

SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE SULFÓXIDOS QUIRALES

ENANTIOSELECTIVE SYNTHESIS OF CHIRAL SULFOXIDES

Miguel Pinedo Elizondo

Dr. Gerardo Jiménez Pindado
Dra. Vanessa Taberero Magro

Dpto. de Química Orgánica y Química Inorgánica, Universidad de Alcalá

Máster Interuniversitario Descubrimiento de Fármacos





**Autorización de la presentación del TFM en Descubrimiento de Fármacos
Curso 2019-2020**

Nombre y apellidos Directores/as del TFM: **Gerardo J. Jiménez Pindado y
Vanessa Taberero Magro**

Categoría Profesional: **Catedrático de Universidad y Profesor Contratado
Doctor**

Departamento/Unidad: **Dpto. de Química Orgánica y Química Inorgánica**

Centro: **Universidad de Alcalá**

CERTIFICA/N:

Que el trabajo titulado:

“SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE SULFÓXIDOS QUIRALES”

que ha realizado D. **MIGUEL PINEDO ELIZONDO** como Trabajo Fin de Máster, para el Máster Interuniversitario en Descubrimiento de Fármacos, ha sido realizado en los laboratorios de este Departamento bajo su dirección y autorizan su presentación.

En Madrid, a 25 de junio de 2020

Fdo.: M^a Vanessa Taberero Magro y Gerardo Jiménez Pindado

ÍNDICE

1. Interés en la obtención de sulfóxidos quirales.....	5
2. Estrategias para la obtención de sulfóxidos enantioméricamente puros.....	7
3. Sulfoxidación asimétrica catalizada por complejos de metales de transición... 10	
3.1 Complejos de titanio como catalizadores	12
3.2 Complejos de vanadio como catalizadores	14
3.3 Catálisis con otros complejos metálicos	15
4. Síntesis de fármacos que presentan un grupo sulfinilo	17
4.1 Esomeprazol (<i>Nexium</i> , AstraZeneca)	17
4.2 Sulindaco (<i>Clinoril</i> , Merck).....	18
4.3 Armodafinilo (<i>Nuvigil</i> , Teva)	19
5. Experiencia en el grupo de investigación	21
6. Trabajo experimental.....	26
6.1 Objetivos	26
6.2 Procedimiento experimental	26
6.3 Discusión de resultados	29
7. Conclusiones y perspectivas de futuro.....	35
8. Anexo.	36

LISTA DE ABREVIATURAS

Con el fin de facilitar la lectura del Trabajo de Final de Máster, a continuación, se proporciona una lista de abreviaturas empleadas a lo largo del mismo, ordenada alfabéticamente.

AINE	Antiinflamatorio no esteroideo
BINOL	1,1'-Bi-2-naftol
°C	grados Celsius
CHP	hidroperóxido de cumeno
Cp	ciclopentadienilo
mCPBA	ácido <i>meta</i> -cloroperbenzoico
DCE	dicloroetano
DCM	diclorometano
(+) ó (-)-DET	(+) ó (-)-tartrato de dietilo
<i>ee</i>	exceso enantiomérico
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
h	hora
HMBC	<i>heteronuclear multiple bond correlation</i>
L	ligando
m	multiplete (resonancia magnética nuclear)
[M]	complejo metálico
mg	miligramo
MHz	megahercio
mL	mililitro
μl	microlitro
mmol	milimol
ppm	parte por millón
R	alquilo o sustituyente
R ² MgX	reactivo de Grignard
RMN	resonancia magnética nuclear
RMN- ¹³ C	resonancia magnética nuclear de carbono 13

RMN- ¹ H	resonancia magnética nuclear de protón
RMN- ¹⁵ N	resonancia magnética nuclear de nitrógeno 15
RMN- ²⁹ Si	resonancia magnética nuclear de silicio 29
s	singlete (resonancia magnética nuclear)
s. a.	singlete ancho (resonancia magnética nuclear)
t. a.	temperatura ambiente
TBHP	<i>tert</i> -butilhidroperóxido
TOCSY	<i>total correlation spectroscopy</i>
α	alfa
β	beta
δ	desplazamiento químico
η	hapticidad
ρ	densidad

1. Interés en la obtención de sulfóxidos quirales

Los sulfóxidos son compuestos que contienen un grupo sulfinilo unido a dos radicales, $RR'S=O$. Se trata de un tipo de compuestos importantes sobre todo los que muestran ambos radicales orgánicos diferentes al tratarse de compuestos quirales.

La obtención de sulfóxidos enantioméricamente puros es un proceso de gran interés debido a las numerosas aplicaciones que presentan a nivel industrial, y en particular en la industria farmacéutica. Uno de los principales motivos es que los sulfóxidos son auxiliares quirales ampliamente utilizados en la síntesis asimétrica como inductores de quiralidad. El uso de sulfóxidos como auxiliares quirales se debe a tres razones:

- a) su gran estabilidad configuracional a temperatura ambiente (no sufren inversión en la configuración como ocurre con las aminas con entorno electrónico tetraédrico).
- b) La accesibilidad sintética de ambos enantiómeros.
- c) Su excelente eficacia para transferir la información quiral a los sustratos. El átomo de azufre, a causa de las marcadas diferencias tanto estéricas como electrónicas en sus sustituyentes, presenta un entorno quiral bien definido que permite estados de transición rígidos y ordenados, siendo capaces de transmitir la información quiral a las posiciones α , β o más lejanas de manera eficaz¹.

Los sulfóxidos han sido empleados como inductores quirales en reacciones de formación C-C, reacciones de Diels-Alder, reducción de cetonas a alcoholes, reordenamiento de Pummerer, etc., permitiendo la síntesis de moléculas con actividad biológica².

Otro de los usos más extendidos de los sulfóxidos quirales es su utilización para la preparación de fármacos quirales. En este sentido, un aspecto relevante respecto a los fármacos quirales es la posibilidad de que sus enantiómeros presenten diferencias cualitativas importantes respecto a su actividad farmacológica, pudiendo llegar a ser uno de ellos inactivo o, incluso, tóxico. Por ello, resulta de suma importancia poder sintetizar selectivamente cada uno de los dos enantiómeros para poder probarlos individualmente, y analizar su comportamiento farmacológico. Además, el uso de uno de los enantiómeros

¹ Fernández I.; Khair N., *Chem. Rev.*, **2003**, *103*, 3651-3705.

² Carreño M. C., *Chem. Rev.*, **1995**, *95* (6), 1717-1760.

frente al empleo del racemato siempre es recomendable ya que, permite reducir la dosis administrada. Por tanto, es de gran interés el uso de estrategias sintéticas para la obtención de un único enantiómero.

Algunos ejemplos de fármacos que contienen el grupo sulfinilo son: el armodafinilo (*Nuvigil*, Teva), enantiómero *R* del modafinilo, empleado como psicoestimulante en casos de somnolencia excesiva y narcolepsia; el sulindaco (*Clinoril*, Merck), comercializado como racemato, es un conocido antiinflamatorio no esteroideo (AINE); el esomeprazol (*Nexium*, AstraZeneca), enantiómero *S* del omeprazol, es un inhibidor de la bomba de protones para el tratamiento de la úlcera péptica; o la sulfpirazona (*Anturane*, Novartis), administrado como racemato para el tratamiento de la gota (Figura 1). La importancia de los sulfóxidos ópticamente activos en Química Médica fue impulsada por la salida al mercado del esomeprazol en 2003, que se convirtió en uno de los medicamentos con mayor número de ventas de la época.

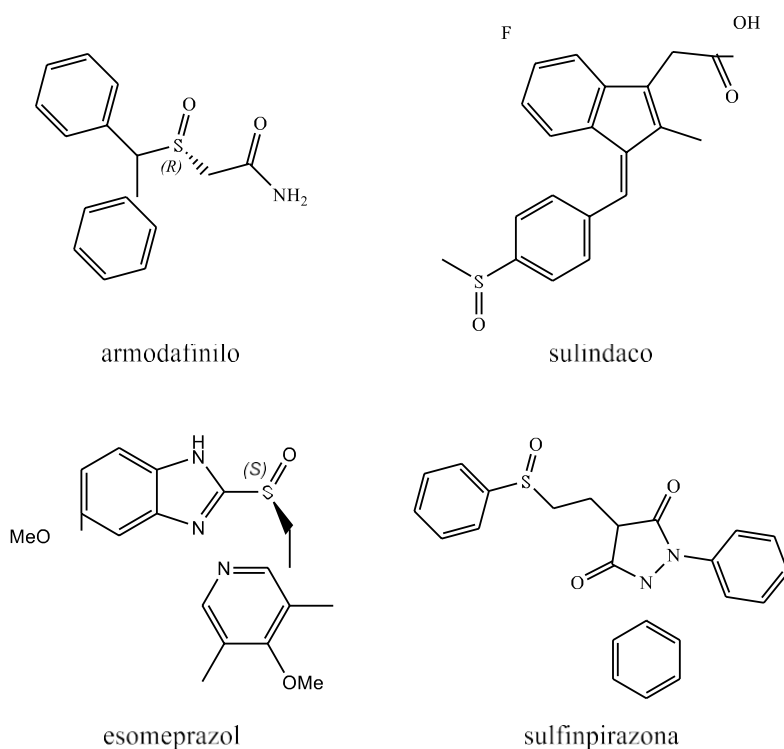


Figura 1. Ejemplos de fármacos con un grupo sulfinilo en su estructura.

2. Estrategias para la obtención de sulfóxidos enantioméricamente puros

Para la obtención de compuestos enantioméricamente puros, se conocen tres estrategias: la resolución de una mezcla racémica, la reacción con un reactivo de la *chiral pool* y la síntesis asimétrica.

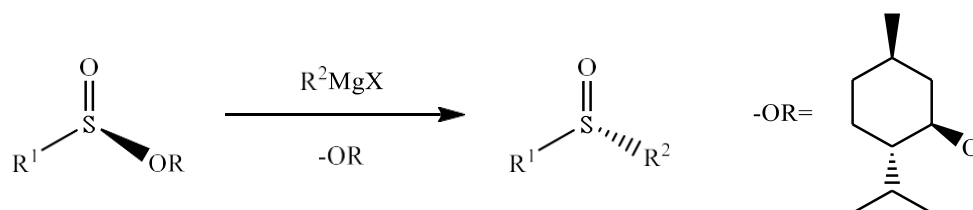
La resolución de mezclas racémicas no es una estrategia deseada a nivel industrial debido su inherente rendimiento máximo de 50%. Se puede llevar a cabo mediante agentes de resolución, cromatografía quiral, resolución cinética o formando complejos de inclusión.

La estrategia conocida como *chiral pool* se refiere a la estrategia que implica usar un stock o almacén de moléculas enantioméricamente puras y fácilmente accesibles de origen natural para inducir quiralidad en un proceso. Como moléculas quirales que se encuentran en la Naturaleza y son fácilmente accesibles, se encuentran los carbohidratos, aminoácidos, terpenos... La principal ventaja es que al poderse obtener de manera enantioméricamente pura, se convierten en un excelente reactivo de partida a la hora de diseñar procesos diastereoselectivos. Sin embargo, es una fuente de moléculas quirales limitada, ya que, el número de reacciones que se pueden emplear es limitado y no siempre se dispone de los reactivos enantioméricamente puros requeridos.

En cuanto a la síntesis asimétrica, es una de las estrategias que más se emplea a la hora de sintetizar un único enantiómero ya que, a partir de compuestos aquirales se obtiene el producto enantioméricamente puro empleando medios quirales. La síntesis asimétrica se puede llevar a cabo mediante auxiliares quirales, reactivos encargados de transferir la quiralidad al sustrato, o mediante catálisis quiral que puede ser mediada por complejos organometálicos, enzimas o moléculas orgánicas. Ante las desventajas que presentan los primeros métodos, la síntesis asimétrica es una de las estrategias que más atención ha acaparado en los últimos años. Una síntesis asimétrica ideal debe presentar una alta inducción asimétrica y debe permitir obtener elevados rendimientos químicos en procedimientos de laboratorio sencillos, reproducibles, seguros y de bajo coste, compatibles con los principios de la Química Verde.

En relación con la obtención de sulfóxidos quirales, las estrategias principales que se siguen son: la formación del enlace C-S a través de una sustitución nucleófila, o la formación de un nuevo enlace S-O mediante la oxidación de sulfuros proquirales, proceso conocido como sulfoxidación.

En cuanto a la formación de un nuevo enlace C-S, una de las técnicas más frecuentes es la sustitución nucleófila basada en el método de Andersen, que consiste en la reacción de ésteres sulfinato ($R'(RO)S=O$) enantioméricamente puros con un reactivo de Grignard³. Consiste en una sustitución nucleofílica de segundo orden, S_N2 , que transcurre produciendo la inversión de la estereoquímica del átomo de azufre⁴.



Esquema 1. Método de Andersen para la obtención de sulfóxidos enantioméricamente puros.

La sulfoxidación enantioselectiva consiste en la oxidación del átomo de azufre de un sulfuro orgánico proquiral para generar un nuevo enlace $S=O$, enantioselectivamente. En la bibliografía, vienen recogidos diferentes métodos para la obtención de sulfóxidos vía sulfoxidación. Uno de ellos consiste en el empleo de oxaziridinas de Evans, que son conocidas por su capacidad de transferir grupos amina o átomos de oxígeno a nucleófilos. Se ha comprobado que, para la sulfoxidación, aquellas oxaziridinas que presentan grupos voluminosos o electroattractores funcionan muy bien, obteniendo tanto buenos rendimientos como excesos enantioméricos⁵.

Otro método para la obtención de sulfóxidos enantioméricamente puros es la catálisis asimétrica donde resulta esencial un control de las condiciones de la reacción para que el proceso transcurra también con una alta quimioselectividad, ya que una vez formado el sulfóxido, éste, a su vez, se puede oxidar conduciendo a la correspondiente sulfona, compuesto que contiene un grupo funcional sulfonilo (SO_2) enlazado a dos átomos de carbono, $RR'SO_2$. Se han realizado estudios con peroxidasas y oxidasas principalmente obteniendo buenos resultados⁶. También se ha visto que derivados quirales del ácido fosfórico son capaces de dar la oxidación con buenos excesos enantioméricos y un alto rendimiento empleando H_2O_2 como oxidante (Figura 2)^{7,8}.

³ Andersen K.K., *Tetrahedron Lett.*, **1962**, 3, 93.

⁴ Wojaczynska E.; Wojaczynska J., *Chem. Rev.*, **2010**, 110, 4303-4356.

⁵ Davis F.A.; Jenkins R.; Yacklovich S. G., *Tetrahedron Lett.*, **1978**, 19 (52), 5171-5174.

⁶ Han J.; Solashanok V. A.; Klika K. D.; Drabowicz J.; Wzorek A., *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, 47, 1307.

⁷ Liu Z.-M.; Zhao H.; Li M.-Q.; Lan Y.-B.; Yoo Q.-B.; Tao J.-C.; Wang X.-W., *Adv. Synth. Catal.*, **2012**, 354, 1012-1022.

⁸ Liao S.; Coric I.; Wang Q.; List B., *J. Am. Chem. Soc.*, **2012**, 134, 10765-10768.

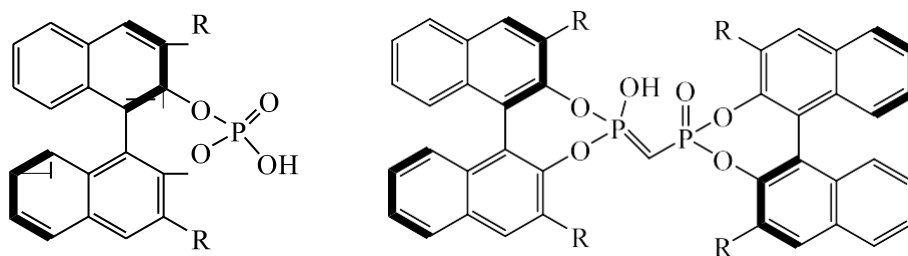


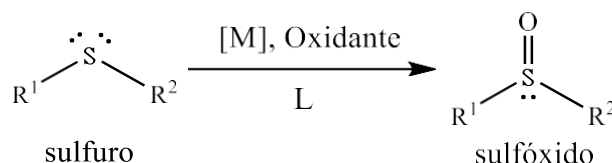
Figura 2. Organocatalizadores derivados del ácido fosfórico.

Sin embargo, la técnica más empleada para la sulfoxidación a nivel industrial es la catálisis asimétrica mediada por complejos metálicos quirales. La quiralidad en un complejo organometálico se induce de dos maneras: bien por la presencia de ligandos quirales, que transfieren la quiralidad al complejo al coordinarse, o bien cuando el propio átomo metálico es un centro estereogénico.

En el próximo capítulo, se discutirá el empleo de complejos de metales de transición en procesos de sulfoxidación asimétrica, en particular, complejos quirales de titanio y vanadio al ser los más empleados para este fin.

3. Sulfoxidación asimétrica catalizada por complejos de metales de transición

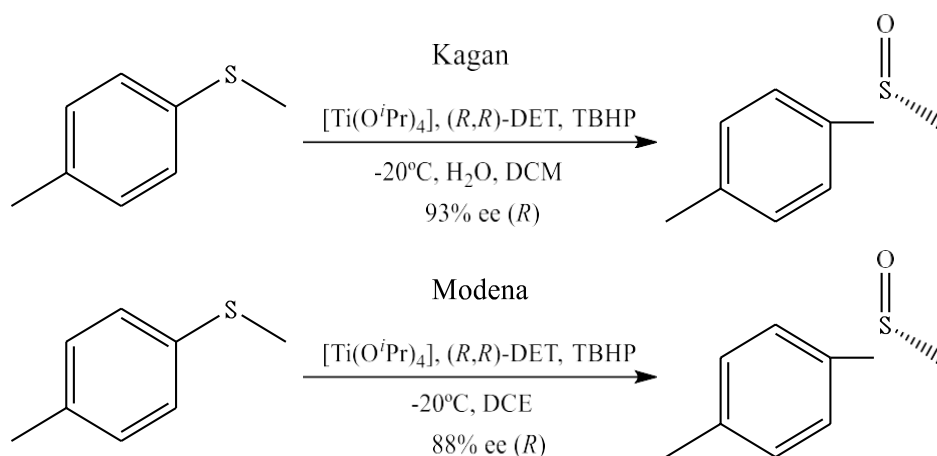
Como ya se ha comentado anteriormente, la técnica más empleada para la obtención enantioselectiva de sulfóxidos quirales es la catálisis asimétrica catalizada por complejos metálicos (Esquema 2).



Esquema 2. Sulfoxidación asimétrica catalizada por complejos de metales de transición.

3.1 Complejos de titanio como catalizadores

Desde finales del siglo pasado, se han descrito numerosos complejos metálicos quirales para llevar a cabo la oxidación selectiva de sulfuros orgánicos que permiten la obtención de los correspondientes sulfóxidos. En 1984, Kagan⁹ y Modena¹⁰ fueron los primeros en describir simultáneamente, aunque de manera independiente, un método efectivo para obtener de forma enantioselectiva sulfóxidos quirales, usando un sistema catalítico similar al de Sharpless, y *tert*-butilhidroperóxido (TBHP) como agente oxidante primario (Esquema 3). Este método consiste en la formación *in situ* de un complejo quiral de titanio al añadir $[\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4]$ y el ligando [(+) o (-)-DET].



Esquema 3. Reacciones de Kagan y Modena.

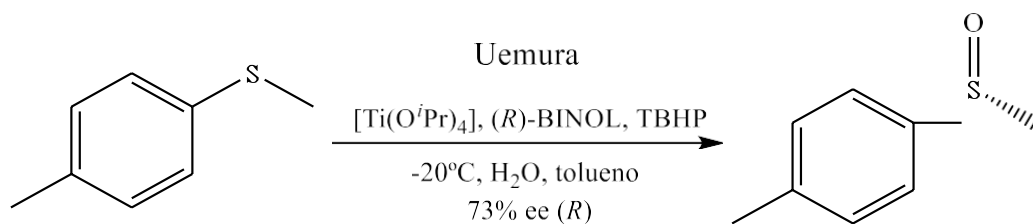
⁹ Pitchen P.; Dunach E.; Deshmukh N. M.; Kagan H.B., *J. Am. Chem. Soc.*, **1984**, 106 (26), 8188-8193.

¹⁰ Di Furia F.; Modena G.; Seraglia R., *Synthesis*, **1984**, 1984, 325.

Sin embargo, mientras que en la reacción de Sharpless el agua actúa envenenando el catalizador, en la reacción de Kagan juega un papel esencial en la enantioselectividad del proceso. Así, se ha observado que en presencia de gran cantidad o en ausencia de agua, el exceso enantiomérico disminuye, alcanzándose valores superiores al 90% en presencia de 1 equivalente de H₂O, respecto a la cantidad de sulfuro. Por otra parte, el método de Modena, se lleva a cabo en ausencia de agua.

De los dos métodos mencionados, el de Kagan ha recibido mayor interés a nivel industrial, siendo, por ejemplo, la reacción clave en la última etapa de síntesis del esomeprazol.¹¹ En este caso el oxidante empleado es el hidroperóxido de cumeno y la reacción se realiza en presencia de la *N,N*-diisopropiletilamina, que se coordina al centro metálico favoreciendo el curso de la reacción.¹²

A partir de este hito en la sulfoxidación asimétrica, muchos grupos de investigación se centraron en la búsqueda de nuevos ligandos quirales que pudieran reemplazar al DET. En este sentido, se desarrollaron distintos métodos empleando dioles quirales, como derivados del binaftol, hexanodiol o del difeniletan-1,2-diol, que actúan como ligandos quelato.¹³ Cabe destacar el trabajo del grupo de Uemura que desarrolló un sistema efectivo de oxidación empleando [Ti(O^{*i*}Pr)₄] como precursor metálico, *R*-BINOL como ligando quiral y TBHP como oxidante, en presencia de agua (Esquema 4).¹⁴ Este procedimiento se ha llevado a cabo con éxito en la síntesis de la esparsomicina, un antibiótico antitumoral.¹⁵



Esquema 4. Reacción de Uemura.

Más tarde, se emplearon otros nuevos ligandos tipo SALEN (sintetizados a partir de aldehído salicílico y de etilendiamina) y sus derivados reducidos tipo SALAN.¹⁶ Estos compuestos presentan una simetría *C*₂, actúan como ligandos tetradentados, dianiónicos

¹¹ Cotton H. **1999**. Patent No. WO 9925711.

¹² Seenivasaperumal, M.; Federsel, H. J.; Szabó, K. J., *Adv. Synth. Cat.*, **2009**, 351 (6), 903-919.

¹³ O'Mahony G.E.; Kelly P.; Lawrence S.E.; Maguire A.R., *Arkivoc*, **2011**, i, 1-110.

¹⁴ Kamatsu N.; Nishibayashi Y.; Sugita T.; Uemura S., *Tetrahedron Lett.*, **1992**, 33 (37), 5391-5394.

¹⁵ Nakajima N.; Enamoto T.; Matsura N.; Ubukata M., *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, **1998**, 8, 3331.

¹⁶ Han J.; Solashanok V. A.; Klika K. D.; Drabowicz J.; Wzorek A., *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, 47, 1307-1350.

o tetraniónicos, respectivamente, son voluminosos y son capaces de estabilizar varios estados de transición (Figura 3).

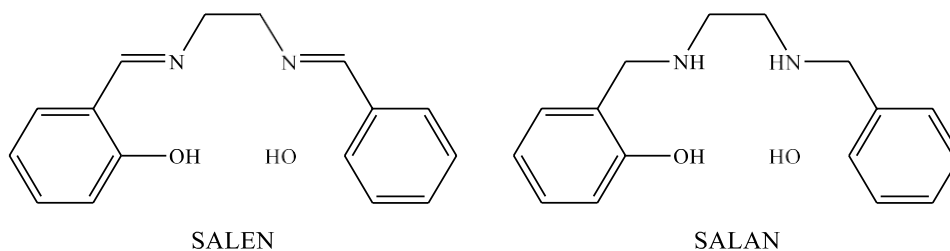


Figura 3. Estructura de los ligandos tipo SALEN y SALAN.

Las bases de Schiff son precursores de ligandos muy importantes que generan complejos capaces de participar en muchas transformaciones catalíticas como epoxidación, hidrólisis o polimerización. Las bases de Schiff también han demostrado ser unos excelentes ligandos para la obtención de sulfóxidos quirales. En este campo, el grupo de Bera^{17,18} ha desarrollado ligandos derivados de aldehído salicílico tanto para generar complejos mononucleares como dinucleares (Figura 4).

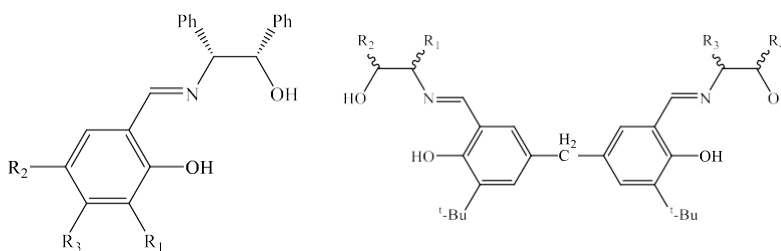


Figura 4. Ligandos de Bera tipo base de Schiff.

En particular, los complejos de titanio con ligandos fenoxi-imina se han mostrado muy activos en la polimerización de apertura de anillo. Una de las características de las bases de Schiff es su versatilidad en cuanto a su modo de coordinación, se han observado diferentes tipos de coordinación en función del tamaño del sustituyente, y a su capacidad dadora.¹⁹ Cuando el átomo de nitrógeno presenta un grupo voluminoso se favorece su coordinación como ligando puente, conduciendo a la formación de una especie dinuclear, mientras que, con grupos pequeños el ligando preferentemente actúa como quelato, generando complejos mononucleares.

Recientemente,²⁰ se han sintetizado catalizadores de titanio quirales empleando bases de Schiff derivadas del α -pineno, que han presentado una elevada actividad

¹⁷ Bera P. K.; Ghosh D.; Abdi S. H.; Khan N. H.; Kureshy R. I.; Bajaj H. C., *J. Mol. Catal. A: Chem.*, **2012**, 361-362, 36-44.

¹⁸ Bera P. K.; Gupta N.; Abdi S. H.; Khan N. H.; Kureshy R. I.; Bajaj H. C., *RSC Adv.*, **2015**.

¹⁹ Durr C.B.; Williams C. K., *Inorg. Chem.*, **2018**, 57, 14240-14248.

²⁰ Reviejo I.; Taberero V.; Mosquera M. E. G.; Ramos J.; Cuenca T.; Jiménez G., *Organometallics*, **2018**.

catalítica oxidando distintos tipos de sulfuros a sulfóxidos. La aplicación de terpenos como precursores de ligandos quirales se debe principalmente a tres razones:

- a) la existencia en su estructura de insaturaciones que permiten una fácil funcionalización dando lugar a un elevado número de derivados.
- b) La presencia de varios centros estereogénicos en su estructura y su disponibilidad en la naturaleza en forma enantioméricamente pura (reactivos de la *chiral pool*).
- c) Todas las reacciones que experimentan son estereoespecíficas, lo que permite una síntesis diastereoselectiva de distintos derivados.

Por ello, el empleo de ligandos derivados de monoterpenos (Figura 5) es una estrategia ampliamente utilizada en síntesis asimétrica a la hora de inducir quiralidad en diferentes procesos sintéticos. Por ejemplo, se ha observado que ligandos quirales tipo pineno-bipiridina resultan bastante útiles tanto en reacciones de ciclopropanación asimétrica de estirenos catalizada por cobre²¹ como en la formación de nuevos enlaces C-C mediante la reacción de Heck-Mizoroki.²² Otros ligandos quirales derivados de monoterpenos tipo β -aminoalcohol se han empleado para la obtención de alcoholes secundarios ópticamente puros vía síntesis asimétrica catalizada por complejos de rutenio, con altas conversiones y buenos excesos enantioméricos.²³ También, se han sintetizado ligandos tipo diamina simétricos y asimétricos basados en α -pineno que han resultado ser ligandos eficaces en la reacción nitroaldólica para dar el correspondiente derivado alcohólico con el grupo nitro catalizado por cobre²⁴ y en la oxidación asimétrica de fenilfenacilsulfuro, a través de un complejo de vanadio y empleando como oxidante H₂O₂ o dióxido de cloro.²⁵

²¹ Lotscher D.; Rupprecht S.; Stoeckli-Evans H.; von Zelewsky A., *Tetrahedron Assym.*, **2000**, 11, 4341-4357.

²² Malkov A. V.; Bella M.; Stara I. G.; Kocovsky P., *Tetrahedron Lett.*, **2001**, 42, 3045-3048.

²³ El Alami M. S. I.; El Amrani M. A.; Agbossou-Niedercorn R.; Suisse I.; Mortreux A., *Chem. Eur. J.*, **2014**, 20, 1-17.

²⁴ Dvornikova L. A.; Buravlev E. V.; Suponitskii K. Y.; Chukicheva I. Y.; Kutchin A. V., *Russ. J. Org. Chem.*, **2015**, 51 (4), 480-492.

²⁵ Kuchin A. V.; Ashikhmina E. V.; Rubtsova S. A.; Dvornikova I. A., *Russ. J. Biorg. Chem.*, **2010**, 36 (7), 877-883.

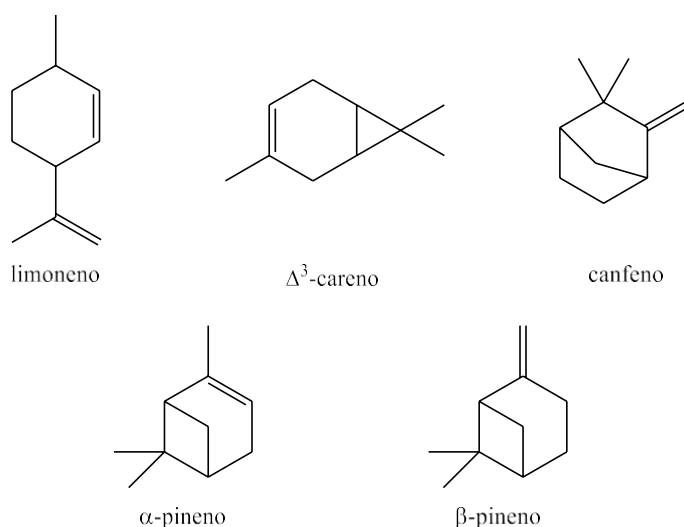


Figura 5. Principales monoterpenos usados como precursores de ligandos quirales empleados para la síntesis asimétrica.

3.2 Complejos de vanadio como catalizadores

Los complejos de vanadio son los segundos más utilizados como catalizadores para la sulfoxidación, después de los complejos de titanio. El grupo de Modena, en el 1974, también describió un proceso quimioselectivo de obtención de sulfóxidos racémicos empleando para ello $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ como catalizador y *tert*-butilhidroperóxido como agente oxidante primario.²⁶ La especie catalítica corresponde a un complejo de vanadio(V) de característico color rojo que se forma al reaccionar el TBHP con $[\text{VO}(\text{acac})_2]$, de color azul-verdoso.

De la misma manera que para los complejos de titanio, y con el fin de conseguir la oxidación asimétrica, se han empleado ligandos quirales como bases de Schiff o tipo SALEN/SALAN.

Fujito fue el primero en llevar a cabo la sulfoxidación asimétrica obteniendo un 40% de *ee* empleando un complejo de vanadio quiral con un ligando tipo SALEN e hidroperóxido de cumeno (CHP) como oxidante²⁷ (Figura 6). Más tarde y en el mismo grupo, se sintetizaron bases de Schiff a partir de aminoácidos y de aldehído salicílico, aunque los resultados fueron bastante pobres alcanzándose únicamente un 14% *ee*.²⁸ En 1996, el grupo de Bolm diseñó un proceso basado en la formación *in situ* de un complejo de vanadio a partir de $[\text{VO}(\text{acac})_2]$ y un ligando tipo base de Schiff sintetizado a partir de

²⁶ Cuci R.; Di Furia F.; Modena G., *J. Chem. Soc., Perkin Transactions*, **1974**, 2 (7), 752.

²⁷ Nakajima K.; Kajima M.; Fujito J., *Chem. Lett.*, **1986**, 1483.

²⁸ Nakajima K.; Kajima M.; Toriumi K.; Saito K.; Fujito J., *Bull. Chem. Soc. Jpn.*, **1989**, 62, 760.

aldehído salicílico y aminoalcoholes enantioméricamente puros²⁹ (Figura 6). Este método presenta buenos rendimientos y un exceso enantiomérico del 70%, considerablemente mejor que los casos precedentes, y tiene la ventaja de que se puede realizar en condiciones aeróbicas a diferencia de los anteriores. Además, en este caso se emplea como oxidante el peróxido de hidrógeno que es más eficiente, barato y benigno medioambientalmente.

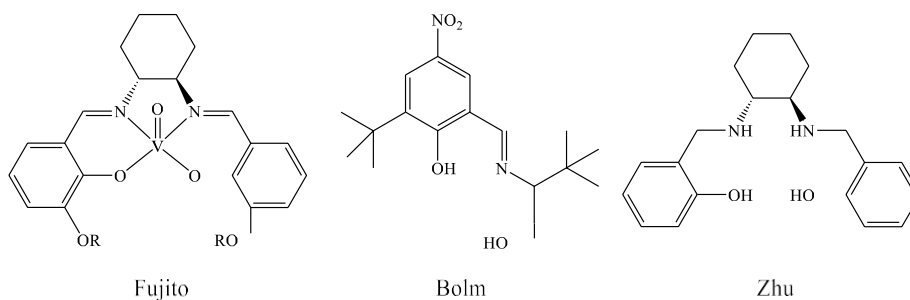


Figura 6. Complejo de Fujito y ligandos empleados en la sulfoxidación asimétrica catalizada por vanadio.

A partir de aquí, se hicieron modificaciones sobre el ligando con el objetivo de obtener mejores resultados y se estudió la influencia de la temperatura del proceso, velocidad de adición del oxidante, sustituyentes del sulfuro y del disolvente.³⁰ Otro ejemplo de ligando quiral tipo SALAN empleado en sulfoxidación es el desarrollado por Zhu (Figura 6).³¹ En este caso, el catalizador se genera *in situ* a partir de $[\text{VO}(\text{acac})_2]$, y se emplea H_2O_2 como oxidante, obteniéndose rendimientos elevados y excesos enantioméricos en torno al 95%.

3.3 Catálisis con otros complejos metálicos

A parte de complejos de titanio y de vanadio, en la bibliografía se puede encontrar una amplia lista compuestos de metales como hierro, manganeso, cobre, niobio, wolframio, zirconio, aluminio o molibdeno...^{32,33} que se comportan como catalizadores en procesos de sulfoxidación.

Particularmente interesante resultan los catalizadores de hierro al ser uno de metales más baratos, benignos con el medio ambiente y, generalmente, no tóxico, características que recuerdan al titanio. Por ello, se han sintetizado catalizadores a partir

²⁹ Bolm C.; Bienewald F., *Angew. Chem.*, **1996**, *34*, 2640.

³⁰ O'Mahony G.E.; Kelly P.; Lawrence S.E.; Maguire A.R., *Arkivoc*, **2011**, *i*, 1-110.

³¹ Sun J.; Zhu C.; Dai Z.; Yang M.; Pan Y.; Hu H., *J. Org. Chem.*, **2004**, *69* (24), 8500-8503.

³² Wojaczynska E.; Wojaczynska J., *Chem. Rev.*, **2010**, *110*, 4303-4356.

³³ Han J.; Solashanok V. A.; Klika K. D.; Drabowicz J.; Wzorek A., *Chem. Soc. Rev.*, **2018**, *47*, 1307.

de ligandos tipo SALÉN, SALAN, derivados porfirínicos o bases de Schiff. En el caso del manganeso, el catalizador de Jacobsen-Katsuki empleado en la epoxidación, también demostró ser un buen catalizador para la sulfoxidación.³⁴

³⁴ Katsuki T., *Coord. Chem. Rev.*, **1995**, *140*, 189-214.

4. Síntesis de fármacos que presentan un grupo sulfinilo

El presente apartado tiene como objetivo mostrar y comparar las diferentes estrategias sintéticas que se han desarrollado para tres de los fármacos más representativos que contienen un grupo sulfinilo en su estructura.

4.1 Esomeprazol (*Nexium*, AstraZeneca)

El esomeprazol fue comercializado por primera vez en el año 2003 bajo el nombre de *Nexium* por la compañía farmacéutica AstraZeneca. Esta molécula es el enantiómero (*S*) de omeprazol (*Losec*, AstraZeneca) y es un inhibidor de la bomba de protones que actúa en el tracto gastrointestinal, por lo que se emplea para el tratamiento de la úlcera péptica.

En un principio, el fármaco se comercializó como mezcla racémica y la etapa de sulfoxidación se llevaba a cabo en diclorometano directamente con *m*CPBA (ácido *meta*-cloroperbenzoico).³⁵ Más tarde, se comprobó que el enantiómero *S* presentaba una actividad mayor que la del *R* y se empezaron a desarrollar métodos para la obtención específica del primero a partir del racemato. De este modo, se consiguió la obtención del enantiómero *S* a partir de preparaciones enantioméricamente enriquecidas mediante la precipitación selectiva del racemato en diferentes disolventes orgánicos.³⁶ También, se obtuvo el esomeprazol por cromatografía quiral mediante la *N*-alquilación con ácido mandélico.³⁷ Años más tarde, por cristalización tras haber formado dos diastereoisómeros mediante tratamiento con cloruro de (*S*)-sulfonilcanfor y posterior hidrólisis básica, se consiguió obtener el esomeprazol puro.³⁸ También se ha descrito la resolución de la mezcla racémica mediante la formación de un complejo de inclusión con (*S*)-BINOL.³⁹

Sin embargo, la resolución de mezclas racémicas no resulta ser una técnica atractiva a nivel industrial debido a que el rendimiento total del proceso está limitado, a lo sumo, al 50% y se presta más atención a estrategias como la síntesis asimétrica. Actualmente, la síntesis a escala industrial de esomeprazol se lleva a cabo siguiendo el procedimiento de Kagan con un catalizador de titanio quiral, formado *in situ* con (*S,S*)-

³⁵ Brandstrom A. E., **1991**, *Patent N. WO9118895*.

³⁶ Von Unge S., **1997**, *Patent N. WO1997002261A1*.

³⁷ Lindberg P. E., **1994**, *Patent N. WO9427988*.

³⁸ Reddy B. P., Reddy K. R.; Reddy R. R., Reddy D. M., **2011**, *Patent N. US7947840B2*.

³⁹ Kotar-Jordan B.; Zupet R.; Smrkolj M., **2010**, *Patent N. WO2010072759*.

tartrato de dietilo, empleando como agente oxidante el hidroperóxido de cumeno y en presencia de *N,N*-diisopropiletilamina.⁴⁰ Con este método, se alcanzan excesos enantioméricos del 99% y rendimientos globales del 60%.

Posteriormente, se ha probado la sulfoxidación siguiendo el mismo método, pero con (*R*)-*N,N*-dimetil-1-fenil-etanoamina en lugar de la *N,N*-diisopropiletilamina como segundo ligando quiral obteniendo buenos resultados.⁴¹ El grupo de Koneva⁴², ha diseñado un proceso eficaz a través de la formación de un complejo quiral de vanadio con un ligando tipo base de Schiff y, en 2018, Nishiguchi consiguió la síntesis de esomeprazol a escala de kilogramos a través de un catalizador de hierro haciendo uso de ligandos tipo base de Schiff en presencia de un carboxilato y con H₂O₂ como agente oxidante.⁴³ Este último método se plantea actualmente como alternativa al método de Kagan, en vistas a su excelente rendimiento y alto exceso enantiomérico (87% y 99,4% respectivamente), a la posibilidad de trabajar a nivel de kilogramos y al hecho de que tanto el catalizador como el oxidante son especies medioambientalmente benignas. Respecto a la catálisis enzimática, Bong, ha logrado la sulfoxidación con la *Baeyer-Villiger* monoxigenasa.⁴⁴

4.2 Sulindaco (*Clinoril*, Merck)

El sulindaco, comercializado por Merck como *Clinoril*, es un medicamento del tipo antiinflamatorio no esteroideo (AINE) que se usa para el alivio del dolor, la fiebre y la inflamación y para el tratamiento de distintos tipos de artritis. Actualmente, se está investigando el uso de sulindaco para el tratamiento del cáncer, ya que contiene la proliferación celular, induce la apoptosis de células o incluso aumenta la citotoxicidad de otros fármacos.

El sulindaco se usa terapéuticamente como mezcla racémica, sin embargo, según los requerimientos de instituciones reguladoras como la FDA (*Food and Drug Administration*), es necesario el estudio de los dos enantiómeros para conocer los posibles efectos biológicos individuales de cada uno. En un primer momento, el grupo sulfinilo se

⁴⁰ Cotton H. **1999**. *Patent No. WO 9925711*.

⁴¹ Khomenko T. M.; Volcho K. P.; Komarova N. I.; Salakhutdinov N. F., *Russ. J. Org. Chem.*, **2008**, *44*(1), 124-127.

⁴² Koneva E. A.; Khomenko T. M.; Kurbakova S. Y.; Komarova N. I.; Korchagina D. V.; Volcho K. P.; Tolstikov G. A., *Russ. Chem. Bull.*, **2008**, *57*(8), 1680-1685.

⁴³ Nishiguchi S.; Izumi T.; Kouno T.; Sukegawa J.; Ilies L.; Nakamura E., *ACS Catalysis*, **2018**, *8*(10), 9738-9743.

⁴⁴ Bong Y. K.; Song S.; Nazor J.; Vogel M.; Widegren M.; Smith D.; Mijts B., *J. Org. Chem.*, **2018**, *83*(14), 7453-7458.

obtuvo mediante el tratamiento del derivado sulfuro con agentes oxidantes como metaperiodato sódico, *tert*-butilhipoclorito, *m*CPBA⁴⁵ o con H₂O₂ y ácido acético.⁴⁶ A partir de la mezcla racémica, se aplicaron distintos métodos de separación de los enantiómeros como electroforesis capilar y cromatografía quiral.

En 2001, Maguire y su grupo llevaron a cabo la primera síntesis asimétrica del sulindaco empleando el método de Kagan y observaron que la reacción de sulfoxidación daba problemas por la presencia del grupo carboxílico, por lo que la oxidación del sulfuro debía de ser anterior a la incorporación del grupo carboxílico.⁴⁷ Naso en 2006, a partir del correspondiente sulfuro, [Ti(O^{*i*}Pr)₄] como precursor metálico, de hidrobenzoina como ligando quiral y TBHP como oxidante, alcanzó rendimientos en torno al 50% y excesos enantioméricos superiores al 94%.⁴⁸ Por su parte, Bolm, partiendo del mismo sulfuro y empleando un ligando similar al que ya utilizó con el vanadio, llevó a cabo la síntesis asimétrica del sulindaco con buenos rendimientos y excesos enantioméricos alrededor de 92%.⁴⁹ Además, comprobó que la presencia en pequeñas proporciones de aditivos como el ácido 4-metoxibenzoico o su correspondiente sal de litio aumentaba el rendimiento y la enantioselectividad del proceso. Por último, se ha realizado la oxidación estereoselectiva con enzimas como la flavinmonooxigenasa, y con 90% de *ee*.

4.3 Armodafinilo (*Nuvigil*, Teva)

El armodafinilo, enantiómero *R* del modafinilo, fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la narcolepsia y desorden del sueño. También se ha estudiado su efecto en enfermedades como el Parkinson, la esquizofrenia o la depresión bipolar.

La síntesis a escala industrial de armodafinilo se realiza de acuerdo con el procedimiento de Kagan⁵⁰, aunque recientemente se ha publicado un estudio empleando un organocatalizador basado en derivados del ácido fosfórico, en particular BINOL-fosfatos como los que se describieron en capítulos anteriores, aunque no se logran altos

⁴⁵ Hinkley D. F.; Conn J. B., **1972**, *Patent N. US3647858*.

⁴⁶ Sheeman R. F.; Pines S. H.; Shearin W. E.; Czaja R. F.; Abromson N. L.; Tull R., *J. Org. Chem.*, **1977**, *42* (11), 1914-1919.

⁴⁷ Maguire A. R.; Papot S.; Ford A.; Touhey S.; O`Connor R.; Clynes M., *Synlett*, **2001**, *2001* (01), 0041-0044.

⁴⁸ Naso F.; Cardellicchio C.; Affortunato F.; Capazzi M.A., *Tetrahedron: Asymm.*, **2006**, *17* (23), 3226-3229.

⁴⁹ Bolm C.; Korte A.; Legros J., *Synlett*, **2004**, *13*, 2397-2399.

⁵⁰ Rebiere F.; Duret G.; Prat L., **2005**, *Patent N. 2005028428A1*.

excesos enantioméricos.⁵¹ Otro método que ha sido empleado es la resolución de la mezcla racémica por cristalización, mediante la formación de diastereoisómeros al hacer reaccionar el racemato con aminas como L-prolina, α -metilbenzilamina o α -naftiletilamina.⁵²

Otro método interesante se ha conseguido mediante la ingeniería de polipéptidos, en donde se cambia la secuencia de aminoácidos de proteínas naturales para crear otros polipéptidos con actividad catalítica.⁵³ Con este procedimiento se pueden diseñar nuevas proteínas con la actividad deseada o bien mejorar las propiedades enzimáticas de proteínas naturales como son la estereoselectividad, quimioselectividad evitando la formación de productos secundarios, termoestabilidad, etc.

⁵¹ Held F.E.; Stingl K. A.; Trsogoeva S. B., *Symmetry*, **2017**, 9, 88.

⁵² Moshkovits-Kapsan R.; Braude V.; Chen K., **2007**, *Patent N. WO2007103221A2*.

⁵³ Ang E. L.; Clay M. D.; Behrouzian B.; Eberhard E.; Collier S.; Fu Fan J.; Smith D.; Song S.; Alvizo O.; Widegren M.; Zhu J.; Xu J.; Wilson R., **2012**, *Patent N. WO2012078800A2*.

5. Experiencia en el Grupo de Investigación

El Grupo de Investigación en el que he realizado el TFM presenta gran experiencia en el diseño y síntesis de complejos de diferentes metales capaces de actuar como catalizadores en procesos muy variados como de epoxidación o sulfoxidación,^{54,55} de polimerización⁵⁶ o de formación de enlace C-C.⁵⁷

Uno de los factores más importantes para tener en cuenta cuando se pretende diseñar un catalizador es la naturaleza de los ligandos que constituyen la esfera de coordinación del centro metálico. Alguno de los cuales ha de ser un ligando lábil para favorecer la formación de la especie activa, mientras que el resto de los ligandos, conocidos como auxiliares o espectadores, han de ser capaces de permanecer coordinados al átomo metálico durante el proceso catalítico, estabilizando la especie activa y configurando el entorno del centro metálico.

El grupo del Dr. Jiménez y col. se ha centrado en la síntesis y caracterización de diferentes familias de catalizadores de titanio en las cuales el punto común es el anillo ciclopentadienilo (Cp) que aporta estabilidad tanto electrónica como estérica al centro metálico siendo un ligando espectador muy adecuado. No obstante, también se han estudiado otros ligandos polidentados tales como ligandos silsesquioxano (Si-, O-) o tipo bases de Schiff derivados de terpenos que se unen al centro metálico a través de átomos de N- y O-.

El ligando Cp es un anillo de 5 átomos de carbono, de fórmula C₅H₅, que actúa como ligando monoaniónico, cuyo papel ha sido fundamental en el desarrollo de la química organometálica y continúa, hoy en día, siendo el paradigma de los ligandos polienos cíclicos. Muestra una gran capacidad para coordinarse a muchos y distintos metales (tanto de transición, como de los grupos principales) formando enlaces muy fuertes lo que junto a su elevada inercia hace de éste un buen ligando espectador o auxiliar.

El ligando ciclopentadienilo puede adoptar distintos modos de coordinación, en ocasiones puede actuar como un ligando monohapto (η^1 , dador de un único electrón) o

⁵⁴ Postigo L.; Ventura M.; Cuenca T.; Jimenez G.; Royo B., *Catal. Sci. Technol.*, **2015**, 5, 320.

⁵⁵ Ventura M.; Taberner V.; Cuenca T.; Royo B.; Jiménez G., *Eur. J. Inorg. Chem.*, **2016**, 2016, 2843.

⁵⁶ Paniagua C., *Organometallics*, **2011**, 30, 2993.

⁵⁷ Fernández-Millán M.; Temprado M.; Cano J.; Cuenca T.; Mosquera M. E. G., *Dalton Trans.*, **2016**, 45 (26), 10514-10518.

trihapto (η^3 , dador de 3 electrones) pero por lo general, el modo de coordinación más frecuente es pentahapto (η^5), ocupando virtualmente 3 posiciones de coordinación y cediendo 5 electrones al átomo metálico, lo que conduce a crear una gran congestión estérica y electrónica en torno al átomo metálico, confiriéndole una gran estabilidad.

El primer complejo ciclopentadienilo conocido es el bisciclopentadienilhierro(II), $[\text{Fe}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_5)_2]$, un complejo hierro(II) que presenta dos anillos ciclopentadienilo coordinados de modo pentahapto. Debido a la disposición paralela de ambos anillos se le definió como un complejo de estructura tipo *sandwich*. Más tarde, al confirmar Woodward la aromaticidad de los anillos Cp del complejo, y por similitud con el benceno, se le paso a llamar ferroceno. Por analogía, a los derivados bisciclopentadienilos se les conoce genéricamente como metallocenos, tipo *sándwich*, si los anillos se disponen paralelos, o metallocenos doblados, cuando no lo están.

Cuando sólo hay un anillo de Cp, se obtienen los compuestos monociclopentadienilo, que son electrónicamente más deficientes y, a su vez, más reactivos que los anteriores. A estos complejos se les suele denominar *half-sandwich* y su geometría se define como de *taburete de piano* (Figura 7).

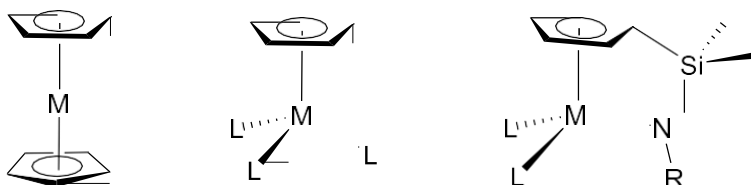


Figura 7. Estructura tipo *sándwich*, *taburete de piano* y geometría forzada.

El anillo de Cp puede ser fácilmente modificado con la introducción de distintos grupos funcionales lo que permite modular con facilidad tanto sus propiedades estéricas como electrónicas. La presencia de sustituyentes, en ocasiones origina ligandos multidentados capaces de generar complejos con nuevas estructuras y con un gran potencial catalítico. Entre ellos destacan los complejos llamados complejos de geometría forzada o constreñida (Figura 7), donde el anillo del Cp se conecta al metal a través de una cadena que contiene un único átomo, generalmente un grupo amido.⁵⁸ Estos complejos resultan interesantes y son ampliamente utilizados como catalizadores ya que, la corta longitud de dicha cadena hace que, el *ángulo de mordida* entre el centroide (punto medio) del anillo Cp, el metal y el átomo que conecta el Cp y el metal sea más agudo de lo habitual para compuestos monociclopentadienilos, provocando una apertura en el resto

⁵⁸ Cuenca T.; Royo P., *Coord. Chem. Rev.*, **1999**, 1999, 193-447.

de la esfera de coordinación del centro metálico⁵⁹ que permite la coordinación de sustratos más voluminosos que en complejos análogos sin estructura forzada.

En el grupo de investigación se ha trabajado ampliamente con el ligando clorodimetilsiliciclopentadienilo ya que, al disponer en su estructura de un enlace Si-Cl en el sustituyente del anillo de Cp, permite una posterior funcionalización, por lo que resulta un ligando muy adecuado y versátil para la síntesis de complejos de muy diversa estructura. Ese enlace Si-Cl permite además la funcionalización con nuevas moléculas y la unión del anillo de Cp y del centro metálico a través de diferentes cadenas lo cual ha permitido generar compuestos con una reactividad y un comportamiento catalítico muy interesantes.

La doctora I. Reviejo⁶⁰ sintetizó una amplia familia de complejos de titanio, tanto mono- como dinucleares, con el anillo de Cp y diferentes ligandos tipo base de Schiff derivados del α -pineno que inducen quiralidad al complejo metálico. Estos compuestos (Figura 8) presentaron una eficiente actividad catalítica en procesos de oxidación parcial o total de diversos sulfuros orgánicos.

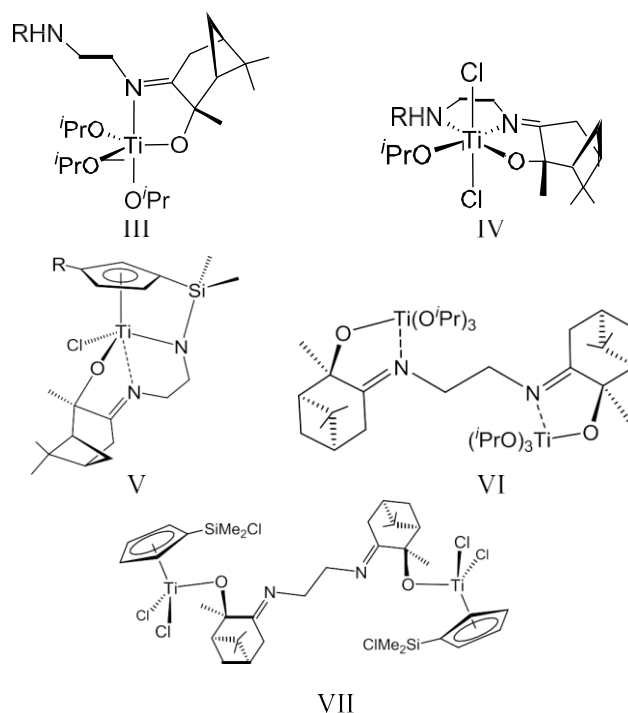


Figura 8. Familia de complejos sintetizados por la Dra. Reviejo (III-VII).

⁵⁹ Shapiro P. J.; Bunel E.; Schafer W. P.; Bercaw J. E., *Organometallics*, **1990**, 9, 867.

⁶⁰ Reviejo I.; Tabernero V.; Mosquera M. E. G.; Ramos J.; Cuenca T.; Jiménez G., *Organometallics*, **2018**.

El trabajo que comprende este TFM tiene su origen en los resultados obtenidos por la Dra. Reviejo cuyo trabajo de investigación consistió en el estudio de la reactividad de diferentes precursores metálicos como $[\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4]$, $[\text{TiCl}_2(\text{O}^i\text{Pr})_2]$ y $[\text{Ti}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SiMe}_2\text{Cl})\text{Cl}_3]$ frente a los derivados del α -pineno de fórmulas $\text{C}_7\text{H}_6\text{Me}_3(\text{OH})(\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2)$ (**I**) y $\{\text{C}_7\text{H}_6\text{Me}_3(\text{OH})\}_2(\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{N})$ (**II**) (Figura 9).

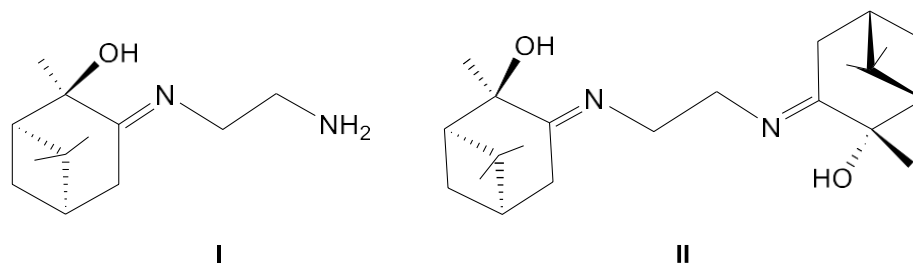


Figura 9. Precursores de ligandos **I** y **II**.

Las primeras reacciones que se estudiaron fueron las del preligando **I** frente a los precursores metálicos sin el anillo Cp, los complejos $[\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4]$ y $[\text{TiCl}_2(\text{O}^i\text{Pr})_2]$, en proporción estequiométrica. En ambos casos se obtienen complejos mononucleares en los que el ligando actúa como monoaniónico y se coordina a través del átomo de oxígeno. Sin embargo, la estructura de los productos obtenidos es muy diferente, lo que sin duda hay que atribuir a la distinta acidez y congestión estérica que presenta el átomo de titanio en éstos, según haya grupos cloruro o grupos isopropóxido en su esfera de coordinación. Cuando el compuesto de partida presenta solo grupos isopropóxido, el ligando se comporta como bidentado, coordinándose a través del átomo de oxígeno y del nitrógeno imínico mientras que, el grupo amina NH_2 , permanece sin coordinar, obteniéndose el complejo **III** (Figura 8) con geometría de bipirámide trigonal. En cambio, cuando el producto de partida es $[\text{TiCl}_2(\text{O}^i\text{Pr})_2]$ se obtiene el complejo **IV** (Figura 8) de geometría octaédrica, donde el grupo amina terminal también se encuentra coordinado a titanio.

La reacción de $[\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4]$ con el ligando **II**, independientemente de la proporción de ésta, conduce a la formación del complejo dinuclear **VI** (Figura 8) en el que el ligando pinénico actúa como un ligando puente, tetradentado y dianiónico, en lugar de coordinarse a un único centro metálico, a modo de un ligando tipo SALÉN.

Cuando las reacciones se llevan a cabo con el $[\text{Ti}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SiMe}_2\text{Cl})\text{Cl}_3]$, con un enlace Si-Cl reactivo, los resultados obtenidos son diferentes. La reacción con el precursor **I** conduce a la formación del complejo mononuclear de geometría forzada **V** (Figura 8), como consecuencia de la fusión de ambas funcionalidades, anillo

ciclopentadienilo y ligando pinénico, dando lugar a un nuevo ligando tetradentado y trianiónico, $(C_5H_5SiMe_2NCH_2CH_2NC_7H_6Me_3O)-\kappa^3N,N,O$. En cambio, la reacción con **II**, independientemente de la estequiometría de la reacción, conduce, de nuevo, al complejo dinuclear **VII** (Figura 8), en el que el ligando tan sólo se coordina a través de los átomos de oxígeno.

A la vista de los resultados obtenidos por la Dra. Reviejo, se planteó la posibilidad de reducir el grupo imínico de los precursores **I** y **II** para obtener los correspondientes derivados amínicos de fórmulas $C_7H_7Me_3(OH)(NHCH_2CH_2NH_2)$ (**1**) y $\{C_7H_7Me_3(OH)\}_2(NHCH_2CH_2NH)$ (**2**) (Figura 10), con el propósito de dotar a estos ligandos de mayor flexibilidad, favoreciendo su coordinación de modo quelato, como los ligandos tipo SALAN.

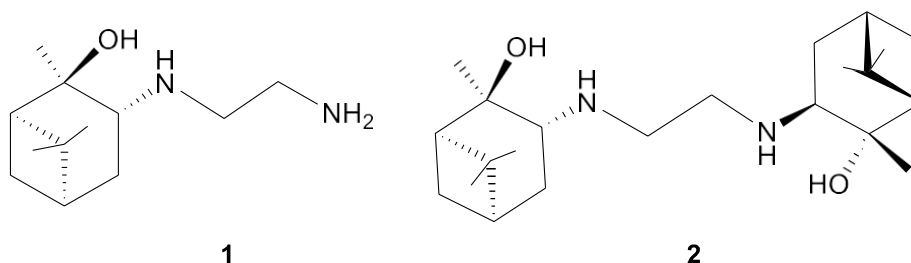


Figura 10. Preligandos tipo amina **1** y **2**.

Además, en los nuevos precursores de ligandos **1** y **2** hay un átomo de hidrógeno adicional con carácter protónico, el correspondiente al nuevo grupo amina secundario formado como resultado de la reducción de grupo imina. Para la realización de este trabajo, se planteó usar como precursor metálico el derivado de titanio con el anillo de ciclopentadienilo sustituido por un grupo sililo $[Ti(\eta^5-C_5H_4SiMe_2Cl)Cl_3]$ y estudiar su reactividad frente a los preligandos **1** y **2**, creando de esta manera una serie de complejos no descritos previamente.

Durante mi trabajo de TFG, estudié la reactividad de los derivados amínicos **1** y **2** con el precursor metálico de titanio sin el anillo de Cp $[Ti(O^iPr)_4]$. En aquel trabajo, las conclusiones establecían un comportamiento análogo al de los preligandos **I** y **II**. Además, se comprobó por RMN de 1H y ^{15}N , así como por la técnica de IR que los átomos de hidrógeno de los grupos amina $-NH$ y $-NH_2$, no se desprotonaban.

6. Trabajo experimental

6.1 Objetivos

En base a lo expuesto anteriormente, el objetivo genérico del trabajo es sintetizar nuevos complejos de titanio que muestren el ligando derivado del α -pineno. Resulta particularmente importante la caracterización de los complejos resultantes para conocer el modo de coordinación al centro metálico y completar los estudios iniciados con los ligandos **1** $C_7H_7Me_3(OH)(NHCH_2CH_2NH_2)$ y **2** $\{C_7H_7Me_3(OH)\}_2(NHCH_2CH_2NH)$. Este objetivo genérico se puede desglosar en los siguientes objetivos científicos:

- síntesis y caracterización de una nueva familia de complejos de Ti con el ligando Cp y un ligando derivado del α -pineno.
- Estudio del modo de coordinación de los ligandos de tipo amina derivados del pineno **1** y **2** (Figura 10) frente a distintos precursores metálicos.
- Estudiar la actividad catalítica de los nuevos complejos en reacciones de sulfoxidación.

6.2 Procedimiento experimental

❖ Síntesis y caracterización del precursor metálico $[Ti(\eta^5-C_5H_4SiMe_2Cl)Cl_3]$ (**3**)

Sobre una disolución de 5.0 mL de $[TiCl_4]$ (45,60 mmol, $\rho = 1,73$ g/mL) en diclorometano (100 mL) que se encuentra a -78 °C se añaden lentamente 80 mL de $C_5H_4(SiMe_2Cl)(SiMe_3)$ (32,57 mmol, $\rho = 0,94$ g/mL). Finalizada la adición, se deja que la mezcla de reacción alcance lentamente la temperatura ambiente y se mantiene en agitación durante un día. La disolución resultante se lleva a sequedad y el residuo se lava con *n*-hexano frío (100 mL), obteniéndose el compuesto **3** como un sólido verde amarillento con un alto rendimiento 89% (9,0 g, 28,85 mmol).

Datos de RMN-¹H (400 MHz): $CDCl_3$ δ (ppm) 0,81 (s, 6H, $SiMe_2Cl$); 7,12, 7,32 (m, 2 x 2H, C_5H_4). C_6D_6 δ (ppm) 0,47 (s, 6H, $SiClMe_2$); 6,06 (m, 2H, 2CH); 6,46 (m, 2H, 2CH).

Datos de RMN-²⁹Si (79,5 MHz): $CDCl_3$ y C_6D_6 δ (ppm) 15,0 ($SiMe_2Cl$).

- ❖ Síntesis y caracterización del complejo metálico $[\{\text{Ti}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SiMe}_2\text{Cl})\text{Cl}_2\}_2(\mu\text{-}(\text{OC}_7\text{H}_7\text{Me}_3)_2(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH})\text{-}\kappa^2\text{O}_2)]$ (**4**) (Figura 11)

En caja seca, se añade una disolución de 10 mg del preligando **2** (0,027 mmol) en 0,5 mL de C_6D_6 sobre una disolución, también en C_6D_6 , que contiene 17 mg del precursor metálico **3** (0,054 mmol) y 7,5 μL de NEt_3 (0,054 mmol, $\rho = 0,726 \text{ g/mL}$) y la mezcla se agita durante una hora, en un vial. La suspensión obtenida se filtra para eliminar la sal de amonio formada y el estudio espectroscópico del contenido de la disolución indica la formación del complejo dinuclear **4**.

Datos de RMN- ^1H (400 MHz): C_6D_6 δ (ppm) 0,48, 1,10, 1,56 (s, 3 x 6H, $\text{OC}_7\text{H}_7\text{Me}_3$); 0,75 (s.a., 12H, SiMe_2Cl); 1,12 (m, 2H, NH); 1,28, 1,71, 1,79, (m, 3 x 2H, 6H, $\text{OC}_7\text{H}_7^{1,4,5,7}\text{Me}$); 2,00-2,25 (m, 3 x 2H, 6H, $\text{OC}_7\text{H}_7^{1,4,5,7}\text{Me}$); 2,94 (m, 2 x 2H, $\text{C}_2\text{H}_4^{11}$); 3,57 (m, 2H, $\text{OC}_7\text{H}_7^3\text{Me}_3$); 6,32, 6,73 (m, 2 x 4H, C_5H_4).

Datos de RMN- ^{29}Si (79,5 MHz): C_6D_6 δ (ppm) 15,0 (SiMe_2Cl).

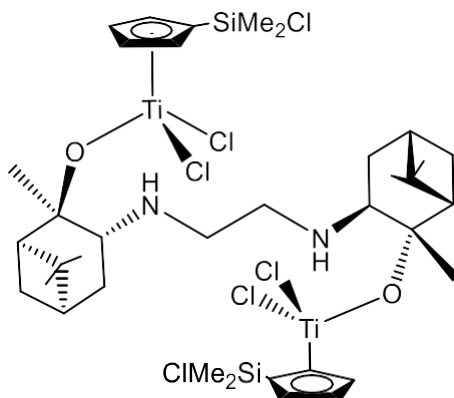


Figura 11. Complejo **4**.

- ❖ Síntesis y caracterización del complejo metálico $[\{\text{Ti}(\eta^5\text{-C}_5\text{H}_4\text{SiMe}_2\text{Cl})\text{Cl}_2\}_2(\mu\text{-}(\text{OC}_7\text{H}_7\text{Me}_3)_2(\text{NHCH}_2\text{CH}_2\text{NH})\text{-}\kappa^2\text{O}_2)] \cdot 2\text{HCl}$ (**5**) (Figura 12)

Sobre una disolución en C_6D_6 (0,5 mL) que contiene 34 mg de **3** (0.109 mmol) se adiciona otra del preligando **2** (20 mg, 0.054 mmol), también en C_6D_6 , y se agita la mezcla durante una hora. El sólido formado se recoge por filtración y se lava con C_6D_6 (0,5 mL), obteniéndose el complejo dinuclear **5** como un sólido de color anaranjado.

Datos de RMN- ^1H (400 MHz): CDCl_3 δ (ppm) 0,70, 0,72 (s, 2 x 6H, 2 SiMe_2Cl); 1,03, 1,21, 1,97 (s, 3 x 6H, $\text{OC}_7\text{H}_7\text{Me}_3$); 1,67, 2,05-2,33, 3,26 (m, 2H, 8H, 2H, $\text{OC}_7\text{H}_7^{1,4,5,7}\text{Me}_3$); 3,59 (m, 2H, $\text{OC}_7\text{H}_7^3\text{Me}_3$); 3,60-4,00 (m, 4 x 1H, $\text{C}_2\text{H}_4^{11}$); 6,84, 7,01, 7,06, 7,14 (m, 4 x 2H, C_5H_4); 9,78, 10,49 (m, 2 x 2H, NH_2^+).

Datos de RMN-²⁹Si (79,5 MHz): CDCl₃ δ (ppm) 15,0 (SiMe₂Cl).

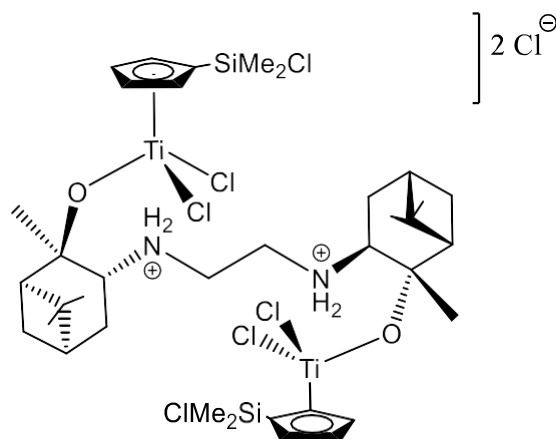


Figura 12. Complejo 5.

❖ Reacción entre preligando **1** y precursor metálico **3**

En caja seca, se añade una disolución de 20 mg del preligando **1** (0,094 mmol) en 0,5 mL de C₆D₆ sobre una disolución, también en C₆D₆, que contiene 29 mg del precursor metálico **3** (0,094 mmol) y 39 μL de NEt₃ (0,282 mmol, ρ = 0,726 g/mL) y la mezcla se agita durante una hora. La suspensión obtenida se filtra para eliminar la sal de amonio formada y el estudio espectroscópico del contenido no resulta claro.

6.3 Discusión de resultados

La preparación de los complejos descritos anteriormente se ha llevado a cabo con una estrategia sintética común basada en la protonólisis de los enlaces Ti-Cl y/o Si-Cl del precursor metálico [Ti(η⁵-C₅H₄SiMe₂Cl)Cl₃]. Para ello, se hace reaccionar este complejo frente a los preligandos terpenoides derivados del α-pineno **1** y **2** sintetizados anteriormente durante el TFG (Anexo 1). Estos compuestos presentan en su estructura varios átomos de hidrógeno con carácter protónico, que son potencialmente reactivos frente a los enlaces Ti-Cl y Si-Cl. La reacción transcurre desprendiendo HCl por lo que es necesaria la presencia de una base en el medio de reacción, capaz de atraparlo y eliminarlo del medio de reacción.

Para determinar la composición y estructura molecular de los complejos sintetizados se recurre a la resonancia magnética nuclear (RMN) de RMN-¹H y RMN-²⁹Si (experimentos bidimensionales HMBC ¹H-²⁹Si). De esta manera, se podrá establecer la conectividad de los ligandos **1** y **2** a titanio.

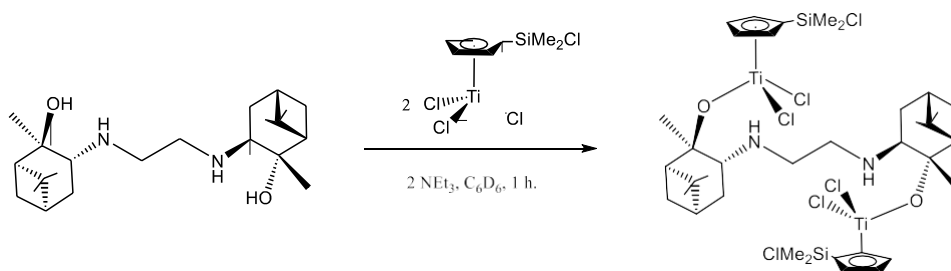
❖ Síntesis y caracterización de los complejos **4** y **5**

El ligando **2** presenta en su estructura cuatro átomos de hidrógeno con carácter protónico: dos de los correspondientes grupos hidroxilo y los otros dos correspondientes a los grupos amina. Estos átomos de hidrógeno no presentan la misma acidez entre ellos, siendo los de los grupos hidroxilo considerablemente más ácidos que los de los grupos amina debido a la mayor electronegatividad del átomo de oxígeno. Por tanto, en función de las condiciones de reacción, se podría conseguir la desprotonación sólo de los grupos hidroxilo o la de ambos grupos.

Generalmente, estas reacciones de protonólisis se llevan a cabo en presencia de NEt_3 como base externa para atrapar el HCl liberado, formando la correspondiente sal de amonio que, al precipitar en el medio de reacción, favorece el curso de éstas.

En primer lugar, se realiza la reacción de **3** frente a **2** en proporción 1:1 y en presencia de cuatro equivalentes de NEt_3 , con la intención de forzar la desprotonación total de los cuatro grupos funcionales del preligando, los grupos hidroxilo y amina, y empleando un disolvente apolar como el C_6D_6 para favorecer la precipitación de la correspondiente sal de amonio. El estudio se realizó a nivel de tubo de RMN debido a las ventajas que ello supone, la posibilidad de seguir el proceso por RMN, ahorro de productos de partida, reducida manipulación, etc.

Una vez transcurrida la reacción, lo primero que se observa por RMN- ^1H es una gran cantidad de NEt_3 y preligando sin reaccionar, lo que indica que no se ha producido la desprotonación total como se pretendía; y sin embargo, se ha consumido todo el complejo **3**, lo que indica que la reacción no transcurre en proporción 1:1. Debido a esto, cuando se ajustan las cantidades a una relación molar 2(**3**):1(**2**) y dos equivalentes de NEt_3 , se aprecia que se han consumidos todos los productos de partida y se ha formado un nuevo compuesto dinuclear que muestra en su estructura tanto el anillo ciclopentadienilo como el ligando pinénico, el complejo **4** (Esquema 5).



Esquema 5. Síntesis del complejo **4**.

El compuesto **4** se caracteriza en base a datos de RMN de protón y ^{29}Si . Los datos espectroscópicos están de acuerdo con la estructura propuesta de especie dinuclear, las integrales de las señales indican la presencia de dos anillos ciclopentadienilo por una única unidad de ligando pinénico, en la que los dos fragmentos metálicos son equivalentes y muestran una simetría local C_s (Figura 13).

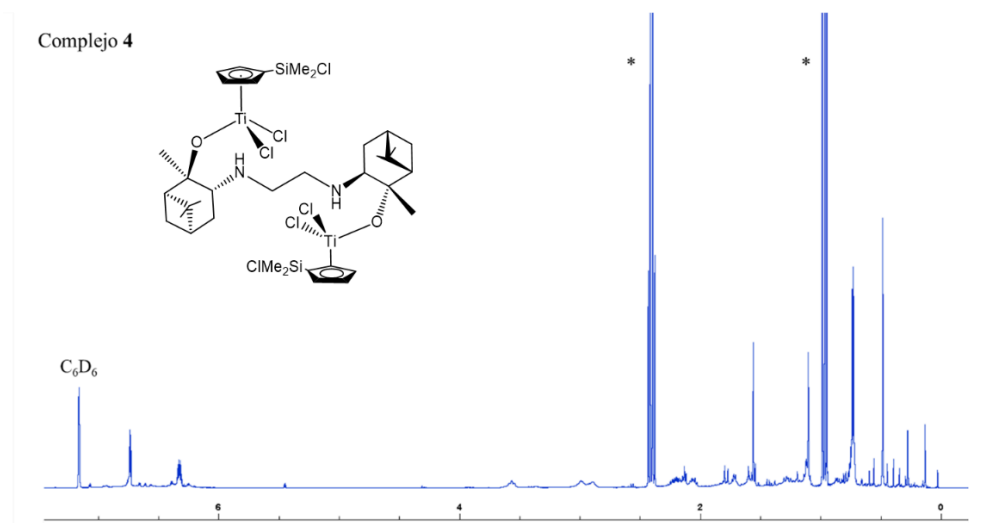


Figura 13. Espectro de RMN- ^1H del complejo 4.

Como cabía esperar, el espectro de RMN- ^1H es complejo, pero solo muestra un único juego de resonancias, entre las que cabe destacar un sistema de espín AA'BB' para los protones del anillo y una única señal para los protones de los grupos metilo del grupo SiMe_2Cl , confirmando la simetría C_s entorno a los átomos de titanio.

Debido a la complejidad del espectro, no es fácil apreciar el protón amínico, por lo que para confirmar su existencia fue preciso realizar un experimento TOCSY-1D de ^1H . De modo que, cuando se irradia sobre la señal $\text{OC}_7\text{H}_7^3\text{Me}_3$ (3,57 ppm) se puede observar una señal ancha asignable al protón amínico, que se encuentra solapada con la señal de uno de los grupos metilo del ligando pinénico (Figura 14).

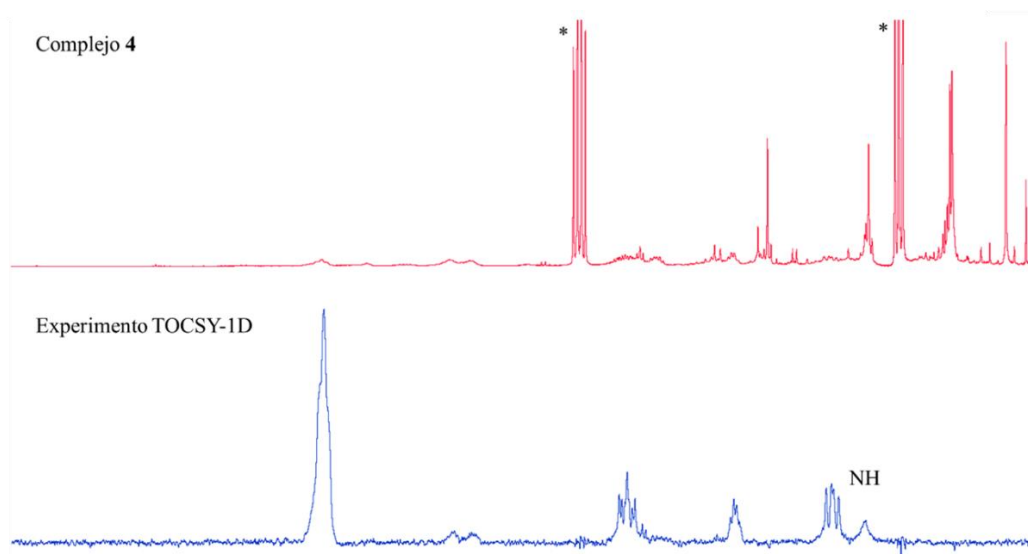


Figura 14. Experimento TOCSY-1D irradiando a 3,57 ppm ($OC\#H\#Me_3$).

El desplazamiento químico del protón del grupo amina es similar al encontrado en el preligando libre por lo que, se propone que éste permanece sin coordinarse al titanio; no obstante, sería necesario realizar el espectro de RMN- ^{15}N para comprobar si presenta alguna interacción con el metal.

Otro dato relevante para establecer la estructura de este complejo lo aporta el desplazamiento químico de silicio, en el espectro HMBC 1H - ^{29}Si , que aparece a 15 ppm, valor prácticamente igual al del complejo de partida **3**, indicando que el enlace Si-Cl del anillo permanece inalterado.

Tratando de entender cómo transcurre la reacción, se llevó a cabo la misma reacción en ausencia de base externa. Atendiendo a la estructura del preligando **2**, que presenta dos grupos funcionales -NH, sería posible que éstos actuaran como base atrapando las moléculas de HCl formado en la reacción. De nuevo, la experiencia se realizó a nivel de tubo RMN en C_6D_6 , y rápidamente se observó la formación de un precipitado que se recoge por filtración. Cuando se registra el espectro de la disolución sobrenadante no se aprecia especie alguna; sin embargo, el espectro de protón del sólido, en $CDCl_3$, donde resulta ser soluble, indica que se trata del compuesto organometálico dinuclear **5**.

El comportamiento espectroscópico de **5** es, en cierto sentido, similar al analizado para **4**, se trata de una especie dinuclear donde ambos fragmentos metálicos son equivalentes; sin embargo, en este caso la simetría en torno a cada átomo de titanio es C_1 ,

como se desprende del sistema de espín ABCD para los protones del anillo y dos señales para los protones de los grupos metilo del grupo SiMe_2Cl . Otras señales a destacar en el espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ son los dos multipletes anchos que aparecen a campo más bajo (9,78 y 10,49 ppm), a desplazamientos típicos para protones de sales amonio, que confirman la formación de los dos grupos amonio secundarios que se postulan para **5** (Figura 15)

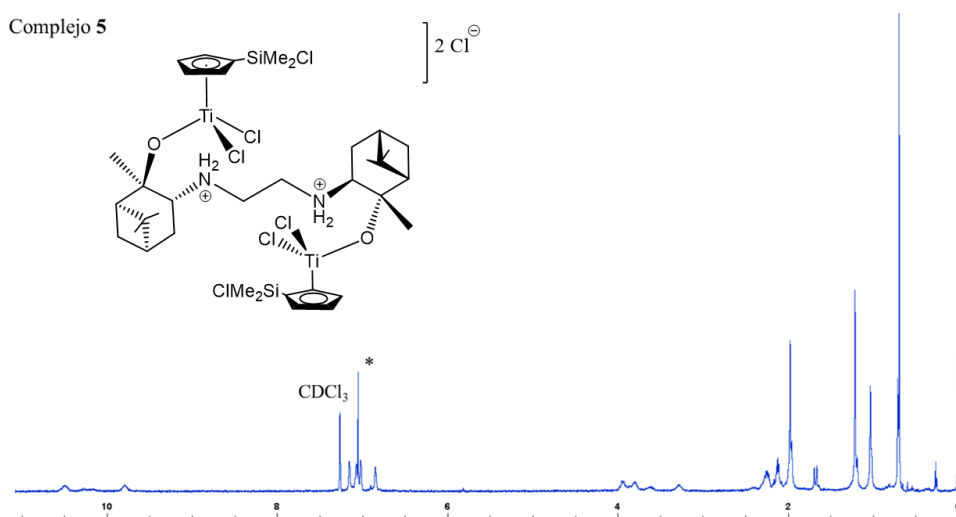


Figura 15. Espectro de $\text{RMN-}^1\text{H}$ del complejo **5**.

De nuevo, el desplazamiento químico de silicio, en el espectro $\text{HMBC } ^1\text{H-}^{29}\text{Si}$, a 15 ppm, confirma que el enlace Si-Cl del anillo permanece inalterado (Figura 16).

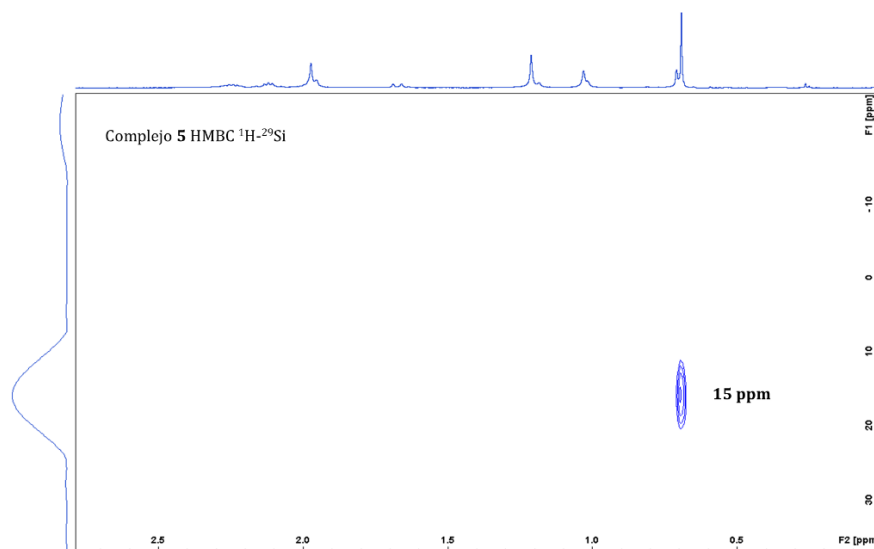


Figura 16. $\text{HMBC } ^1\text{H-}^{29}\text{Si}$ del complejo **5**.

Resultaría interesante estudiar y conocer el desplazamiento químico del átomo de nitrógeno en el complejo **5**, para el que cabría esperar un desplazamiento químico similar al de las sales de amonio. Comparando ambos complejos **4** y **5**, se podrían observar ciertas

diferencias en cuanto al modo de coordinación ya que la ausencia del par de electrones libre de la amina en el complejo **5**, hace inviable una posible coordinación al átomo de titanio, mientras que en el complejo **4** se puede dar.

En vistas a estos resultados, se puede decir que la coordinación del ligando al centro metálico se realiza a través de los grupos alcoxo, actuando en su totalidad como un ligando puente entre los dos centros metálicos, dianiónico y dicoordinado. Este estudio complementa al anterior realizado con el ligando tipo diimina y se puede concluir que tiene lugar la formación del complejo dinuclear y que a pesar de la reducción del doble enlace C=N, no hay cambio respecto a su coordinación.

❖ Reacción entre preligando **1** y precursor metálico **3**

Por su parte, el preligando **1** también presenta cuatro hidrógenos con carácter protónico: el correspondiente al grupo hidroxilo, el de la amina secundaria y los dos del grupo amina terminal. Al igual que para el preligando **2**, estos hidrógenos no presentan la misma acidez entre ellos siendo el del grupo hidroxilo el más ácido, después los del grupo amina terminal y por último el de la amina secundaria (debido al efecto inductivo +I de los sustituyentes alquilo). Para ayudar a la desprotonación, se recurre otra vez a la NEt₃.

En trabajos precedentes, como se ha comentado anteriormente, se observó la formación del complejo **V** de geometría forzada cuando se hacía reaccionar el ligando terpénico con el grupo imina **I** y el precursor metálico **3** en proporción 1(**I**):1(**3**) en presencia de tres equivalentes de NEt₃. Por lo tanto, se propone trabajar con las mismas condiciones de reacción para inducir la formación de un nuevo complejo de geometría forzada a partir del ligando **1**.

La experiencia se realizó a nivel de tubo de RMN y en C₆D₆ como disolvente y se registró su espectro de RMN-¹H y HMBC ¹H-²⁹Si. A través del espectro de RMN-¹H se puede apreciar que esta reacción no conduce a la formación de un único complejo, sino que se observan múltiples señales de difícil asignación y, en consecuencia, resulta complicado determinar la composición y estructura molecular de la especie o especies formadas en este experimento.

Sin embargo, en el espectro de ²⁹Si se puede observar con claridad dos señales a 15.0 y a -15.0 ppm. La señal correspondiente a 15.0 ppm es característica del enlace Si-Cl mientras que la señal a -15.0 ppm es característica de los complejos de geometría

forzada. Estos resultados están en consonancia con el espectro de ^1H , en donde se observaba una mezcla de productos.

Para descartar la posibilidad de que se estuviera formando una especie dinuclear asimétrica, en la que el ligando actuase como puente coordinándose a un centro metálico únicamente por el átomo de oxígeno, respetando así el enlace Si-Cl del anillo de Cp, y por el otro extremo formando un complejo de geometría forzada, se propone la reacción con dos equivalentes de precursor metálico. El espectro de ^1H de la mezcla de reacción, al igual que en el caso anterior, no es concluyente, pero el espectro de ^{29}Si muestra las mismas señales que en el caso anterior junto a una señal mayoritaria a 15.0 ppm correspondiente al exceso de precursor metálico, lo que descarta la posibilidad de que se tratase de un compuesto dinuclear asimétrico.

Con estos resultados, se propone que la reacción conduce a una mezcla de productos en donde uno de ellos podría ser el complejo de geometría forzada. En este caso, y de manera análoga a lo que se esperaba, el ligando **1** actúa como un ligando *ansa*-ciclopentadienilo tetracoordinado, trianiónico en su conjunto, y que completa la coordinación al centro metálico a través del átomo de nitrógeno imínico. De todas maneras, sería necesario la realización de más experimentos para determinar la conectividad del ligando al centro metálico.

7. Conclusiones y perspectivas de futuro

En el presente trabajo se presenta una revisión sobre las distintas estrategias para la obtención de sulfóxidos quirales, ampliamente utilizados en la Química Orgánica como auxiliares quirales y también con relevancia en la industria farmacéutica por la actividad farmacológica que presentan algunas de estas moléculas. En concreto se ha profundizado en la obtención de sulfóxidos a través de la síntesis asimétrica catalizada por complejos de metales de transición siendo los complejos de titanio los más empleados para este fin tanto a nivel de investigación como a escala industrial. Un ejemplo de ello es el procedimiento de Kagan utilizado para la síntesis del esomeprazol o del armodafinilo.

Para inducir la quiralidad de estos complejos metálicos se han recurrido a ligandos quirales diferentes desde tartrato de dietilo como en el procedimiento de Kagan o Modena, hasta bases de Schiff pasando por dioles o ligandos SALEN o sus derivados SALAN, todos ellos con resultados satisfactorios. Por último, se ha descrito otro procedimiento, base de la parte experimental de este TFM, empleando derivados del α - pineno, como reactivos que encajan en el concepto de *chiral pool*, con resultados prometedores.

Siguiendo esta línea, en la parte experimental del presente Trabajo de Final de Máster, acorde con los objetivos planteados inicialmente, se han sintetizado dos nuevos complejos metálicos de titanio que presentan en su estructura un fragmento terpénico y un anillo de ciclopentadienilo. A falta de más datos concluyentes, se han registrado sus espectros de resonancia magnética nuclear tanto en ^1H como ^{29}Si y se ha podido proponer las posibles geometrías y estudiar el modo de coordinación de los ligandos al centro metálico. Sin embargo, debido a la falta de tiempo, no ha sido posible completar su estudio estructural ni estudiar su actividad catalítica en procesos de sulfoxidación.

Como perspectivas de futuro, se plantea en primer lugar la optimización de los métodos de síntesis de los complejos para conseguir síntesis a nivel preparativo. En segundo lugar, completar la caracterización de los nuevos complejos con experimentos de RMN de ^{13}C ó ^{15}N , lo que sin duda pueden aportar datos estructurales muy relevantes, y también recurriendo a otras técnicas de caracterización. Por último, estudiar el potencial catalítico de los complejos de titanio sintetizados en este TFM en procesos de sulfoxidación.

8. Anexo

La transformación del α -pineno (Figura 17) en los preligandos **1** y **2** consta de tres etapas: una reacción de oxidación, una reacción de condensación y una reacción de reducción. El empleo de α -pineno se debe principalmente: a la presencia en su estructura de un doble enlace que permite la funcionalización de la molécula; a la disponibilidad en la naturaleza en forma enantioméricamente pura; y a que es un reactivo de la *chiral pool*, que experimenta reacciones diastereoselectivas, por lo que durante durante las distintas reacciones se va a poder controlar la estereoquímica de los productos consiguiendo una síntesis diastereoselectiva.

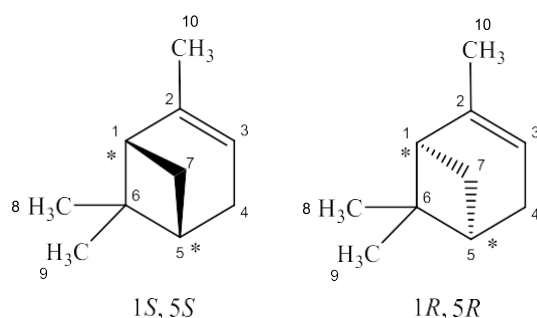
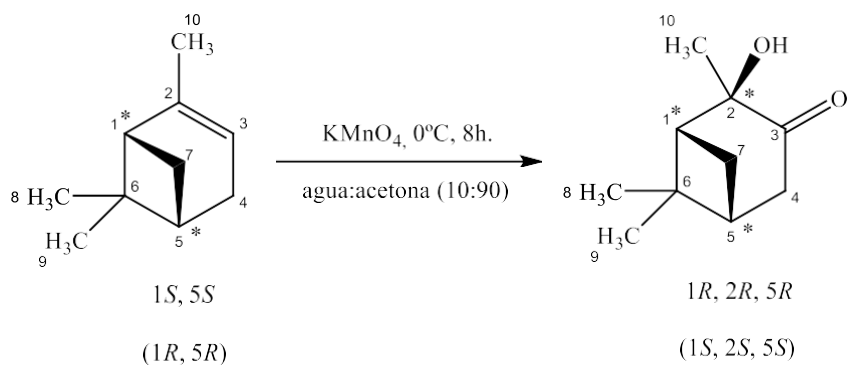


Figura 17. Estructura de α -pineno.

❖ Reacción de oxidación

La primera etapa de la síntesis corresponde a una reacción de oxidación del doble enlace con KMnO_4 para formar un grupo cetol. Esta reacción se lleva a cabo a temperatura de $0\text{ }^\circ\text{C}$, adicionando el KMnO_4 directamente y en pequeñas fracciones durante 8 horas, aspecto éste importante. La reacción transcurre siempre con el ataque del oxidante al doble enlace por la cara opuesta a la del puente de dimetilo del pineno, es decir, la cara estéricamente menos congestionada, generando un nuevo centro estereogénico en la estructura (C^2). Debido a la introducción del grupo hidroxilo, se produce un cambio en la nomenclatura *R/S* de Cahn, Ingold y Prelog (Esquema 6).⁶¹

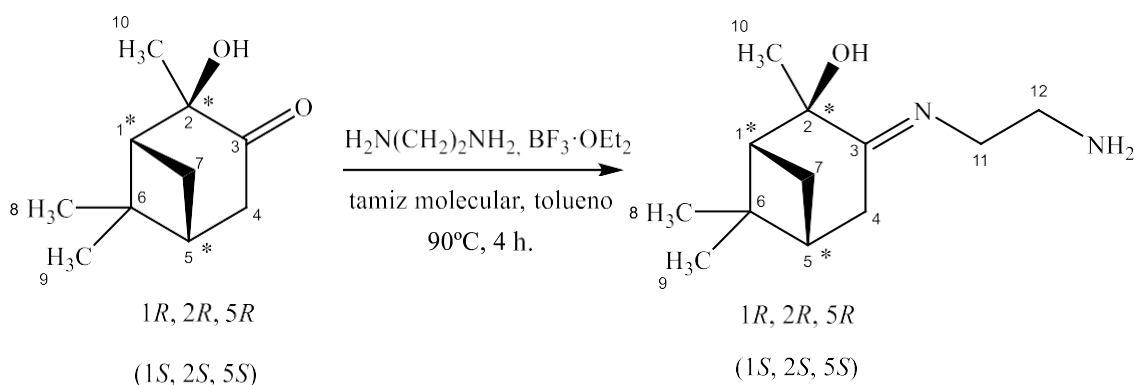
⁶¹ Carlson R. G.; Pierce J. K., *J. Org. Chem.*, **1971**, 36, 16, 2319.



Esquema 6. Reacción de oxidación.

❖ Reacción de condensación

Una vez sintetizado el derivado cetol, la segunda reacción consiste en una reacción típica de condensación entre un derivado carbonílico y una amina primaria. En este caso, la amina empleada es la etilendiamina, con dos grupos amina, por lo que puede tener lugar la condensación por un extremo o por los dos. Con una estequiometría de reacción 1(cetol):10(etilendiamina), se favorece la condensación por un único extremo, obteniendo el derivado monocondensado (I), mientras que para conseguir el derivado dicondensado (II) la reacción se lleva a cabo en proporción 2(cetol):1(etilendiamina). Para que la reacción transcurra adecuadamente es necesario emplear $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ como catalizador, para aumentar la electrofilia del átomo de carbono del carbonilo. También, para favorecer el curso de la reacción se emplea tamiz molecular para atrapar las moléculas de agua generadas en la condensación (Esquema 7).⁶²

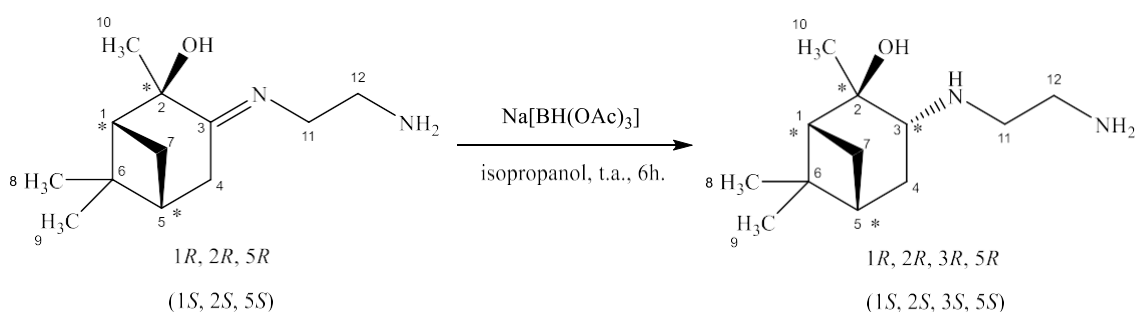


Esquema 7. Reacción de condensación.

⁶² Dvornikova I. A.; Buravlev E. V.; Frolova L. L.; Nelyubina Y. V.; Chukicheva I. Y.; Kuchin A. V., *Russ. J. Org. Chem.*, **2011**, 47, 8, 1130.

❖ Reacción de reducción

La última etapa de la síntesis de los preligandos **1** y **2** es la reducción del doble enlace imínico empleando como agente reductor $\text{Na}[\text{BH}(\text{OAc})_3]$. En este último paso, se genera otro nuevo centro estereogénico (C^3) y según la bibliografía, en función del agente reductor empleado se obtendrá un diastereoisómero u otro. Al emplear $\text{Na}[\text{BH}(\text{OAc})_3]$, se obtiene el producto *trans*, en donde el grupo amina generado y el grupo hidroxilo se sitúan en caras opuestas, mientras que empleando LiAlH_4 se obtendría el producto *cis*, encontrándose ambos grupos en la misma cara. El distinto comportamiento de estos reductores se atribuye a su diferente reactividad y tamaño lo que condiciona la dirección de aproximación al doble enlace imínico (Esquema 8).⁶³



Esquema 8. Reacción de reducción.

⁶³ Dvornikova I. A.; Buravlev E. V.; Suponilskii K. Y.; Chukicheva I. Y.; Kuchin A. V., *Russ. J. Org. Chem.*, **2015**, 51, 4, 480.

