(dd, 4H). Anál. Cal. para C₁₅H₁₉NO₂: C: 73.4; H:7.8; N:5.7; O: 13. Encontrado: C: 73.5; H: 7.8; N: 5.7.

4.2.8.2 Preparación de polímeros estireno-divinilbenceno funcionalizados con el éster de la l-prolina por terpolimerización en masa. Obtención de aminoalcoholes soportados 21f. Una mezcla de 148.6 mg de estireno (1.413 mmoles), 55.8 mg de divinilbenceno (0.43 mmoles), 51.8 mg de monómero funcionalizado derivado del éster de la L-prolina (0.21 mmoles) y 257.3 mg de tolueno:dodecanol (3:7), se introdujo en un tubo de ensayo esmerilado y con oliva a la que se adaptó una entrada de argón. Esta mezcla se desgasificó con burbujeo de argón durante 15 minutos. Se añadieron 16.1 mg de AIBN y se introdujo en un baño térmico a 80°C. Transcurridas 48 h el polímero resultante **21f** se filtró, se lavó con H₂O (2x), MeOH (3x), THF(3x) y MeOH (3x) y se secó a vacío, consiguiéndose un rendimiento del 83%. Carga molar del monómero funcionalizado 1.186 mmoles/g de resina. IR(cm-1) (KBr): pico presente 1731. Análisis de combustión: C: 84.83, H: 8.05; N: 1.66. Una mezcla del polímero obtenido (0.5 g, 0.593 mmol) y LiAlH₄ (68 mg, 1.779 mmol) en THF seco (30 mL) se agitó a

temperatura ambiente, bajo una atmósfera de argón, durante 48 h. El polímero se filtró, se lavó con THF (2x), THF:H₂O (1:1)(3x), MeOH (3x) y CH₂Cl₂ (3x) y se secó a vacío para dar la resina **21f** conteniendo 1.1 mmol de grupo funcional/g (100% de conversión). IR (cm⁻¹) (KBr): pico ausente a 1731.

4.2.8.3 Preparación de polímeros estireno-divinilbenceno funcionalizados con el éster de la L-prolina por copolimerización en suspensión. Obtención de aminoalcoholes **22f**.

4.2.8.4 Una solución de 2.029 g de estireno (19.51 mmoles), 0.898 g de divinilbenceno (80% de divinilbenceno en etilvinilbenceno, 5.518 mmoles), 0.698 g de monómero funcionalizado con el éster de la L-prolina (2.387 mmoles) y 114 mg de AIBN (3% en peso) en 20 mL de THF:benceno (1:1), se añadió a 100 mL de una disolución acuosa al 1% de polivinilalcohol (que se preparó por agitación vigorosa de este en agua caliente (50-60 °C) y filtración para eliminar las partes insolubles), en un reactor de polimerización, equipado con condensador, termómetro y agitación mecánica. Esta mezcla se agitó por espacio de 1h a 0°C para homogeneizar la suspensión, aumentándose posteriormente la temperatura hasta 80-82°C. La suspensión se dejó en agitación y a esta temperatura durante 24 h. El polímero resultante se filtró, se lavó con H₂O (2x), MeOH (3x), THF(3x) y MeOH (3x) y se secó a vacío, consiguiéndose un rendimiento del 60%. Carga molar del monómero funcionalizado 1.639 mmoles/g de resina. IR(cm-1) (KBr): pico presente 1737. Análisis de combustión: C: 83.44, H: 8.06; N: 2.29. Una mezcla del polímero obtenido (0.5 g, 0.819 mmol) y LiAlH₄ (94 mg, 2.458 mmol) en THF seco (30 mL) se agitó a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de argón, durante 48 h. El polímero se filtró, se lavó con THF (2x), THF:H₂O (1:1)(3x), MeOH (3x) y CH₂Cl₂ (3x) y se secó a vacío para dar la resina **22f** conteniendo 1.6 mmol de grupo funcional/g (100% de conversión). IR (cm⁻¹) (KBr): pico ausente a 1737.

4.2.8.4.- Preparación del agente de entrecruzamiento divinilbencenopolietilenglicol

(DVPEG): A una suspensión de 0.835 g de NaH (60% en peso en aceite, 20.9 mmoles) en 20 mL de THF se le añadió a 0°C una solución de 4.013 g de polietilenglicol 400 (peso molecular medio cerca de 400, 10 mmoles) en 10 mL de THF. Después de 2 h de agitación a temperatura ambiente se le añadió una solución de 3.325 g de *p*-clorometilvinilbenceno (21.8 mmoles) en 25 mL de THF. La mezcla resultante se dejó con agitación a temperatura ambiente durante 24 h. La mezcla se añadió sobre agua y se extrajo con acetato de etilo: la fase orgánica se lavó con agua, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró. El producto se purificó por cromatografía de columna (sílica gel, hexano: acetato de etilo) obteniéndose un aceite amarillo. Rendimiento: 60%. ¹H RMN: (δ, CDCl₃): 7.33(d, 4H, J=8.3Hz), 7.25 (d, 4H, J=8.3Hz), 6.65 (dd, 2H, J=17.5Hz), 5.69 (d, 2H, J=17.5HZ), 5.17 (d, 2H, J=10.7Hz), 4.50 (s, 4H), 3.59 (s, 30.8 H); ¹³C RMN: (δ, CDCl₃): 69.4, 70.6, 72.9, 112.6, 125.0, 126.8, 135.5, 137.0. Análisis de combustión calculado para C_{35.4}H_{52.8}O_{9.7}: C, 67.10; H, 8.40. Encontrado: C, 67.19; H, 8.40.

4.2.8.5 Preparación del polímero de estireno-divinilbencenopolietilenglicol (S-DVPEG) funcionalizados con el éster de la L-prolina por terpolimerización en masa. Obtención del aminoalcohol **23f**.

4.2.8.6 Este polímero se preparó empleando el procedimiento experimental utilizado para la obtención del polímero **21f** por polimerización en masa. Se preparó a partir de una mezcla de 291.3 mg de estireno (2.8 mmoles), 156 mg de divinilbencenopolietilenglicol (0.246 mmoles), 55.8 mg de monómero funcionalizado derivado del éster de la L-prolina (0.228 mmoles) y 512.3 mg de tolueno empleando 40

mg de AIBN como iniciador radicalario. Transcurridas 48h el polímero resultante se filtró, se lavó con H₂O (2x), MeOH (3x), THF(3x) y MeOH (3x) y se secó a vacío, consiguiéndose un rendimiento del 93%. Carga molar del monómero funcionalizado 0.99 mmoles/g de resina. IR(cm⁻¹) (KBr): pico presente 1731. Análisis de combustión: C: 66.6, H: 8.09; N: 1.39. Una mezcla del polímero obtenido (0.5 g, 0.495 mmol) y LiAlH₄ (56 mg, 1.485 mmol) en THF seco (30 mL) se agitó a temperatura ambiente, bajo una atmósfera de argón, durante 48 h. El polímero se filtró, se lavó con THF (2x), THF:H₂O (1:1)(3x), MeOH (3x) y CH₂Cl₂ (3x) y se secó a vacío para dar la resina **23f** conteniendo 0.9 mmol de grupo funcional/g (100% de conversión). IR (cm⁻¹) (KBr): pico ausente a 1731.

4.2.9 Reacciones de Diels-Alder.

4.2.9.1 Preparación de catalizadores poliméricos. Catalizador soportado a partir de **21f**. Se suspende 1g de polímero **21f** (1.186 mmoles) en 30 mL de CH₂Cl₂ seco bajo atmósfera de argón y se enfría a -20°C. Se añaden 1.19 mL de AlEtCl₂ 1M y se mantiene la mezcla a dicha temperatura durante 20 min. y 1 h más a temperatura ambiente. El catalizador se filtró en atmósfera inerte y se lavó con CH₂Cl₂.

4.2.9.2 Reacciones Diels-Alder con catalizadores soportados.

El catalizador polimérico se suspendió en CH₂Cl₂ seco y se bajó la temperatura a -20°C. Se añadieron 4 equivalentes de metacroleína recién destilada, manteniendo la agitación durante 20 minutos. Se añadieron entonces 6 equivalentes de ciclopentadieno recién destilado. La reacción se mantiene durante 3 h a -20°C. Al final de la reacción el

polímero se filtró y se lavó con diclorometano seco bajo atmósfera de argón. El filtrado se evaporó bajo presión reducida y los cicloaductos fueron separados y purificados mediante cromatografía de columna (sílica gel, CH₂Cl₂:hexano, 1:1). La composición enantiomérica se analizó para el cicloaducto *exo* mayoritario utilizando Eu(hfc)₃ en relación molar 0.2. La señal de mayor desplazamiento químico corresponde al cicloaducto *exo-S*.

5. CONCLUSIONES.

1. Se ha puesto a punto una metodología sintética adecuada para la obtención de pequeñas librerías de compuestos poliméricos a partir de resinas de poliestireno-divinilbenceno funcionalizadas con grupos quirales derivados de aminoácidos naturales.
 - Se han sintetizado diversos aminoalcoholes soportados mediante el anclaje directo del clorhidrato del aminoalcohol (o su base libre).

2. Se han sintetizado aminoésteres soportados mediante el anclaje directo del clorhidrato del éster del aminoácido a resinas Merrifield, que han resultado excelentes puntos de partida para la obtención de otros grupos quirales derivados de aminoácidos como aminoalcoholes y aminoácidos soportados.

3. Se ha puesto a punto una metodología sintética adecuada para la obtención de resinas clorosulfonadas de poliestireno-divinilbenceno, conteniendo entre 4.5-2mmol gf/g.

4. Se ha puesto a punto una metodología sintética adecuada para la obtención de pequeñas librerías de compuestos poliméricos a partir de resinas clorosulfonadas de poliestireno-divinilbenceno funcionalizadas con grupos quirales derivados de aminoácidos naturales.
 - Se han ensayado diversas condiciones de reacción para preparar aminoalcoholes soportados sobre resinas clorosulfonadas mediante el anclaje directo de los clorhidratos de los aminoalcoholes. Se han puesto a punto las condiciones adecuadas para la obtención de

aminoalcoholes soportados sobre resinas sulfonadas de manera cuantitativa.

- A partir de las condiciones, anteriormente determinadas se han preparado aminoésteres soportados sobre resinas sulfonadas, que resultaron excelentes precursores de aminoalcoholes soportados sobre resinas sulfonadas, siendo este método más económico y eficaz que el desarrollado en el punto anterior.
5. Se han estudiado las diferencias, en cuanto a su comportamiento químico, de los distintos aminoalcoholes soportados preparados en ese trabajo, según el grupo a través del cual se une el aminoalcohol al esqueleto polimérico. Para ello, se han preparado complejos de dichos aminoalcoholes con bisciclopentadienil titanio y se han estudiado las estructuras de los mismos.
6. Se han estudiado las diferencias, en cuanto a su comportamiento químico, de los distintos aminoalcoholes soportados, según el fragmento quiral que presenten. Para ello se formaron complejos con aluminio de dichos aminoalcoholes que se utilizaron como auxiliares quirales en reducciones enantioselectivas.
- Se han podido obtener excesos enantioméricos razonables para los N-alquilaminoalcoholes soportados derivados de la *L*-fenilalanina cuando la posición α estaba substituida ($R''=Ar$).
 - Se han obtenido excesos enantioméricos razonables para los N-sulfonilaminoalcoholes soportados derivados de la *L*-valina. En este caso no es necesario que las posiciones α estén substituidas ($R''=H$).

7. Se han preparado y caracterizado complejos con boro de los diferentes aminoalcoholes preparados que se utilizaron en reducciones enantioselectivas, aunque no se obtuvieron resultados aceptables.

8. Se han sintetizado diversos aminoalcoholes derivados de la *L*-prolina mediante técnicas de polimerización puestas a punto por nuestro grupo de trabajo, que presentan distintos agentes de entrecruzamiento.

9. Se han preparado catalizadores ácidos de Lewis de Al sintetizados a partir de N-alquilaminoalcoholes derivados de la *L*-prolina obtenidos por diferentes métodos (modificación química y polimerización). Dichos catalizadores se han utilizado en reacciones de Diels-Alder, no observándose diferencias significativas entre los mismos, de modo opuesto a lo encontrado en algunos otros reactivos y catalizadores soportados.

6. BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- a) W. Oppolzer en *Comprehensive Organic Synthesis (5)*, capítulo 4.1, p.379. Paquette, **1991**.
b) W.R.Roush, *ibid*, capítulo 4.4, p.513.
c) B.M. Trost; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **34**, 259, **1995**.
- 2.-H.U. Blaser; *Chem. Rev.*, **92**, 935, **1992**.
- 3.- J.S. Früchtel, G. Juny, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, **35**, 17, **1996**.
- 4.- K.K. Terret, M. Gardner, D.W. Gordon, R.J. Kobylecki, J. Steele; *Tetrahedron*, **51**, 8135, **1995**.
- 5.-G.M. Coppola, H.f. Schuster; *Asymmetric Synthesis. Construction of Chiral Molecules Using Aminoacids*, Wiley, New York, D.C. **1987**.
- 6.-M.Takasu, H.Yamamoto; *Synlett*, 194, **1990**.

- 7.- a) D.Sartor, J. Saffrich, G. Helmchen; *Synlett*, 197, **1990**.
b) D.Sartor, J. Saffrich, G. Helmchen, C.J. Richards, H. Lambert; *Tetrahedron: Asymmetry*, 2, 639, **1991**.
- 8.- E.J.Corey, T.P. Loh; *J. Am. Chem. Soc.*, 113, 8966, **1991**.
- 9.- E.J.Corey, T.P. Loh, *Tetrahedron Lett.*, 34, 3979, **1993**.
- 10.- M. Reilly, T. Oh; *Tetrahedron Lett.*, 35, 7209, **1994**
- 11.- S. Otto, g. Boccaletti, J.B.F.N. Engberts; *J. Am. Chem. Soc.*, 120, 4238, **1998**.
- 12.- S. Yamada, Y. Mori, K. Morimatsu, Y. Ishizu, Y. Ozaki, R. Yoshioka, T. Nakatani, H. Seko; *J. Org. Chem.*, 61, 8586, **1996**.
- 13.- H. Wladmann; *Synlett*, 133, **1995**.
- 14.- a) S.D. Larsen, P.A. Grieco; *J. Am. Chem. Soc.*, 107, 1768, **1985**.
b) H. Waldmann, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 27, 274, **1988**.
c) P.A. Grieco, A. Bahsas; *J. Org. Chem.*, 52, 5746, **1987**.
- 15.- a) K.A. Parker, M. W. Ledebor; *J. Org. Chem.*, 61, 3214, **1996**.
b) M. Falorni, C. Collu, G. Giacomelli; *Tetrahedron: Asymmetry*, 7, 2739, **1996**.
c) K. Kossenjans, J. Martens; *Tetrahedron: Asymmetry*, 9, 1409, **1998**.
- 16.-P. Karres, P. Portmann, M. Suter; *Helv. Chim. Acta*, 31, 1617, **1948**.
- 17.-A. Abiko, S. Masamune; *Tetrahedron Lett*, 33, 5517, **1992**.
- 18.-M.J. McKennon, A.I. Meyers; *J.Org. Chem.*, 58, 3568, **1993**.
- 19.- a) D.J. Mathre, T.K. Jones, L.C. Xavier, T.J. Blacklock, R.A. Reamer, J.J. Mohan, E.T. Turner Jones, K. Hoogsteen, M.W. Baum, E.J.J. Grabowski; *J. Org. Chem.*, 56, 751, **1991**.
b) S. Itsuno, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama; *J. Org. Chem.*, 49, 555, **1984**.
c) P. Delair, C. Einhorn, J. Einhorn, J.L. Luche; *J. Org. Chem.*, 59, 4680, **1994**.
d) M.T. Reetz, M.W. Drewes, A. Schmitz; *Angew. Chem. Int. Eds. Engl.*, 26, 1141, **1987**.
- 20.- N. Oguni, T. Omi; *Tetrahedron Lett.*; 25, 2823, **1984**.
- 21.- T. Soai, S. Niwa; *Chem. Rev.*, 833, **1992**.
- 22.- S. Kobayashy, M. Murakami, T. Harada, T. Mukaiyama; *Chem. Lett.*, 1341, **1991**.
- 23.- V. Aggarwal, E. Anderson, R. Giles, A. Zaparucha; *Tetrahedron*, 1301, **1995**.
- 24.- a) A. Hirao, S. Itsuno, S. Nakahama, N. Yamazaki; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 315, **1981**.

- b) S. Itsuno, A. Hirao, S. Nakahama, N. Yamazaki; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 1673, **1983**.
- c) S. Itsuno, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.*, 469, **1983**.
- d) S. Itsuno, m. Nakano, K. Miyazaki, H. Masuda, K. Ito, *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 2039, **1985**.
- 25.- E. J. Corey, r. K. Bakshi, S. Shibata, C.P. Chen, V. K. Singh, *J. Am. Chem. Soc.*, 109, 7925, **1987**.
- 26.- E.J. Corey, K.A. Cimprich, *Tetrahedron Lett.*, 33, 4099, **1992**.
- 27.- P. C. Chen, K. Prasad, O. Repic; *Tetrahedron Lett.*, 32, 7175, **1991**.
- 28.- E.J. Corey, J.O. Link, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 1906, **1992**.
- 29.- G.J. Quallich, T.M. Woodwall; *Tetrahedron*, 48, 10239, **1992**.
- 30.- a) E.J. Corey, J.O. Link; *Tetrahedron Lett.*, 30, 6275, **1989**.
b) E.J. Corey, J.O. Link, *J. Org. Chem.*, 56, 442, **1991**.
- 31.- T.K. Jones, J.J. Mohan, L.C. Xavier, T.J. Blacklock, D.J. Mathre, P. Sohar, E.T.T. Jones, R.A. Reamer, F.E. Roberts, E.J.J. Graobowski; *J. Org. Chem.*, 56, 763, **1991**.
- 32.- a) J.Martens; S. Wallbaum; *Tetrahedron: Asymmetry*, 3, 1475, **1992**.
b) Y.H. Kim, D.M. Park, I.S. Byun; *J. Org. Chem.*, 58, 4511, **1993**.
- 33.- V. Newalainen; *Tetrahedron: Asymmetry*, 3, 1563, **1992**.
- 34.- a) G.J. Quallich, T.M. Woodall; *Tetrahedron Lett.*, 34, 4145, **1993**.
b) G.J. Quallich, T.M. Woodall, J.F. Blake; *J. Am. Chem. Soc.*, 116, 8516, **1994**.
- 35.- a) E.J. Corey, M. Azimioara, S. Sarsher, *Tetrahedron Lett.*, 33, 3429, **1992**.
b) E.J. Corey, C.J. Helal; *Tetrahedron Lett.*, 36, 9153, **1995**.
- 36.- R.R. Merrifield; *J. Am. Chem. Soc.*, 85, 2149, **1963**.
- 37.- D.C. Sherrington y P. Hodge (Eds). *Syntheses and Separation using Functional Polymers*, Wiley, New York, D. C., **1988**.
- 38.- W.T. Ford (Ed.), *Polymeric Reagents and Catalysts*, ACS Symp. Ser. 308, American Chemical Society, Washington D.C., **1988**.
- 39.- K. Smith (Ed.) *Solid Supports and Catalysts in Organic Synthesis*, Ellis Horwood, Chichester, **1992**.
- 40.-J.M.J. Fréchet, *Tetrahedron*, 37, 663, **1981**.
- 41.- a) F. Gaviña, A.M. Costero, S.V. Luis; *J. Org. Chem.*, 49, 4616, **1984**.

- b) E.c. Blossy, L.G. Cannon, W.T. Ford, M Peryasuny, S. Mohanray; *J.Org. Chem.*, 55, 4664, **1990**.
- c) X. Beebe, N. E. Schore, M. J. Kurth; *J. Org. Chem.*, 60, 4196, **1995**.
- d) X. Beebe, C. L. Chiappari, H. M. Olmstead, M.J. Kurth, N.E. Schore; *J. Org. Chem.*, 60, 4204, **1995**
- 42.- a) R.B., Merrifield ; *Science*, 232, 341, **1986**.
- b) P. Lloyd-Williams, F. Albericio, E. Giralt; *Tetrahedron*, 49, 11065, **1993**.
- c) H. Benz; *Synthesis*, 337, **1994**.
- d) M. J. O'Donell, C. Zhon, W.L. Scott; *J. Am. Chem. Soc.*, 118, 6070, **1996**.
- 43.- V. Amarnath, A. D. Broom; *Chem. Rev.*, 77, 183, **1977**.
- 44.- a) J.M.J. Fréchet, C. Schuerch; *J. Am. Chem. Soc.*, 73, 492, **1971**.
- b) S.J. Danishefsky, R.B. Ruggeri; *Science*, 260, 1307, **1993**.
- c) S.J. Danishefsky, R.B. Ruggeri; *J. Am. Chem. Soc.*, 117, 5712, **1995**.
- 45.- a) R. Hodge, R. Epton; *Innovations and Perspectives in Solid Phase synthesis*, Collected Papers, 1st Int. Symp., 273, **1989**.
- b)R. Noyori, *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley, New York, Chap. 8, **1994**.
- 46.- a) D.C. Sherrington, S. Simpson, *J. Catal.*,31, 115, **1991**.
- b) V. Gerigk, F. Jördens, H. Kuhn, w.P. Neumann, M. Peterseim; *J. Org. Chem.*,56, 5971, **1991**.
- c) J.R. Blanton, J.M. Salley; *J. Org. Chem.*, 56, 490, **1991**.
- d) M. Watanabe, K. Soai; *J.Chem. Soc. Perkin I*, 837, **1994**.
- e) S.I. Kiyooka, Y. Kido, Y. Kaneko; *Tetrahedron Lett.*, 5243, **1994**.
- f) K. Kamahori, S. Tada, S. Itsuno; *Tetrahedron Asymmetry*, 6, 2547, **1995**.
- g) K. Kamahori, S. Ito, S. Itsuno; *J. Org. Chem.*, 61, 8321, **1996**.
- 47.- G. Subramanian (Ed.), *A Practical Approache to Chiral Separations by Liquid Chromatography*, U.C.H., Weinheim, **1994**.
- 48.- G. Wulff, *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 34, 1812, **1995**.
- 49.- a) J. Rebek, F. Gaviña; *J. Am. Chem. Soc.*, 96, 7112, **1974**.
- b) J. Rebek; *Tetrahedron*, 35, 723, **1979**.
- 50.- a) S.V. Luis, F. Gaviña, P. Ferrer, V.S. Safont, M.C. Torres, M.I. Burguete; *Tetrahedron*, 45, 6281, **1989**.
- b) F. Gaviña, A.M. Costero, S.V. Luis; *React. Polym.*,10, 189, **1989**.

- 51.- a) S.H. Dewitt, A. W. Czarnik, *Acc. Chem. Res.*, 29, 114, **1996**.
b) R.W. Armstrong, A.P. Corulos, D.A. Tempest, S.P. Brown, T.A. Keating, *Acc. Chem. Res.*, 29, 123, **1996**.
c) J.A. Ellman; *Acc. Chem. Res.*, 29, 132, **1996**.
d) E.M. Gordon; M.a. Gakop, D.V. Patel; *Acc. Chem. Res.*, 29, 144, **1996**.
e) W.C. Still; *Acc. Chem. Res.*, 29, 155, **1996**.
f) L.A. Thomson, J.A. Ellman; *Chem. Rev.*, 96, 555, **1996**.
- 52.- a) W.T. Ford en ref. 3, cap. 1.
b) J.G. Ekerdt en ref 3, cap. 4.
- 53.- a) A. Guyot en ref. 2, cap. 1.
b) A. Guyot, *Pure Appl. Chem.*, 60, 365, **1988**.
- 54.- a) J.M.J. Fréchet, E. Bald; *Reactive Polymers*, 1, 21, **1982**.
b) A. Akelah, M. Hassaneim, A. Selim, E.R. Kenawy, *Europ. Polym. J.*, 22, 983, **1986**.
- 55.- P. Hodge en ref. 2, cap.2.
- 56.- W.T. Ford en ref. 3, cap. 11.
- 57.- a) G.D. Darling, J.M.J. Fréchet; *J. Org. Chem.*, 51, 2270, **1986**.
b) G.D. Darling, J.M.J. Fréchet en *Reactions on Polymers*, J.L. Benham ed., ACS, Washington D.C., 24, **1988**.
c) F. Montarini, P. Tundo, *J. Org. Chem.*, 46, 2125, **1981**.
d) K. Soai, T. Sizuki, T. Shono; *J. Chem. Soc. Chem. Commun.*, 317, **1994**.
e) F.M. Menger, T. Tsuno; *J. Am. Chem. Soc.*, 111, 4903, **1989**.
- 58.- a) E. Giralt, J. Rizo, E. Pedroso; *Tetrahedron*, 40, 4141, **1984**.
b) E. Giralt, F. Albericio, F. Bardelli, R. Eritja, M. Feliz, E. Pedroso, M. Pons, J. Rizo en *Innovations and Perspectives in Phase Solid Synthesis*, R. Epton Ed. SPCC, Birmingham, 111, **1990**.
c) G.C. Look, C.P. Holmes, J.P. Chinn, M. A. Gallop, *J. Org. Chem.*, 59, 7588, **1994**.
- 59.- a) S.L. Manantt et al., *Tetrahedron Lett.*, 1397, **1980**.
b) A. Svensson, t. Fex, J. Kihlberg; *Tetrahedron Lett.*, 37, 7649, **1996**.
- 60.- C. Caze, E. J. Moualij, P. Hodge, C.J. Lock, J.J. Ma; *J. Chem. Soc., Perkin Trans I*, 345, **1995**.

- 61.- C. Franot, G.B. Stone, P. Engeli, C. Spöndlin, E. Waldvogel; *Tetrahedron Asymmetry*, 6, 2755, **1995**.
- 62.- G. Giffels, J. Beliczey, M. Felder, U. Kragl; *Tetrahedron: Asymmetry*, 9, 691, **1998**.
- 63.- L. Pu; *Tetrahedron: Asymmetry*, 9, 1457, **1998**.
- 64.- S. Itsuno, Y. Sakurai, K. Ito, T. Maruyama, S. Nakahama, J.M.M. Fréchet; *J. Org. Chem.*, 55, 304, **1990**.
- 65.- G. Liu, J.A. Ellman; *J. Org. Chem.*, 60, 7712, **1995**.
- 66.- S.M. Allin, S.J. Shuttleworth; *Tetrahedron Lett.*, 37, 8023, **1996**.
- 67.- a) S. Itsuno, K. Ito, A. Hirao, S. Nakahama; *J. Chem. Soc. Perkin Trans I*, 2887, **1984**.
b) S. Itsuno, Y. Sakurai, K. Ito, a. Hirao, S. Nakahama; *Polymers*, 28, 1006, **1987**.
c) S. Itsuno; *J. Synth. Org. Chem. Japan.*, 45, 101, **1987**.
- 68.- S. Itsuno, K. Kamahori, K. Watanabe, T. Koizumi, K. Ito; *Tetrahedron Asymmetry*, 5, 523, **1994**.
- 69.- G. Grubler, S. Stoeva, H. Echver, W. Voelter in *Peptides: Chemistry, Structure and Biology* R.A. Hodges, J. A. Smith Eds. Leidn: ESCOM-II11-51-53, **1994**.
- 70.- A. Furka, F. Sebestyen, H. Asgedom, G. Dibo; *Int. J. Pept. Protein Res.*, 37, 487, **1991**.
- 71.- K. Soai, s. Niwa, M. Watanabe; *J. Org. Chem.*, 53, 927, **1988**.
- 72.- J. Seyden-Penne in *Chiral auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, **1995**.
- 73.- S. Itsuno, J.M.J. Fréchet, *J. Org. Chem.*, 52, 4140, **1987**.
- 74.- S. Itsuno, M. Sakura, K. Ito; *J. Org. Chem.*, 55, 6047, **1990**.
- 75.- a) F. Gaviña, S.V. Luis, P. Ferrer, A.M.Costero, P. Gil; *Tetrahedron*, 20, 5641, **1986**.
b) J.P. Tam, *J.Org. Chem.*, 50, 5291, **1985**.
- 76.- S. Searles, S. Nukima, *Chem. Rev.*, 59, 1077, **1959**.
- 77.- a) P.C. Wailer, R.S.P. Coutts, H. Weigold, *Organometallic Chemistry of Titanium, Zirconium and Hafnium*, Acedemic Press., 1, **1974**.
b) M. Bochmann in *Comprehensive Organometallic Chemistry II*, E.W. Abel, F.G.A. Stone and G Wilkinson Eds. Pergamon: Oxford, 12, 221, **1995**.
c) Ibid. p.273.
d) D.J. Ramón, M. Yus; *Tetrahedron Lett.*, 39, 1239, **1998**.

- 78.- D. Seebach, R.E. Marti, T. Hintermann; *Helv. Chim. Acta*, 79, 1710, **1996**.
- 79.- a) J.M. Fraile, J.A. Mayoral, A.J. Royo, R.V. Salvador, B. Altava, S.V. Luis, M.I. Burguete; *Tetrahedron*, 52, 9853, **1996**.
b) B. Altava, M.I. Burguete, B. Escuder, S.V. Luis, R.V. Salvador, J.M. Fraile, J.A. Mayoral, A.J. Royo; *J. Org. Chem.*, 62, 3126, **1997**.
- 80.- a) N.A. Petasis, Y.H. Hu, *Current Organic Chemistry*, 1, 249, **1997**.
b) M.C. Barden, J. Schwartz; *J. Org. Chem.*, 60, 5963, **1995**.
- 81.- J.P. Vigneron, I. Jacquet; *Tetrahedron*, 32, 939, **1976**.
- 82.- J.M.J. Fréchet, E. Bald, P. Lecavalier; *J. Org. Chem.*, 51, 3462, **1986**.
- 83.- N.N. Joshi, M. Srebnik, H.C. Brown; *Tetrahedron Lett.*, 30, 555, **1989**.
- 84.- K. Nakamoto, *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*. Wiley, New York, D.C. **1986**.
- 85.- A. Hafner, R.O. Duthaler, R. Marti, G. Rihs, P. Rothe-Streit, F. Schwarzenbach, *J. Am. Chem. Soc.*, 114, 2321, **1992**.
- 86.- a) F. Svec, J.M.J. Fréchet, *J. Ana. Chem.*, 64, 820, **1992**.
b) F. Svec, J.M.J. Fréchet, *Chem. Mater.*, 7, 707, **1995**.
c) F. Svec, J.M.J. Fréchet, *Macromolecules.*, 28, 7580, **1995**.
- 87.- F. Svec, J.M.J. Fréchet, *Chem. Mater.*, 8, 744, **1996**.

ÍNDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN.	3
1.1 AMINOÁCIDOS COMO AUXILIARES QUIRALES.	4
1.1.1 Catalizadores quirales derivados de aminoácidos.	4
1.1.2 Reactivos quirales derivados de aminoácidos.	9
1.2 AMINOALCOHOLES COMO AUXILIARES QUIRALES	10
1.2.1 Aminoalcoholes como catalizadores en reacciones de adición.	11
1.2.2 Ácidos de Lewis quirales derivados de aminoácidos.	11
1.2.2.1 Reacciones de Diels-Alder	11
1.2.2.2 Reducciones enantioselectivas	12
1.3 REACTIVOS SOPORTADOS	15
1.3.1 Elección del soporte polimérico	16

1.3.2 Funcionalización del polímero	17
1.3.3 Análisis del soporte polimérico funcionalizado	
21	
1.3.4 Catalizadores poliméricos.	22
1.3.4.1 Ventajas e inconvenientes.	22
1.3.4.2 Aminoalcoholes soportados.	24
1.3.4.2.1 Adiciones de ZnR_2 a aldehídos	24
1.3.4.2.2 Reducciones de cetonas proquirales.	26
1.3.4.2.3 Reacciones de Diels-Alder.	30
1.4 QUIMICA COMBINATORIA.	31
1.4.1 Síntesis combinatoria en fase sólida	33
1.4.2 Generación de bibliotecas de compuestos	36
2. OBJETIVOS.	43
3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	49
3.1 INTRODUCCIÓN.	51
3.2 FUNCIONALIZACION DE RESINAS DE PS-DVB CLOROMETILADAS CON FRAGMENTOS QUIRALES DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS.	57
3.2.1 Anclaje de aminoalcoholes.	57
3.2.2 Anclaje de aminoésteres.	60
3.2.3 Modificación de polímeros que contienen grupos aminoéster. Obtención de aminoácidos y aminoalcoholes soportados.	68
3.3 FUNCIONALIZACIÓN DE RESINAS DE PS-DVB CLOROSULFONADAS CON FRAGMENTOS QUIRALES DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS.	77
3.3.1 Obtención de resinas de PS-DVB clorosulfonadas.	78
3.3.2 Anclaje de aminoésteres y su posterior modificación. Obtención de aminoalcoholes soportados.	82
3.4 PREPARACIÓN DE COMPLEJOS METÁLICOS CON TITANIO A PARTIR DE RESINAS FUNCIONALIZADAS DE PS-DVB.	95

3.5 PREPARACIÓN DE COMPLEJOS METÁLICOS CON ALUMINIO A PARTIR DE RESINAS FUNCIONALIZADAS DE PS-DVB. REDUCCIONES ENANTIOSELECTIVAS.	107
3.6 PREPARACIÓN DE CATALIZADORES SOPORTADOS DE BORO.	121
3.7 OBTENCIÓN DE AMINOALCOHOLES SOPORTADOS VIA POLIMERIZACIÓN. REACCIONES DE DIELS-ALDER.	129
4. PARTE EXPERIMENTAL.	143
4.1 CONSIDERACIONES GENERALES.	143
4.2 PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES.	144
4.2.1 Obtención de aminoésteres a partir de aminoácidos naturales.	144
4.2.2 Funcionalización de resinas clorometiladas.	146
4.2.2.1 Procedimiento general para la preparación de aminoésteres soportados sobre polímeros 6 .	146
4.2.2.2 Procedimiento general para la preparación de aminoalcoholes soportados 3 .	149
4.2.2.3 Procedimiento general para la preparación de aminoalcoholes soportados 4 .	152
4.2.2.4 Procedimiento general para la preparación de aminoácidos soportados 7 .	157
4.2.3 Preparación de resinas clorosulfonadas 12 .	159
4.2.4 Funcionalización de resinas clorosulfonadas.	161
4.2.4.1 Procedimiento general para la preparación de los aminoésteres soportados 13' .	161
4.2.4.2 Procedimiento general para la preparación de los aminoésteres soportados 13 .	162
4.2.4.3 Procedimiento general para la preparación de aminoalcoholes soportados sobre polímeros 14 .	164

4.2.4.4 Procedimiento general para la preparación de aminoalcoholes soportados sobre polímeros 15 .	165
4.2.5 Preparación de complejos metálicos con titanio a partir de polímeros funcionalizados de PS-DVB.	167
4.2.6 Reducciones enantioselectivas utilizando complejos con aluminio de resinas funcionalizadas de PS-DVB.	170
4.2.6.1 Método general para la reducción de acetofenona, utilizando como reductores complejos formados por aminoalcoholes soportados 3 y 4 y LiAlH_4 .	170
4.2.6.2 Método general para la reducción de acetofenona, utilizando como reductores complejos formados por aminoalcoholes soportados 14 y 15 y LiAlH_4 .	173
4.2.6.3 Método general para la reducción de acetofenona, utilizando como reductor un complejo formado por aminoalcoholes soportados 4 , LiAlH_4 y un alcohol aquiral.	175
4.2.7 Preparación de catalizadores soportados de boro. Reducciones enantioselectivas.	176
4.2.7.1 Método general para la reducción de la acetofenona utilizando como reductor un complejo formado por aminoalcoholes soportados 3 y 4 y BH_3 .	176
4.2.7.2 Preparación de la oxazaborolidina soportada 20c .	177
4.2.7.3 Método general para la reducción de la acetofenona en presencia de la oxazaborolidina soportada 20c .	178
4.2.8 Preparación de aminoalcoholes 3f <i>via</i> polimerización.	179

4.2.8.1 Preparación del monómero funcionalizado derivado del éster metílico de la <i>l</i> -prolina 5f .	179
4.2.8.2 Preparación de polímeros estireno-divinilbenceno funcionalizados con el éster de la <i>l</i> -prolina por terpolimerización en masa. Obtención de aminoalcoholes soportados 21f .	179
4.2.8.3 Preparación de polímeros estireno-divinilbenceno funcionalizados con el éster de la <i>l</i> -prolina por copolimerización en suspensión. Obtención de aminoalcoholes soportados 22f	180
4.2.8.4 Preparación del agente de entrecruzamiento divinilbencenopolietilenglicol (DVPEG).	181
4.2.8.5 Preparación del polímero de estireno-divinilbencenopolietilenglicol (S-DVPEG) funcionalizado con el éster de la <i>l</i> -prolina por terpolimerización en masa. Obtención del aminoalcohol 23f .	182
4.2.9 Reacciones Diels-Alder.	183
4.2.9.1 Preparación de catalizadores poliméricos. Catalizador soportado a partir de 21f .	183
4.2.9.2 Reacciones Diels-Alder con catalizadores soportados.	183
5. CONCLUSIONES.	189
6. BIBLIOGRAFIA.	197
7. ÍNDICES	209

FIGURAS Y ESQUEMAS.

Esquema 1.1: <i>Formación del borano quiral propuesto por Yamamoto y Helmchen.</i>	5
Esquema 1.2: <i>Cicloadición del E-crotonaldehído utilizando el catalizador propuesto por Yamamoto.</i>	6
Esquema 1.3: <i>Reacción Diels-Alder entre el ciclopentadieno y el E-crotonaldehído en presencia de un catalizador derivado de la S-valina propuesto por Helmchen.</i>	6
Esquema 1.4: <i>Reacción de Diels-Alder entre el ciclopentadieno y la 2-bromoacroleína en presencia del catalizador (1).</i>	7
Esquema 1.5: <i>Reacción de Diels-Alder entre la α-bromoacroleína y el furano en presencia de una oxazaborolidina derivada del triptófano.</i>	8
Esquema 1.6: <i>Reacción de Diels-Alder entre el ciclopentadieno y el E-crotonaldehído propuesta por Reilly y Oh.</i>	8
Esquema 1.7: <i>Obtención de aminoalcoholes a partir de aminoácidos naturales.</i>	10
Esquema 1.8: <i>Adición enantioselectiva de dialquilzincs a aldehídos.</i>	11
Esquema 1.9: <i>Reducción de la acetofenona con borano en presencia del catalizador polimérico derivado de la prolina propuesto por el grupo de Itsuno.</i>	27
Esquema 1.10: <i>Formación de la oxazaborolidina polimérica propuesta por el grupo de Stone.</i>	29
Esquema 1.11: <i>Reacción entre el ciclopentadieno y la metacroleína en presencia de un catalizador polimérico.</i>	31
Esquema 1.12: <i>Productos obtenidos mediante síntesis en solución o en fase sólida.</i>	34
Esquema 1.13: <i>Método para la obtención de bibliotecas de compuestos propuesto por Furka.</i>	37
Esquema 3.1: <i>Obtención de aminoalcoholes poliméricos a partir de una resina Merrifield clorometilada.</i>	57
Esquema 3.2: <i>Obtención de aminoalcoholes poliméricos utilizando un</i>	

<i>exceso de aminoalcohol.</i>	58
Esquema 3.3: <i>Rendimientos obtenidos en la conversión de grupos clorometilo en aminoalcohol.</i>	59
Esquema 3.4: <i>Proceso general para la obtención de polímeros funcionalizados con grupos quirales derivados de aminoácidos, a partir de una resina clorometilada.</i>	61
Esquema 3.5: <i>Obtención de aminoésteres a partir de aminoácidos naturales</i>	62
Esquema 3.6: <i>Obtención de cadenas peptídicas a partir de un solo aminoácido.</i>	66
Esquema 3.7: <i>Resina funcionalizada con cadenas peptídicas..</i>	66
Esquema 3.8: <i>Otras posibles estructuras para las resinas obtenidas en la etapa de anclaje del aminoéster.</i>	68
Esquema 3.9: <i>Obtención de aminoácidos soportados.</i>	69
Esquema 3.10: <i>Obtención de aminoalcoholes soportados 3 mediante reducción del grupo éster.</i>	71
Esquema 3.11: <i>Obtención de aminoalcoholes soportados 4 mediante el tratamiento de los aminoésteres poliméricos 6 con un organomagnesiano.</i>	73
Esquema 3.12: <i>Proceso general para la obtención de polímeros funcionalizados con grupos quirales derivados de aminoácidos a partir de resinas cloro sulfonadas.</i>	77
Esquema 3.13: <i>Método A para la obtención de resinas clorosulfonadas.</i>	78
Esquema 3.14: <i>Método B para la obtención de resinas clorosulfonadas.</i>	79
Esquema 3.15: <i>Obtención de aminoalcoholes soportados 16.</i>	82
Esquema 3.16: <i>Hidrólisis de una parte de los grupos clorosulfónico en el proceso de anclaje del aminoalcohol.</i>	83
Esquema 3.17: <i>Obtención de aminoésteres soportados 13.</i>	86
Esquema 3.18: <i>Obtención de aminoalcoholes soportados 14.</i>	89
Esquema 3.19: <i>Obtención de aminoalcoholes 15.</i>	91
Esquema 3.20: <i>Estructuras propuestas para los complejos poliméricos</i>	

<i>formados con titanio.</i>	96
Esquema 3.21: <i>Esterificación de la L-prolina.</i>	133
Esquema 3.22: <i>Síntesis del monómero funcionalizado con el éster de la l-prolina.</i>	133
Esquema 3.23: <i>Terpolimerización en suspensión para la preparación de aminoésteres soportados.</i>	134
Esquema 3.24: <i>Síntesis del agente de entrecruzamiento dvpeg.</i>	135
Esquema 3.25: <i>Preparación de polímeros S-DVPEG funcionalizados con el éster de la L-prolina..</i>	136
Esquema 3.26: <i>Reacción de Diels-Alder entre la metacroleína y el ciclopentadieno.</i>	137
Figura 1.1: <i>Estructura de la oxazaborolidina (1) derivada del S-triptófano, propuesta por Corey.</i>	7
Figura 1.2: <i>Estructura propuesta por el grupo de Mukaiyama para el catalizador derivado del L-prolinol.</i>	12
Figura 1.3: <i>Oxazaborolidinas propuestas por Itsuno (2) y Corey (3).</i>	13
Figura 1.4: <i>Estructura propuesta por Jones y colaboradores para varias oxazaborolidinas (4) derivadas del L-prolinol.</i>	14
Figura 1.5: <i>Intermedio de reacción propuesto por Corey para la reducción de la acetofenona en presencia de una oxazaborolidina.</i>	15
Figura 1.6: <i>Representación para polímeros de poliestireno-divinilbenceno.</i>	17
Figura 1.7: <i>Funcionalización de resinas de poliestireno-divinilbenceno.</i>	19
Figura 1.8: <i>Catalizador polimérico (5) para adiciones de dietilzinc a aldehídos propuesto por Itsuno y Fréchet.</i>	25
Figura 1.9: <i>Catalizador polimérico 6.</i>	25
Figura 1.10: <i>Distintos catalizadores derivados de la prolina propuestos</i>	

<i>por Ellman y su grupo.</i>	26
Figura 1.11: <i>Resina funcionalizada en la cual el aminoalcohol queda separado de la matriz por un espaciador.</i>	28
Figura 1.12: <i>Aminoalcohol soportado a través de un espaciador.</i>	29
Figura 1.13: <i>Precursores poliméricos de catalizadores en reacciones del tipo Diels-Alder propuestos por Itsuno y su grupo.</i>	30
Figura 1.14: <i>Resina Wang</i>	35
Figura 1.15: <i>Resina Rink.</i>	35
Figura 3.1: <i>Espectros de FT-IR obtenidos para resinas derivadas del éster metílico de la leucina.</i>	63
Figura 3.2: <i>Zona alifática de los espectros de RMN de ^{13}C en fase gel para la resina Merrifield de partida (1) y el aminoéster soportado derivado de la prolina (6f).</i>	64
Figura 3.3: <i>Valores de desplazamiento químico en RMN de ^{13}C calculados para el fragmento quiral introducido en el polímero 6f.</i>	65
Figura 3.4: <i>Espectros de FT-IR para distintas resinas clorosulfonadas 12 y la resina comercial de PS-DVB del 1% de entrecruzamiento.</i>	80
Figura 3.5: <i>Espectros de FT-Raman para la resina comercial PS-DVB 1%, para distintas resinas clorosulfonadas 12 y para el ácido clorosulfónico polimérico.</i>	81
Figura 3.6: <i>Espectros de FT-Raman para el ácido clorosulfónico polimérico y los aminoalcoholes soportados 16 b y 16'b derivados de la leucina</i>	84
Figura 3.7. <i>Espectros de FT-IR obtenidos para resinas sulfonadas derivadas del éster metílico de la leucina</i>	87
Figura 3.8 : <i>Espectros de RMN de ^{13}C en fase gel para la resina clorosulfonada (12c) de partida y el aminoéster soportado derivado de la valina (13a).</i>	88
Figura 3.9.- <i>Valores de desplazamiento químico en RMN de ^{13}C calculados para el fragmento quiral introducido en el polímero 13a derivado de la valina.</i>	88
Figura 3.10.- <i>Zona alifática de los espectros de RMN de ^{13}C para las resinas</i>	

<i>13a y 14a</i> derivadas de la valina.	90
Figura 3.11.: Estructura propuesta para el complejo 16 formado entre un aminoalcohol polimérico y $TiCl_4$.	97
Figura 3.12: Espectros de FT-IR y FT-Raman para el complejo comercial Cp_2TiCl_2 .	98
Figura 3.13: Espectros de FT-IR para el aminoalcohol polimérico derivado de la fenilalanina 3c y su complejo con Cp_2TiCl_2 17c .	100
Figura 3.14: Espectros de FT-Raman para el aminoalcohol polimérico 4c derivado de la fenilalanina y su complejo con Cp_2TiCl_2 17c .	101
Figura 3.15: Estructura propuesta para los complejos poliméricos 17 .	101
Figura 3.16: Espectros de FT-IR para el aminoalcohol polimérico 14c y su complejo con Cp_2TiCl_2 18c .	102
Figura 3.17: Espectros de FT-Raman para el aminoalcohol polimérico 14b derivado de la leucina y su complejo con Cp_2TiCl_2 18b .	103
Figura 3.18: Estructura propuesta para los complejos poliméricos 18 .	103
Figura 3.19: Complejo formado por un N-alquilaminoalcohol polimérico y $LiAlH_4$.	109
Figura 3.20: Estructura propuesta para el complejo formado entre el aminoalcohol polimérico, $LiAlH_4$ y 3,5-dimetilfenol.	113
Figura 3.21: Intermedio de reacción para la reducción de la acetofenona.	114
Figura 3.22: Estructura propuesta para el complejo formado entre el $LiAlH_4$ y el N-sulfonilaminoalcohol polimérico correspondiente.	115
Figura 3.23: Espectros de FT-IR para el aminoalcohol 3f derivado de la prolina y su complejo con borano 19f .	122
Figura 3.24: Estructura propuesta para el complejo polimérico 20c .	123
Figura 3.25: Espectros de FT-IR para el aminoalcohol soportado 3c derivado de la fenilalanina y su complejo formado con trimetilboroxina 20c .	124
Figura 3.26: Espectros de FT-Raman para el aminoalcohol soportado 3c	

derivado de la fenilalanina y su complejo formado con trimetilboroxina **20c**.

125

TABLAS.

<u>Tabla 3.1.</u> - Resultados obtenidos en la funcionalización de resinas Merrifield con distintos aminoésteres.	63
<u>Tabla 3.2.</u> - Resultados obtenidos en la hidrólisis de los aminoésteres soportados 6 .	70
<u>Tabla 3.3.</u> - Resultados obtenidos en la reducción de los aminoésteres soportados 6 con LiAlH_4 .	72
<u>Tabla 3.4.</u> - Resultados obtenidos en la reacción de los aminoésteres soportados 6 con cloruro de fenilmagnesio.	73
<u>Tabla 3.5.</u> - Resultados obtenidos en la adición de distintos compuestos organomagnesianos al éster soportado 6b .	74
<u>Tabla 3.6.</u> Obtención de resinas clorosulfonadas.	80
<u>Tabla 3.7.</u> - Funcionalización de resinas clorosulfonadas con aminoésteres (13').	85
<u>Tabla 3.8.</u> - Resultados obtenidos en la funcionalización de resinas clorosulfonadas con distintos aminoésteres.	86
<u>Tabla 3.9.</u> - Resultados obtenidos en la reducción de aminoésteres soportados 13 con LiAlH_4 .	90
<u>Tabla 3.10.</u> - Resultados obtenidos en la reacción de aminoésteres funcionalizados 13 con cloruro de fenilmagnesio.	92
<u>Tabla 3.11.</u> - Resultados obtenidos en la adición de distintos compuestos organomagnesianos a aminoésteres soportados 13 .	92

<u>Tabla 3.12.</u> - Frecuencias de IR observadas y asignación de bandas para el compuesto Cp_2TiCl_2 .	99
<u>Tabla 3.13.</u> - Resultados obtenidos en los distintos ensayos efectuados para la reducción de la acetofenona utilizando un reductor polimérico derivado del aminoalcohol 4c .	108
<u>Tabla 3.14.</u> - Resultados obtenidos en la reducción de la acetofenona utilizando un reductor polimérico preparado a partir de aminoalcoholes 3 ($R''=H$)	110
<u>Tabla 3.15.</u> - Resultados obtenidos en la reducción de la acetofenona	111
<u>Tabla 3.16.</u> - Resultados obtenidos para la reducción de la acetofenona.	116
<u>Tabla 3.17.</u> -Resultados obtenidos para la reducción de la acetofenona empleando como reductores complejos con aluminio formados a partir de resinas 15 ($R''=fenilo$).	117
<u>Tabla 3.18.</u> - Resultados obtenidos en la reducción de la acetofenona con complejos de boro poliméricos.	123
<u>Tabla 3.19.</u> - Resultados obtenidos en la reducción de la acetofenona en presencia del catalizador 20c .	126
<u>Tabla 3.20.</u> - Resultados obtenidos en la reacción de la metacroleína con el ciclopentadieno, catalizada por ácidos de Lewis soportados derivados de la l-prolina.	137.