Universidad Rey Juan Carlos

Escuela Superior de Ciencias Experimentales y Tecnología

INGENIERO QUÍMICO
Curso académico 2008/09
Trabajo de Fin de Carrera

SÍNTESIS DE ALCÓXIDOS DE TITANIO CON LIGANDOS ALQUIL-LACTATO Y SU APLICACIÓN EN PROCESOS DE EPOXIDACIÓN ASIMÉTRICA

Autor: Patricia González Carrasco
Directores: Isabel del Hierro Morales, Yolanda Pérez Cortés

La Dra. Isabel del Hierro, Profesora Titular de Química Inorgánica y la Dra. Yolanda Pérez, Profesora Contratado Doctor, del departamento de Química Inorgánica y Analítica de la Universidad Rey Juan Carlos

Certifican que el presente trabajo titulado: "**SÍNTESIS DE ALCÓXIDOS DE TITANIO CON LIGANDOS ALQUIL-LACTATO Y SU APLICACIÓN EN PROCESOS DE EPOXIDACIÓN ASIMÉTRICA"** constituye la memoria que bajo su dirección, presenta Dª Patricia González Carrasco con una duración y extensión que consideran satisface los requisitos necesarios para la presentación como Proyecto de Fin de Carrera

Firman el presente informe en Móstoles a 3 de septiembre de 2009

Fdo: Dra. Isabel del Hierro

Dra. Yolanda Pérez

El presente proyecto no hubiera podido ser llevado a cabo sin la ayuda y apoyo de una serie de personas que han estado a mi lado en todo momento; tanto a lo largo de su realización como a lo largo de la carrera… y fuera de ella.

En primer lugar e inevitablemente, agradezco a mis padres y hermano por su apoyo incondicional, su amor y comprensión. Por esos momentos tan difíciles que han empañado mi período en la universidad y en los que siempre han estado detrás de mí sosteniéndome y no dejando que caiga… y recogiéndome cuando lo he hecho. Y por la confianza que han depositado en mí en todo momento, especialmente mi padre.

A Gema y Antonio, por ser amigos dentro y fuera de la universidad, y por habérmelo demostrado con creces en esos momentos tan duros que me ha tocado vivir.

A mis tutoras Isabel y Yoli, las agradezco su ayuda y atención en la realización del proyecto en la misma medida en la que ellas han colaborado para que éste salga adelante

Y a aquellos otros amigos que desde fuera han seguido y siguen mis pasos, y con los que he disfrutado lo bueno y lo malo.

Muchas gracias a todos.

Dedicado a mis abuelos,
porque sin saber mucho, me han enseñado más.

Indice

1. Resumen ***1***

2. Introducción y antecedentes bibliográficos …… ***2***

2.1 Derivados alcóxido metálicos …… ***2***

2.1.1. Métodos de síntesis de alcóxidos metálicos …… ***2***

2.1.2 Principales usos de los alcóxidos metálicos …… ***4***

2.1.3 Alcóxidos de titanio …… ***5***

2.2. Epoxidación asimétrica …… ***7***

2.2.1. Bases de la epoxidación asimétrica …… ***9***

2.2.2. Otros ejemplos de epoxidación asimétrica …… ***15***

2.3. Lactatos …… ***16***

3. Objetivos …… ***18***

4. Metodología …… ***19***

4.1. Condiciones de trabajo …… ***19***

4.1.1 Atmósfera inerte …… ***19***

4.1.2. reactivos utilizados …… ***19***

4.1.3. Técnicas de caracterización estructural …… ***20***

4.1.4. Técnicas de separación …… ***20***

4.2. Síntesis de alcóxidos de titanio $Ti(O^iPr)_{4-n}(OR)_n$ n=1,2,4 …… ***21***

4.2.1. Experimentos en tubo de RMN …… ***22***

4.3. Proceso de epoxidación asimétrica de alcohol cinámico …… ***23***

4.3.1. Procedimiento general …… ***23***

4.3.2. Cálculo del exceso enantiomérico y del rendimiento mediante HPLC …… ***24***

5. Discusión de resultados …… ***25***

5.1. Síntesis de alcóxidos de titanio $[Ti(O^iPr)_{4-n}(OR)_n]$ …… ***25***

5.1.1. Esquema de reacción …… ***25***

5.2. Caracterización estructural …… ***26***

5.3. Epoxidación asimétrica del alcohol cinámico …… ***40***

6. Conclusiones …… ***46***

7. Bibliografía …… ***47***

1. Resumen

La quiralidad de determinadas moléculas despierta un gran interés debido a sus propiedades y aplicaciones en la síntesis de enantiómeros de un determinado compuesto cuando se pretenden obtener con un elevado grado de pureza. En este proyecto se centra en la síntesis selectiva de enantiómeros mediante procesos de catálisis asimétrica, siendo ésta una de las vías más utilizadas para tal fin.

En la primera parte del proyecto se ha llevado a cabo la síntesis de una familia de derivados alcóxido de titanio y la caracterización de los mismos mediante el uso de técnicas espectroscópicas habituales. Para ello se ha utilizando como producto de partida $Ti(O^iPr)_4$ y distintos lactatos como ligandos quirales: Metil-(L)-3-fenil-lactato (MePhlact), Benzil-(S)-(-)-lactato (Bzlact) y L-Mentil Lactato (Mentlact). Los complejos obtenidos a partir de ellos han sido: $[\{Ti(O^iPr)_3(MePhlact)\}_2]$ **(1)**, $[Ti(O^iPr)_2(MePhlact)_2]$ **(2)**, $[\{Ti(O^iPr)_3(Bzlact)\}_2]$ **(3)**, $[Ti(O^iPr)_2(Bzlact)_2]$ **(4)**, $[\{Ti(O^iPr)_3(Mentlact)\}_2]$ **(5)** y $[Ti(O^iPr)_2(Mentlact)_2]$ **(6).**

Posteriormente, estas especies se han estudiado como potenciales catalizadores en el proceso de epoxidación asimétrica de alcohol cinámico, estudiando la selectividad de los distintos alcóxidos metálicos en el proceso de síntesis de uno de los dos posibles enantiómeros. Para ello se han modificado diferentes variables como son el tipo de catalizador y la relación catalizador/sustrato.

2. Introducción y antecedentes bibliográficos

2.1. Derivados alcóxido metálicos

En 1837 J. Liebig definió los alcóxidos metálicos $M(OR)_n$ como sales de ácidos débiles[1]. Este tipo de compuestos poseen enlaces M-O polares debido a la alta electronegatividad del átomo de oxígeno. La polaridad del enlace M-OR, depende de la electronegatividad del metal y del carácter dador del ligando (R). En aquellos derivados alcóxido en los que el metal es el mismo, el carácter polar del enlace M-O es mayor a medida que aumenta el efecto inductivo del grupo alquilo (R).

Al igual que ocurre en otras familias de compuestos, las propiedades de los alcóxidos metálicos van a depender de la posición del metal en la tabla periódica y de la naturaleza del sustituyente OR. De este modo, los alcóxidos de metales altamente electropositivos (alcalinos y alcalinotérreos) son sólidos de naturaleza iónica, no volátiles, con propiedades básicas y poco solubles en disolventes orgánicos apolares. Sin embargo, los alcóxidos de metales de transición son especies de bajo peso molecular, covalentes, y por tanto, líquidos volátiles. Además, son muy solubles en disolventes apolares debido a la disminución del carácter iónico del enlace M-O.

Los derivados alcóxido son muy reactivos frente a compuestos con cierto carácter ácido, como el agua o alcoholes. Por ello, estos compuestos son inestables en presencia de trazas de agua. En el caso de alcóxidos de metales altamente electropositivos (iónicos) la reacción es reversible, mientras que para los alcóxidos de metales de transición (covalentes) la reacción es irreversible.

$$M(OR)_n + n\ H_2O \rightarrow n\ ROH + M(OH)_n$$
$$M(OR)_n + n\ R'OH \rightarrow M(OR')_n + n\ ROH$$

2.1.1. Métodos de síntesis de alcóxidos metálicos

Las principales vías de síntesis de alcóxidos metálicos que aparecen en bibliografía son[2].

- *Síntesis mediante transferencia del grupo alcohol*

  Los alcóxidos procedentes de alcoholes de alto peso molecular pueden prepararse de forma sencilla mediante una reacción de transferencia del grupo alcohol:

$$M(OR)_n + n\ C_6H_5OH \rightarrow M(OC_6H_5)_n + n\ ROH$$

- *Síntesis mediante reacciones de transesterificación*

  La transesterificación de ésteres con alcóxidos es un método muy empleado:

$$M(OR)_n + n\ R''COOR' \rightarrow M(OR')_n + n\ R''COOR$$

- *Síntesis a partir de metales y alcoholes*

  Esta vía de síntesis está limitada a los metales alcalinos, aluminio y magnesio.

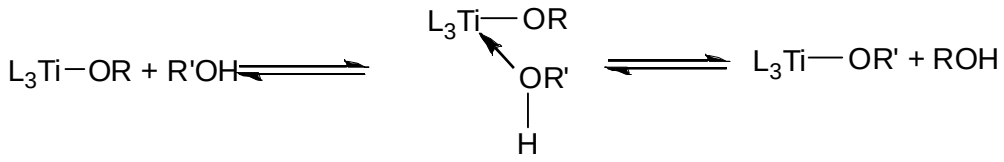
$$M + n\ ROH \rightarrow M(OR)_n + n/2\ H_2$$

- *Síntesis de alcoholes con hidróxidos metálicos*

  La reacción entre un alcohol y el hidróxido metálico es reversible, pero la reacción se puede desplazar hacia la obtención del alcóxido mediante la destilación azeotrópica de la mezcla de reacción con tolueno o con el propio alcohol. Este método es válido sólo para metales altamente electropositivos.

$$ROH + M(OH)_n \rightleftharpoons M(OR)_n + n\ H_2O$$

  La reacción transcurre según el siguiente esquema:



- *Reacción de alcoholes con derivados halogenados*

  Este método es óptimo para la síntesis de derivados alcóxido de elementos poco electropositivos (Ti, Ge y Sb). Al igual que en el método anterior, la reacción de alcoholes con derivados halogenados es reversible.

$$MCl_n + n\ ROH \rightleftharpoons M(OR)_n + n\ HCl$$

$$TiCl_4 + 2\ ROH \rightleftharpoons TiCl_2(OR)_2 + 2\ HCl$$

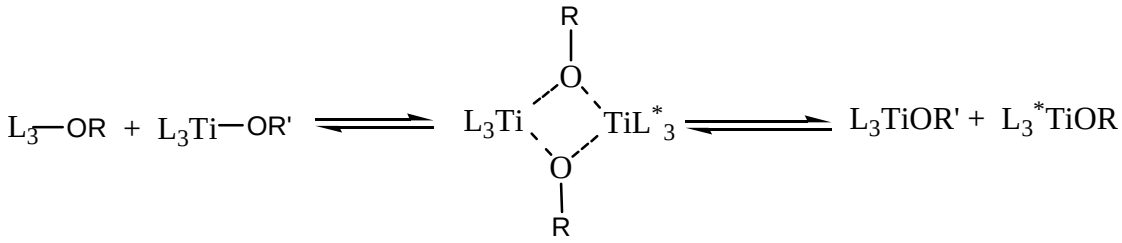
Para desplazar el equilibrio hacia la formación del producto deseado, suelen emplearse bases, como por ejemplo, el amoníaco.

$$TiCl_2(OR)_2 + 2\ ROH + 2\ NH_3 \rightarrow Ti(OR)_4 + 2\ NH_4Cl$$

- *Reacción de co-proporcionación*[3]:

$$TiX_4 + TiL_4 \rightarrow 2\ TiX_2L_2,\ (X=Halógeno)$$

- *Reacciones de intercambio de ligandos*
  Sin necesidad de presencia de alcohol libre:



2.1.2. Principales usos de los alcóxidos metálicos

En general, los alcóxidos metálicos presentan una gran variedad de aplicaciones, siendo las más destacadas las que desarrollan en la industria cosmética, textil, producción de pinturas resistentes a la corrosión y a elevadas temperaturas.

Los alcóxidos de metales alcalinos y también de magnesio, aluminio, titanio, zirconio y antimonio actúan como agentes de condensación, reductores y aditivos. Por otra parte, los catalizadores Ziegler-Natta, muy usados en procesos de polimerización, están basados en la formación de estructuras poliméricas de alcóxidos de magnesio[4].

Los alcóxidos metálicos pueden también combinarse entre sí dando lugar a los denominados multialcóxidos $[M(N_xP_{1-x})O_z]$ que presentan aplicaciones muy específicas, como por ejemplo, los compuestos $[Pb(Zr_xTi_{1-x})O_3]$ utilizados para la formación de películas delgadas ferroeléctricas empleadas en la fabricación de memorias permanentes para ordenadores [5].

2.1.3. Alcóxidos de titanio

Los alcóxidos de titanio componen el grupo más representativo y estudiado de la gran familia que componen los alcóxidos metálicos. Este hecho se debe a su estabilidad, fácil obtención y aplicabilidad en numerosos procesos de síntesis y catálisis orgánica. Se trata de especies ampliamente utilizadas en un gran número de aplicaciones, como por ejemplo: adición enantioselectiva de nucleófilos a grupos carbonilo[6], alquilación enantioselectiva de aldehídos[7], reacciones Diels-Alder enantioselectivas[8], polimerización de olefinas[9], síntesis de alcoholes alílicos quirales[10] y muy ampliamente en procesos de epoxidación asimétrica de alcoholes alílicos, a partir del trabajo desarrollado por Sharpless en 1980[11].

- *Síntesis de $Ti(OR)_4$*

La preparación de $Ti(OEt)_4$ mediante la reacción de $TiCl_4$ con NaOEt fue descrita por Demarcay en 1875, fecha a partir de la cual se incrementa el interés en los alcóxidos de titanio debido al progresivo aumento de sus aplicaciones. En las décadas de 1950 y 1960, Bradley contribuye al desarrollo de la química de los alcóxidos de titanio al preparar y estudiar todas las series homólogas de derivados $Ti(OR)_4$. Gracias a este trabajo se pudo describir la tendencia de las propiedades fisicoquímicas, así como desarrollar estudios termoquímicos y de hidrólisis de los compuestos sintetizados. Posteriormente, destacan Nesmeyanov con sus estudios en la síntesis de alcóxidos $Ti(OR)_4$ y haloalcóxidos de titanio $Ti(OR_n)X_{4-n}$, y Andrianov con la síntesis de derivados silóxidos de titanio $Ti(OSiR_3)_4$ y sus derivados poliméricos. Desde entonces los estudios no han cesado y continua incrementándose el número de publicaciones que versan sobre los $Ti(OR)_4$ y sus derivados, tratando tanto sus propiedades como los métodos de síntesis [12].

Desde la propuesta de Demarcay hasta nuestros días se han desarrollado diversos métodos de síntesis. Estos métodos comprenden la introducción de los reactivos en determinadas condiciones, la separación de los productos, el uso de diferentes disolventes, etc. De entre todos estos nuevos métodos, la técnica propuesta por Andreev y Nikolsky [6] es la que proporciona mejores resultados. Dicho método consiste en adicionar lentamente $TiCl_4$ a una disolución de NaOEt en EtOH a –20 ºC y después calentar a 60-65 ºC durante 3 horas. Estas condiciones excluyen la alcoholisis previa del $TiCl_4$, acompañada de la formación de agua, cloroalcóxidos y oxoalcóxidos poliméricos. Este método se utiliza para la preparación de $Ti(OR)_4$ (siendo R = Me, Pr^i, Bu^n, Bu^t). La desventaja que presenta esta técnica es la necesidad de usar alcóxido de sodio y la disminución que experimenta el rendimiento a medida que aumenta el tamaño del grupo R. En 1940 Nelles patenta el uso de amoníaco y del correspondiente alcohol (ROH) añadido en lugar de NaOR en la metátesis del $TiCl_4$, lo que permite un aumento del rendimiento de la producción de alcóxidos y el empleo de la reacción para todos los grupos R. Este es el

método más empleado hoy en día a nivel industrial y a escala de laboratorio, como subproducto de la reacción se obtiene NH_4Cl, compuesto que puede eliminarse provocando su precipitación con disolventes apolares como el tolueno (recomendación propuesta por Boyd). La mejor solución encontrada consiste en el uso del $TiCl_4 \cdot 8NH_3$ (aducto sólido) y la lenta adición de EtOH sobre el sólido o mediante reflujo utilizando ROH como disolvente (R= But, $C_5H_{11}^t$, C_3H_5).

- *Propiedades de $Ti(OR)_4$*

Los alcóxidos de titanio son líquidos incoloros o ligeramente amarillentos (excepto el terc butóxido que es un sólido cristalino). El punto de ebullición aumenta linealmente con el incremento del peso molecular de los grupos R considerados. La longitud de la cadena afecta a su vez a los calores de formación, que crecen a medida que aumenta el tamaño y las ramificaciones de los grupos alcóxido

$$Ti(OR)_4 <> t\text{-}C_5H_{11} > n\text{-}C_5H_{11} > t\text{-}C_4H_9 > sec\text{-}C_4H_9 > n\text{-}C_4H_9 > iso\text{-}C_3H_7 > n\text{-}C_3H_7 > C_2H_5$$

El incremento de la entropía de vaporización a lo largo de la misma serie de grupos R está relacionado igualmente con el aumento del peso molecular y con la complejidad de la cadena hidrocarbonada, es decir, con el aumento de sus ramificaciones. El momento dipolar de las series $Ti(OR)_4$ es prácticamente el mismo que el valor teórico calculado para un monómero tetraédrico con libre rotación de los grupos OR.

Los derivados de $Ti(OR)_4$ en disoluciones de benceno y con ligandos metóxido, etóxido y n-butóxido, presentan un equilibrio entre especies mono-, di-y trinucleares, favoreciéndose la presencia de especies trinucleares a temperatura ambiente. Cuando aumenta el impedimento estérico en el grupo alcóxido (OR = O^iPr, O^tBu), se favorece la formación de especies monómeras.

El derivado tetraisopropóxido de titanio (IV), $[\{Ti(O^iPr)_4\}_n]$ es uno de los más estudiados dentro de esta familia. Se trata de un compuesto aceitoso cuya estructura molecular, en estado sólido, no ha sido determinada. Presenta un estado de agregación de 1.4 indicando que en disolución existe oligomerización debido a un equilibrio entre las especies monómera y dímera. Su dependencia respecto de la temperatura y del disolvente, junto con un comportamiento dinámico en disolución, hace que sea difícil la predicción de sus características estructurales.

2.2. Epoxidación asimétrica

Algunas moléculas existen en dos formas de orientación espacial opuestas (quiralidad). Una molécula de *derechas* puede resultar beneficiosa como tratamiento médico, mientras que la misma molécula de *izquierdas* puede ser perjudicial. Los científicos Knowles, Noyori y Sharpless (premios Nobel de Química 2001)[17] consiguieron utilizar determinadas moléculas, también quirales, para obtener moléculas producto todas de *izquierdas* o de *derechas*, en vez de una mezcla de los dos tipos, algo muy importante cuando se trata de un proceso industrial de producción de un fármaco.

Los estereoisómeros son compuestos formados por el mismo tipo y número de átomos unidos en la misma secuencia, pero con distinta distribución espacial. Se distinguen dos tipos de estereoisómeros: los isómeros geométricos y los isómeros ópticos. Los isómeros ópticos se caracterizan por ser imágenes especulares no superponibles. Así, una forma y su imagen especular se denominan enantiómeros. La preparación de una sustancia química en una sola forma quiral, o en un enantiómero puro, se conoce como síntesis asimétrica y es, por tanto, una herramienta para obtener compuestos enantioméricamente puros. La separación en un laboratorio o en la industria, de la mezcla de dos enantiómeros (se denomina mezcla racémica a la mezcla equimolar de ambos enantiómeros) es un proceso difícil y caro, siendo sin embargo, la separación de diasteroisómeros el método más utilizado para la obtención de los mismos.

En función de la orientación espacial que presenta un enantiómero, la dirección en la que gira el plano de la luz polarizada cuando incide sobre él es distinta, y se clasifican como dextrógiro él que hace girar el plano hacia la derecha o como levógiro él que lo hace girar hacia la izquierda.

Las moléculas quirales tienen un papel importante en las reacciones enzimáticas biológicas, siendo interesante observar que, a menudo, sólo uno de los dos enantiómeros de un par es biológicamente activo. Como ejemplo las proteínas levógiras y los ácidos nucleicos dextrógiros utilizados por el organismo.

Los campos de aplicación de los derivados enantioméricamente puros son muy diversos pudiéndose destacar los siguientes:

- Industria farmacéutica: antibióticos, antiinflamatorios, medicación cardiovascular, hormonas, tratamientos del sistema nervioso central y oncológicos, antivirales, etc.
- Industria agrícola: producción de pesticidas (basados en feromonas).
- Industria petroquímica: polimerización de olefinas, ciclopropanación, etc.

- Industria alimenticia: producción de colorantes, pigmentos, aromatizantes.
- Nuevas tecnologías: cristales líquidos y materiales para la óptica no lineal.

Debido a que frecuentemente uno de los enantiómeros es menos activo que el otro y, en algunas ocasiones, un enantiómero presenta efectos toxicológicos indeseables, la importancia de la producción selectiva de un único enantiómero, conocida como síntesis asimétrica, ha aumentado en las últimas décadas. Así, en 1992 la FDA (Food and Drug Administration) de los Estados Unidos aprobó que los medicamentos comercializados presentasen únicamente el enantiómero activo con el fin de disminuir y paliar los efectos tóxicos y colaterales que producen en los pacientes la administración del otro enantiómero presente en la mezcla racémica. Gracias a esta medida, implantada posteriormente en otros países, se evita que vuelvan a producirse casos como el ocurrido en los años 60 con el uso de la talidomida (mezcla racémica) en embarazadas, que provocó graves malformaciones en los fetos.

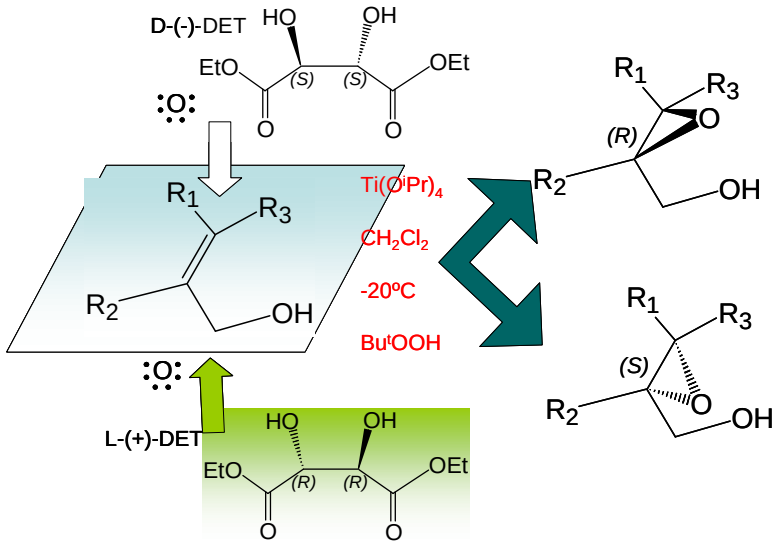
Existen diversos métodos para la obtención de compuestos enantioméricamente puros, pudiendo distinguir entre la síntesis de enantiómeros y la separación de mezclas racémicas bien con fines preparativos o sintéticos bien con fines analíticos. Como procesos de síntesis podemos destacar la biocatálisis[13] y la síntesis asimétrica. Dentro de los métodos de separación con fines analíticos podemos distinguir la cromatografía y la electroforesis quirales y el uso de polímeros impregnados en determinados compuestos capaces de retener selectivamente un enantiómero.

Durante las últimas dos décadas, la síntesis asimétrica ha experimentado una rápida expansión como herramienta en la obtención de compuestos enantioméricamente puros, basándose en el empleo de reactivos sencillos y auxiliares quirales como catalizadores. Así, desde el descubrimiento de la epoxidación asimétrica en 1980 por Katsuki y Sharpless, la epoxidación asimétrica catalítica de alcoholes alílicos se ha revelado como una poderosa estrategia en la síntesis de epóxidos enantioméricamente enriquecidos (exceso enantiomérico superior a un 90 %). Por este descubrimiento Sharpless fue galardonado en 2001, junto a los científicos Knowles y Noyori, con el premio Nobel de Química[14].

2.2.1. Bases de la epoxidación asimétrica

El proceso de epoxidación asimétrica de alcoholes alílicos con isopropóxido de titanio puede resumirse en el esquema 1. Este proceso se basa en el uso de un auxiliar quiral, dialquil tartrato, para formar un complejo titanio-tartrato, que actúa como catalizador, y terc-butilhidroperóxido como agente oxidante. De esta forma, es posible, llevar a cabo la

epoxidación de alcoholes alílicos con un gran rendimiento y con excesos enantioméricos superiores al 90%. En este tipo de procesos el agente auxiliar quiral es el dialquiltartrato, que determina la enantioselectividad del proceso al seleccionar la cara enantiotópica de la olefina en la que se va a producir de forma preferente la adición del reactivo oxidante. Si el alcohol alílico se describe con el grupo hidroxilo orientado hacia abajo y a la derecha (Esquema 3), la trasferencia de oxígeno y, por tanto, la formación del epóxido ocurre por la cara inferior cuando se utiliza (R,R)-(+)-dialquiltartrato y por la cara superior cuando el agente quiral utilizado es (S,S)-(-)-dialquiltartrato. No existen excepciones a este comportamiento cuando el alcohol es aquiral.



Esquema 1: Enantioselectividad en el proceso de epoxidación de alcoholes alílicos proquirales con titanio/tartrato/TBHP

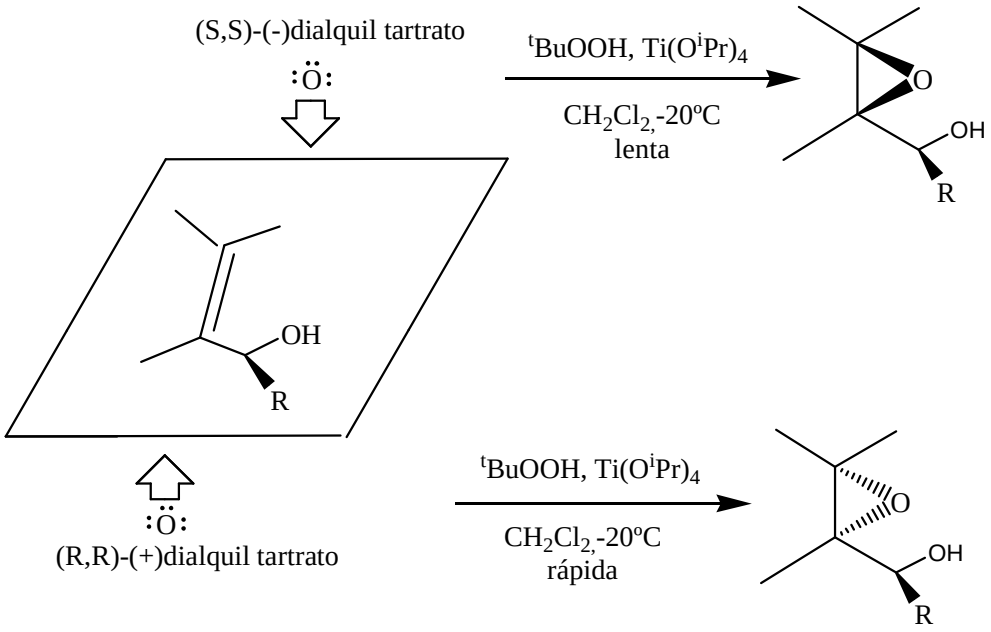
R_1	R_2	R_3	ee(%)
H	Et	Me	>95
$C_{10}H_{21}$	H	H	>98
H	Ph	Ph	99
H	H	ciclohexil	95

Conversión entre 50-90%; temperatura de reacción –20ºC.

Tabla 1: Epoxidación de algunos alcoholes alílicos empleando como catalizador $Ti(O^iPr)_4$/dietiltartrato.

Una variante estructural del alcohol alílico se encuentra cuando un sustituyente se sitúa en el carbono C(1), como muestra el esquema 2. Dichos alcoholes alílicos son racematos, en los que un enantiómero puede tener el grupo R orientado en la dirección del oxígeno transferido, mientras que el otro enantiómero puede tener el grupo R orientado de forma opuesta a la dirección del oxígeno. Los principios de la enantioselectividad de la epoxidación asimétrica se

encuentran en la capacidad de epoxidación del sustrato, pero ahora el oxígeno es transferido en cantidades diferentes respecto de ambos enantiómeros según la orientación del grupo R.



Esquema 2: Enantioselectividad en la epoxidación del C-1 sustituido en alcoholes alílicos

Los resultados experimentales han demostrado que la diferencia entre ambas cantidades es de suficiente magnitud como para que uno de los enantiómeros del alcohol alílico permanezca largo tiempo sin oxidarse, mientras que el otro experimenta una epoxidación completa. La experimentación muestra a su vez que la reacción de epoxidación más lenta corresponde al enantiómero que tiene el grupo R orientado en la dirección del oxígeno transferido. Para el ejemplo del, el complejo titanio/(S,S)-(-)-dietiltartrato transferirá el oxígeno a la cara superior del sustrato de forma preferente a la inferior, de acuerdo al esquema 1, y esa transferencia será más rápida cuando el grupo R esté orientado hacia la cara inferior de la molécula. Con el complejo titanio/(R,R)-(-)-dietiltartrato los resultados que se obtienen son los opuestos.

La reacción catalizada por titanio es sensible a la quiralidad preexistente en el sustrato, de forma que la epoxidación de alcoholes alílicos racémicos secundarios con una combinación dada de isopropóxido de titanio-tartrato, procede rápidamente sólo con uno de los enantiómeros de la mezcla mientras que el otro lo hace tan lentamente que se puede recuperar inalterado. Esto, que en definitiva es un método de resolución cinética se ha aplicado para el enriquecimiento de diferentes materiales de partida racémicos, en un enantiómero prácticamente puro ya que el otro, 100 veces más reactivo, ha evolucionado hasta el epóxido.

Hasta el momento y desde 1980, año en que fue descrito, se puede decir que no ha habido método que supere le eficacia en inducción asimétrica por el catalizador que el de epoxidación de alcoholes alílicos de Katsuki y Sharpless[15]. La reacción se realiza normalmente a bajas temperaturas (entre 0 y -30 °C), usando como dador de oxígeno terc-butilhidroperóxido y un sistema catalítico compuesto por una mezcla 1:1 de isopropóxido de titanio y un componente quiral que suele ser uno de los dos enantiómeros "R,R" o "S,S" del tartrato de dietilo.

La estereoselectividad del proceso está controlada por la conformación del dialquiltartrato y una eficiente interacción (factores electrónicos y estéricos) entre éste y el alcohol alílico. Los más ampliamente utilizados son: DMT (dimetil tartrato), DIPT (diisopropiltartrato) y, sobre todo, DET (dietiltartrato).

La alta enantioselectividad del proceso parece deberse a la formación de un dímero, el complejo isopropóxido de titanio-tartrato (Figura 1), que bajo las condiciones de reacción sufre un rápido intercambio de los grupos isopropóxido por el oxidante *tert*-butilhidroperóxido y el alcohol alílico. La naturaleza exacta del sistema sustrato-complejo catalítico no se conoce. Sharpless y Lippard[16] obtuvieron la estructura cristalina, mediante difracción de rayos X, de un complejo similar conteniendo el ligando (R,R)-N,N'-dibenciltartramido, comprobando que se trataba de un dímero. Dicha estructura dímera se puede proponer para el complejo titanio-tartrato (Figura 1).

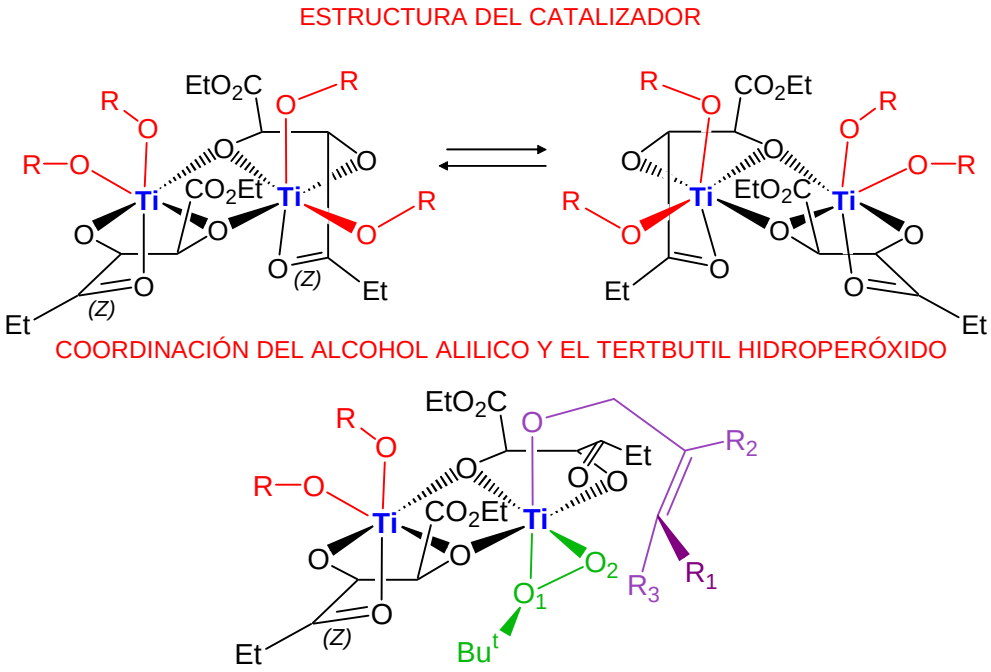


Figura 1: Complejo isopropóxido de titanio-tartrato

Se considera que mantiene su estructura dímera también en disolución. Sharpless propone un complejo intermedio, del hidroperóxido coordinado a un átomo de titanio en forma dihapta, η^{2}-OO, lo que originará el desplazamiento de una molécula de ^{i}PrOH. Sobre el átomo de Titanio, tendrá lugar la coordinación de la olefina por el doble enlace y el grupo OH adicional, con el desplazamiento de otra molécula de ^{i}PrOH, de la cara enantiotópica determinada de la olefina. La coordinación del oxígeno distal *O2* del terc-butilhidroperóxido, activa el enlace de la especie peróxo y facilita el ataque nucleófilo del mismo al doble enlace coordinado, teniendo lugar la epoxidación estereoselectiva, generando el epóxido correspondiente.

El sustrato coordinado a uno de los centros de titanio, adquiere una conformación de ángulo diedro O-C-C=C de 30º, con lo que el enlace alcanzará una orientación adecuada en el espacio, para que tenga lugar la transferencia de oxígeno desde el agente oxidante coordinado al mismo centro de titanio (Figura 2).

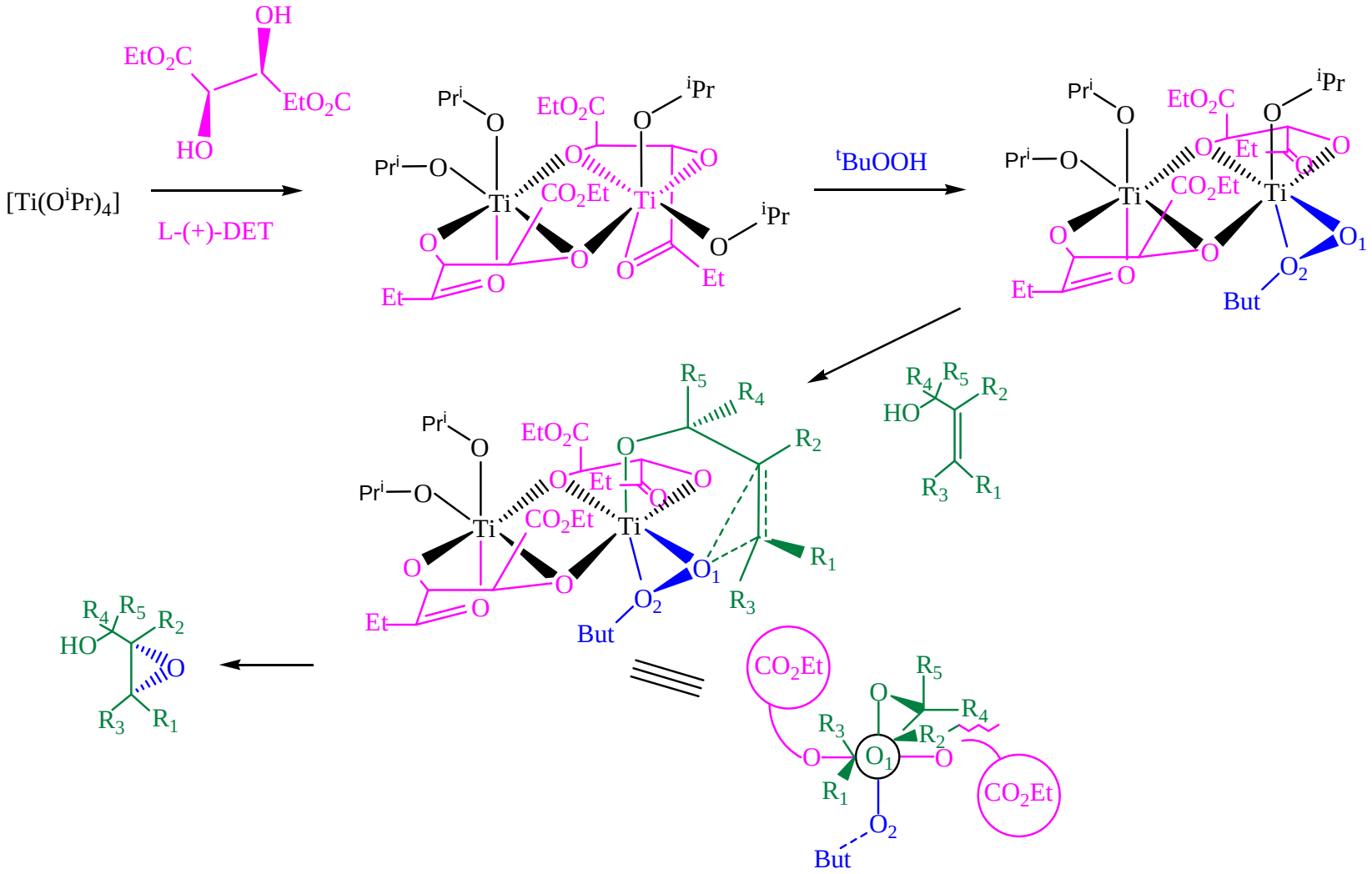


Figura 2: Mecanismo propuesto por Sharpless

El primer sistema de epoxidación publicado utilizando este sistema titanio-tartrato, se realizó en condiciones estequiométricas, debido a la alta sensibilidad que esa especie catalítica presenta frente al agua. De esta forma el primer proceso catalítico de epoxidación asimétrica, basado es este sistema se llevó a cabo en presencia de un tamiz molecular, debido a su capacidad de eliminación de humedad del medio. Las principales características del proceso son:

- Se pueden utilizar grandes cantidades de sustrato.
- Si es necesario se pueden transformar los productos obtenidos *in situ*.
- Las cantidades de reactivos y disolventes son pequeñas.

A pesar de estas ventajas se siguen utilizando los procesos estequiométricos en síntesis orgánica, debido a la disponibilidad de los reactivos y a que las reacciones estequiométricas presentan mejor enantioselectividad. Tanto en procesos catalíticos como en estequiométricos, se recomienda el uso de un exceso del 20% de agente auxiliar quiral (dialquiltartrato), frente al tetraisopropóxido de titanio.

Una característica muy importante a tener en cuenta en este tipo de reacciones es la existencia de una serie de inhibidores que perjudican el normal desarrollo de la reacción como son:

- Agua procedente de los reactivos, disolvente o equipo, que podría generar in situ la apertura del epóxido formándose el diol correspondiente.
- Contaminantes no identificados de las disoluciones de ^{t}BuOOH.

La epoxidación asimétrica llevada a cabo por Sharpless posee algunas dificultades, como es el aislamiento y purificación del epoxialcohol generado, pero también cuenta con algunas ventajas como son que el procedimiento es aplicable a una gran variedad de sustratos, el bajo coste de este método y que la reacción posee un alto rendimiento y enantioselectividad[17]

El *terc*-butilhidroperóxido (TBHP) ha sido ampliamente utilizado en la epoxidación catalítica de olefinas tanto lineales como cíclicas. Para alcanzar unos rendimientos elevados es necesario que los reactivos, especialmente el TBHP no posean nada de humedad. Cabe destacar la epoxidación con TBHP a nivel industrial para la síntesis del óxido de propileno.

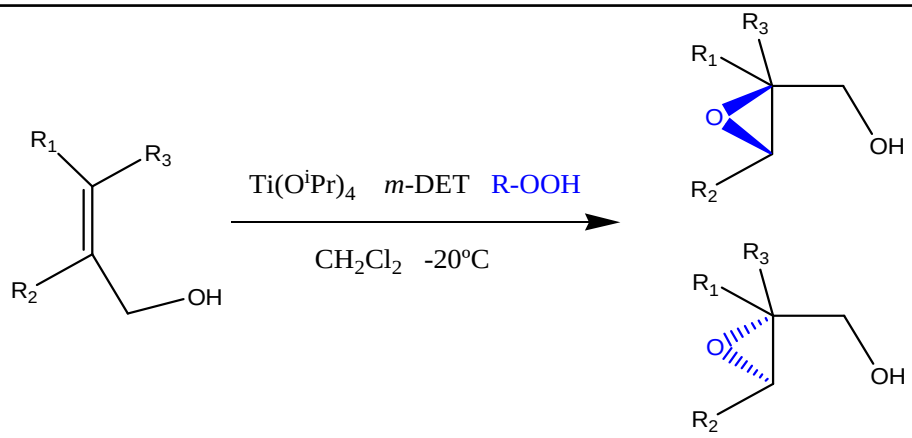
Algunas de las ventajas del TBHP como agente oxidante en la epoxidación son:

- Posee una elevada estabilidad térmica.
- No es corrosivo
- Es un agente de oxidación selectivo.
- Buena solubilidad en disolventes no polares.
- El subproducto *terc*-butanol puede ser fácilmente separado.

2.2.2 Otros ejemplos de epoxidación asimétrica

En 1996, Shy y col[18] llevaron a cabo un sistema catalítico para la epoxidación de trans-olefinas y alcoholes alílicos, mediante el uso de cetona D-fructosa como auxiliar quiral, que puede ser preparado en sus dos formas enantioméricas: D-fructosa y L-fructosa. La síntesis de cetonas quirales a partir de carbohidratos, así como su utilización en la epoxidación asimétrica de olefinas proquirales, fue desarrollada a su vez por otros investigadores como Zhao y col[19], que generaron in situ cetonas ópticamente activas a partir del ácido D-(-)-químico.

Se han desarrollado más recientemente sistemas catalíticos válidos para la epoxidación asimétrica de alcoholes alílicos, en los que se introduce la quiralidad mediante el agente oxidante. Korb y col.[20], parten del proceso de Sharpless, combinando $Ti(O^iPr)_4$ y dioles aquirales (*meso*-DET), utilizando en este caso hidroperóxidos orgánicos enantioméricamente puros y preparados in situ, como el (-)-(S)-1-feniletil. La reacción representativa sería la correspondiente al 3, en este caso se consiguen excesos enantioméricos inferiores a un 20%.

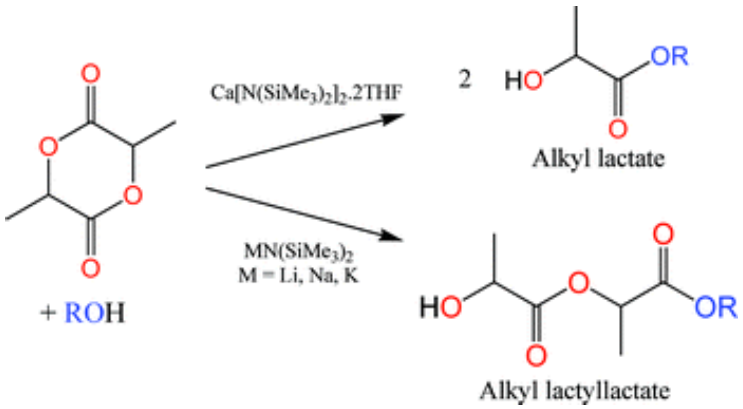


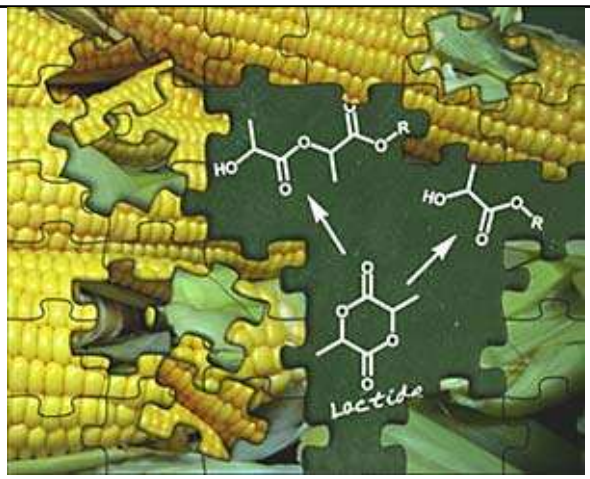
Esquema 3: Epoxidación asimétrica con dioles aquirales e hidroperóxido orgánico enantioméricamente puro.

2.3. Lactatos

Los derivados alquil lactato son compuestos quirales, ampliamente usados en la industria cosmética y en la alimentaria. Los alquil lactatos se utilizan con frecuencia en la industria cosmética para hacer cremas hidratantes y rejuvenecedoras, así mismo pueden ser utilizados en la industria alimentaria como condimentos y conservantes. Son también utilizados como disolventes y agentes de limpieza, remplazando otros más dañinos.

K. Phomphrai y su equipo trabajan con catalizadores de litio, potasio y sodio[21] para la obtención de una gama de alquil lactactos a partir de "lactatos" en cuestión de minutos. Éstos últimos, son derivados del ácido láctico, el cuál se obtiene a partir de la fermentación de carbohidratos como el maíz. Estos trabajos de investigación han revolucionado la obtención de estas materias primas, no solo por estar basada en materias primas renovables, si no debido a la naturaleza respetuosa con el cuidado del medio ambiente de los metales usados como catalizadores.





Actualmente los alquil lactatos se obtienen mediante reacción del ácido láctico con un exceso de alcohol a temperaturas en torno a los 80 ºC o mayores, durante aproximadamente 8 horas. La reacción de Phomphrai catalizadada produce alquil lactatos en cinco minutos a temperaturas significativamente bajas, llegando incluso a poder darse a temperatura ambiente en algunos casos. Otro problema existente con el método actual es la formación de polímeros como productos los cuales hay que eliminar, necesitando por lo tanto mas tiempo y energía. Dependiendo del catalizador metálico empleado, la reacción de Phomphrai puede ser orientada a producir alquil lactatos o alquil lactil-lactatos, con el problema de los productos secundarios eliminado.

En la actualidad, los alquil lactatos están acaparando gran interés en el desarrollo de los llamados ‘disolventes verdes’. Se trata de la búsqueda de nuevas tecnologías para mejorar los aspectos medioambientales asociados al uso de distintos disolventes en la industria y tecnología de hoy en día. Estos aspectos están relacionados con las emisiones de componentes volátiles a la atmósfera, con los métodos de purificación de los productos industriales, la peligrosidad para la salud de las personas que los manipulan, etc.

Uno de los que más se está desarrollando, es el etil lactato. Se le clasifica como un disolvente renovable que no procede de la rama de la petroquímica, lo que supone una ventaja en sí. Se obtiene del procesado del maíz, y tanto él como la mayoría de los ésteres que a partir de él se pueden obtener, presentan unas propiedades idóneas para sustituir o reemplazar a muchos de los disolventes actuales. Es biodegradable, fácil de reciclar, no corrosivo, no cancerígeno, y no destruye la capa de ozono. Además, es muy buen disolvente para gran variedad de procesos químicos. Actualmente se

utiliza en la industria de la pintura y los recubrimientos, pero es una materia prima potencial para otros muchos procesos.

3. Objetivos

Los objetivos perseguidos en este proyecto han sido:

- Sintetizar y caracterizar mediante técnicas espectroscópicas habituales una serie de complejos alcóxido de titanio a partir del $Ti(O^iPr)_4$, utilizando para ello tres ligandos alquil lactato: Metil-(L)-3-fenil-lactato (MePhlact), Benzil-(S)-(-)-lactato (Bzlact) y L-Mentil Lactato (Mentlact) en diferentes proporciones estequiométricas.

- Ensayar los complejos sintetizados: $[\{Ti(O^iPr)_3(MePhlact)\}_2]$ **(1)**, $[Ti(O^iPr)_2(MePhlact)_2]$ **(2),** $[\{Ti(O^iPr)_3(BzlactOH)\}_2]$ **(3)**, $[Ti(O^iPr)_2(BzlactOH)_2]$ **(4)**, $[\{Ti(O^iPr)_3(Mentlact)\}_2]$ **(5)** y $[Ti(O^iPr)_2(Mentlact)_2]$ **(6)** como potenciales catalizadores en la reacción de epoxidación asimétrica de alcohol cinámico, de forma que para cada compuesto se estudiaran distintas relaciones catalizador/sustrato (1/2 y 1/10).

- Comparar los resultados obtenidos, rendimiento y enantioselectividad, con los diferentes compuestos, en función de la estructura molecular del enantiómero alquil lactato utilizado como auxiliar quiral en la reacción de epoxidación.

4. Metodología

4.1. Condiciones de trabajo

4.1.1. Atmósfera inerte

Debido a la alta reactividad de los alcóxidos de titanio IV sintetizados en este trabajo frente a las trazas de agua, todas las reacciones descritas se han realizado bajo atmósfera inerte de nitrógeno utilizando una línea de vacío con llaves de doble paso (nitrógeno/vacío), utilizando técnicas de Schlenk. El nitrógeno empleado ha sido suministrado por Air Liquid. Para la manipulación y caracterización de compuestos sensibles a degradación en presencia de aire, se ha utilizado una caja seca (MBraun MB-OX-SE1) con un contenido de O_2 y H_2O inferior a 1 ppm.

4.1.2. Reactivos utilizados

- El reactivo de partida $Ti(O^iPr)_4$, suministrado por Aldrich, se destila a vacío y se almacena bajo atmósfera de argón debido a su sensibilidad a la humedad.
- Metil-(L)-3-fenil-lactato (MePhlact), suministrado por Aldrich y utilizado sin ningún tratamiento adicional.
- Bencil-(S)-(-)-lactato (Bzlact), suministrado por Aldrich y utilizado sin ningún tratamiento adicional.
- L-Mentil Lactato (Mentlact), suministrado por Aldrich y utilizado sin ningún tratamiento adicional.
- Los disolventes orgánicos empleados, CH_2Cl_2, $CDCl_3$, etc. se purifican y se secan previamente por los métodos habituales, siendo destilados y recogidos bajo atmósfera inerte antes de su utilización.
- *terc*-butil hidroperóxido (TBHP), 6 M (en nonano), suministrado por Aldrich y almacenado en presencia de tamiz molecular.

4.1.3. Técnicas de caracterización estructural

- **Espectroscopía de Resonancia Magnética Nuclear**

Los espectros de RMN en disolución, se han registrado en un espectrofotómetro Varian FT-400. Todos los espectros se han realizado a temperatura ambiente. Los desplazamientos químicos se dan en ppm (δ), tomando como referencia interna las señales residuales de los disolventes deuterados.

- **Espectroscopia Infrarroja y UV-visible.**

Los espectros de infrarrojo se han obtenido en un espectrofotómetro Perkin-Elmer PE 883 (4000-400cm^{-1}) como emulsiones de nujol entre laminas de polietileno o como pastillas de KBr. Los espectros ultravioletas se han registrado en disolución de CH_2Cl_2 utilizando el espectrofotómetro disponible en el laboratorio.

4.1.4. Técnicas de separación

- **Cromatografía Líquida Quiral.**

La determinación del exceso enantiomérico y el rendimiento de las reacciones de epoxidación asimétrica del alcohol cinámico se ha realizado mediante HPLC quiral en un cromatógrafo Varian con una bomba ProStar 210/215 pump, un sistema de inyección manual modelo Rheodyne 7752i, un detector UV-vis 320 ProStar, y una columna quiral Chiralpak AD (amylase tris(3,5-dimethylphenylcarbamate) coated on silicagel, 250 mm × 4.6 mm i.i.; 10μm particle diameter) con una fase móvil compuesta por n-hexano y etanol en una proporción 85/15 (v/v) y un flujo de paso de 1.2 mL/min. Todas las determinaciones se han llevado a cabo a temperatura ambiente.

4.2. Síntesis de alcóxidos de titanio $[Ti(O^iPr)_{4-n}(OR)_n]$ n = 1-6

a) Preparación de $[\{Ti(O^iPr)_3(MePhlact)\}_2]$ (1)

1 g (PM= 180.20 g/mol, 0.0056 moles) del ligando metil-(L)-3-fenil lactato, un sólido blanco cristalino, se mantiene a vacío durante 30 minutos en un schlenk. Seguidamente, se añade CH_2Cl_2 (30 mL) y los moles equivalentes de $Ti(O^iPr)_4$ para llevar a cabo una reacción de estequiometría 1:1 (PM= 284.26 g/mol, ρ= 0.95 g/cm^3, 0.0056 moles, 1.66 mL). La disolución se torna amarillenta y se agita durante 12 horas. Transcurrido ese tiempo se elimina el disolvente a vacío y se obtiene un aceite espectroscópicamente puro del mismo color (R ≈ 100%)

b) Preparación de $[Ti(O^iPr)_2(Metlact)_2]$ (2)

1 g (PM= 180.20 g/mol, 0.0056 moles) del ligando metil-(L)-3-fenil lactato, un sólido blanco cristalino, se mantiene a vacío durante 30 minutos en un schlenk, Seguidamente, se añade el disolvente, CH_2Cl_2 (30 mL) y los moles equivalentes de $Ti(O^iPr)_4$ para llevar a cabo una reacción de estequiometría 1:2 (PM= 284.26 g/mol, ρ= 0.95 g/cm^3, $2.8\cdot10^{-3}$ moles, 0.838 mL). La disolución se torna amarillenta y se agita durante 12 horas. Transcurrido ese tiempo se elimina el disolvente a vacío y se obtiene un aceite espectroscópicamente puro del mismo color (R ≈ 100%)

c) Preparación de $[\{Ti(O^iPr)_3(BzlactOH)\}_2]$ (3)

1 mL (PM= 180.20 g/mol, ρ= 1.12 g/cm^3, $6.21\cdot10^{-3}$ moles) del ligando Benzil-(S)-(-)-lactato, un liquido incoloro, se disuelve en aproximadamente 30 mL de CH_2Cl_2 y a continuación se adicionan 1.86 mL (PM= 284.26 g/mol, ρ= 0.95 g/cm^3, $6.21\cdot10^{-3}$ moles,) de $Ti(O^iPr)_4$ para una estequiometría 1:1. La disolución incolora resultante se agita durante 12 horas. Transcurrido ese tiempo se elimina el disolvente a vacío y se obtiene un aceite espectroscópicamente puro del mismo color (R ≈ 100%)

d) Preparación de $[Ti(O^iPr)_2(BzlactOH)_2]$ (4)

1 mL (PM= 180.20 g/mol, ρ= 1.12 g/cm^3, 6.21·10^{-3} moles) del ligando Benzil-(S)-(-)-lactato, un liquido incoloro, se disuelve en aproximadamente 30 mL de CH_2Cl_2 y a continuación se

adicionan 0.93 mL (PM= 284.26 g/mol, ρ= 0.95 g/cm^3, 3.11·10^{-3} moles,) de Ti(O^iPr)$_4$ para una estequiometría 1:2. La disolución incolora resultante se agita durante 12 horas. Transcurrido ese tiempo se elimina el disolvente a vacío y se obtiene un aceite espectroscópicamente puro del mismo color (R ≈ 100%)

e) Preparación de [{Ti(O^iPr)$_3$(Mentlact)}$_2$] (5)

1 g (PM= 228.33 g/mol, 4.38·10^{-3}moles) del ligando L-Mentil Lactato se mantiene a vacío 30 min en un schlenk. Seguidamente, se añade el disolvente, CH_2Cl_2 (30 mL) y los moles equivalentes de Ti(O^iPr)$_4$ para llevar a cabo una reacción de estequiometría 1:1 (PM= 284.26 g/mol, ρ= 0.95 g/cm^3, 4.38·10^{-3} moles, 1.31 mL). La disolución incolora resultante se agita durante 12 horas. Transcurrido ese tiempo se elimina el disolvente a vacío y resulta un aceite incoloro, espectroscópicamente puro (R ≈ 100%).

f) Preparación de [Ti(O^iPr)$_2$(Mentlact)$_2$] (6)

1 g (PM= 228.33 g/mol, 4.38·10^{-3}moles) del ligando L-Mentil Lactato se mantiene a vacío 30 min en un schlenk. Seguidamente, se añade el disolvente, CH_2Cl_2 (30 mL) y los moles equivalentes de Ti(O^iPr)$_4$ para llevar a cabo una reacción de estequiometría 1:2 (PM= 284.26 g/mol, ρ= 0.95 g/cm^3, 2.19·10^{-3} moles, 0.66mL). La disolución incolora resultante se agita durante 12 horas. Transcurrido ese tiempo se elimina el disolvente a vacío y resulta un aceite incoloro, espectroscópicamente puro (R ≈ 100%).

4.2.1. Experimentos en tubo de RMN

Las mismas reacciones expuestas con anterioridad se han llevado a cabo a baja escala utilizando tubos de RMN con válvulas tipo Young. Las muestras se han preparado utilizando disolventes deuterados anhídros en condiciones de atmosfera inerte. Adicionalmente, utilizando esta metodología experimental, se ha abordado la síntesis de los complejos de estequiometria 1:4.

a) Preparación en tubo de RMN de [Ti(MePhlact)$_4$] (7)

A 0.0829 g (PM= 180.20 g/mol, $4.6 \cdot 10^{-4}$ moles) del ligando metil-L-3-fenil lactato, $CDCl_3$ (1 mL) se adicionan 34.4µL de $Ti(O^iPr)_4$ (PM= 284.26 g/mol, ρ= 0.95 g/cm^3, $1.15 \cdot 10^{-4}$ moles,) en estequiometría 1:4.

b) Preparación de [Ti(Mentlact)$_4$] (8)

0.0857 g (PM= 228.33 g/mol, $3.75 \cdot 10^{-4}$ moles) del ligando Benzil-(S)-(-)-lactato se disuelven en 1 mL de $CDCl_3$ y se adicionan 28.1 µL de $Ti(O^iPr)_4$ (PM= 284.26 g/mol, ρ= 0.95 g/cm^3, $9.38 \cdot 10^{-5}$ moles) en estequiometría 1:4..

4.3. Proceso de epoxidación asimétrica de alcohol cinámico.

4.3.1. Procedimiento general.

Todas las reacciones de epoxidación asimétrica se llevan a cabo en atmósfera inerte. Éstas se realizan en un multi-reactor que permite la realización de varias reacciones simultáneamente. En cada uno de los tubos del reactor se coloca un imán (ya que las reacciones requieren de buena agitación) y temperaturas en torno a –20 ºC se consiguen a través de un baño con EtOH y un criostato. También es necesaria la utilización de tamiz molecular 4 Å, activadas a 150 ºC y a vacío durante 5 h, las cuales consiguen eliminar las posibles trazas de agua existentes. Como agente oxidante se utiliza *terc*-butil hidroperóxido (TBHP). Como sustrato se emplea alcohol cinámico 0.1 M. Por último, como catalizadores de cada una de las reacciones se emplean los alcóxido de titanio preparados *in situ*, mediante el procedimiento descrito anteriormente. En los distintos tubos del multi-reactor, se introducen aproximadamente 2 g de tamiz molecular y a –20 ºC se añaden los compuestos **1-6** disueltos en unos 30 mL de CH_2Cl_2. Se deja con agitación unos minutos, tras los cuales se añade el TBHP mediante una pipeta graduada y se mantiene la mezcla agitando a esa temperatura durante una hora. A continuación se adiciona gota a gota a la mezcla una cantidad apropiada (según la relación catalizador/sustrato) de una disolución de alcohol cinámico en CH_2Cl_2 durante aproximadamente 20 minutos y se observa que la mezcla torna amarilla. Se deja la mezcla agitando a -20 ºC durante unas 12 horas.

Tras el tiempo de reacción, adicionamos a cada tubo de reacción una solución de NaOH al 10 % saturada con NaCl (0.2 mL) y quitamos la mezcla del baño frío. La agitación se mantiene durante 15 minutos y seguidamente se añade $MgSO_4$. Transcurridos otros 15 minutos, se deja decantar la mezcla y se filtra a vacío con una placa filtrante lavando con éter. El disolvente se elimina a vacío en el rotavapor, resultando un aceite de color amarillo.

4.3.2. Cálculo de exceso enantiomérico y rendimiento mediante HPLC.

Tanto el cálculo del exceso enantiomérico como el cálculo del rendimiento se han obtenido mediante cromatografía líquida quiral, utilizando una columna Chiralpak AD, con una fase móvil hexano:etanol (85:15), a un flujo 1.2 mL/min, a temperatura ambiente y con detección UV a una longitud de onda de 254 nm. Para la obtención de los resultados se realizaron las rectas de calibrado a partir de los enantiómeros comerciales. Con los cromatogramas obtenidos para las distintas mezclas de reacción e integrando las áreas de los picos correspondientes a ambos epóxidos (en mV/s), se pueden determinar tanto la concentración molar como los moles de cada uno de ellos (tanto el "SS" como el "RR"). De esta forma se calcula tanto el exceso enantiomérica (*ee)* como el rendimiento de cada una de las reacciones:

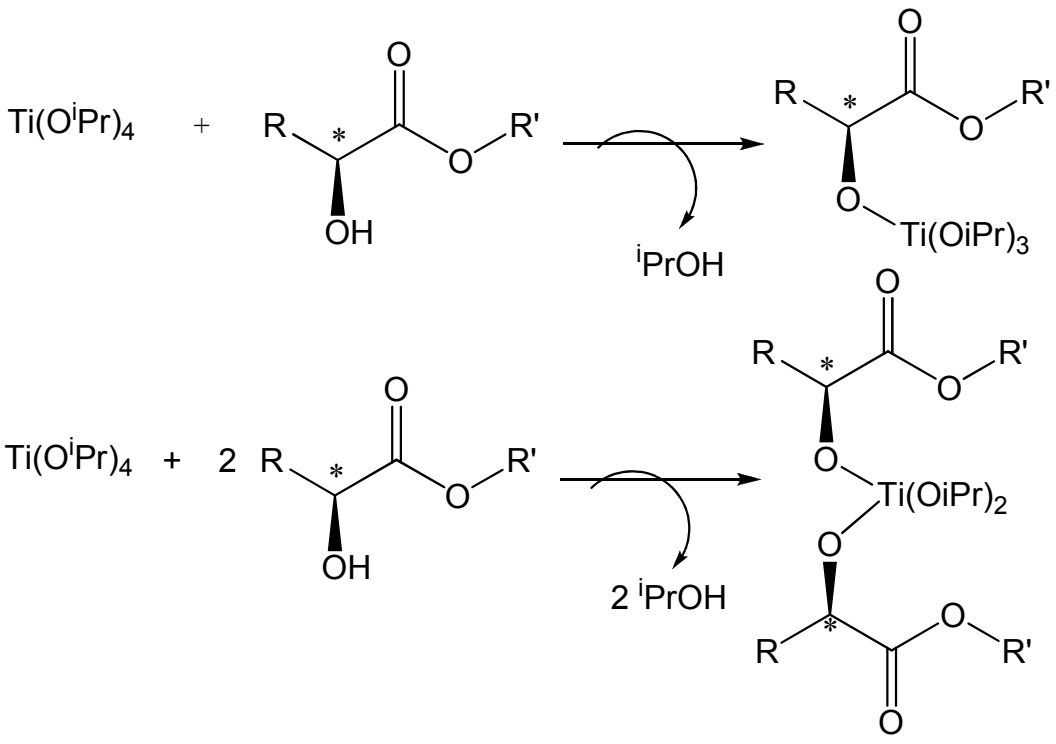
Rendimiento del enantiomero "SS"	**Exceso enantiomérico del "SS"**
$\mathbf{Rto} = \frac{\mathbf{moles\ "SS" - moles\ "RR"}}{\mathbf{moles\ de\ alcohol\ cinámico}}$	$\mathbf{ee} = \frac{[\mathbf{"SS"}] - [\mathbf{"RR"}]}{[\mathbf{"SS"}] + [\mathbf{"RR"}]}$

5. Discusión de resultados

5.1. Síntesis de alcóxidos de titanio $Ti(O^iPr)_{4-n}(OR)_n$

5.1.1. Esquema de reacción

Los complejos $[\{Ti(O^iPr)_3(MePhlact)\}_2]$ **(1)**, $[Ti(O^iPr)_2(MePhlact)_2]$ **(2)**, $[\{Ti(O^iPr)_3(BzlactOH)\}_2]$ **(3)**, $[Ti(O^iPr)_2(BzlactOH)_2]$ **(4)**, $[\{Ti(O^iPr)_3(Mentlact)\}_2]$ **(5)**, y $[Ti(O^iPr)_2(Mentlact)_2]$ **(6)** se preparan mediante una reacción de alcohólisis siguiendo el esquema 4 a partir del derivado $[Ti(O^iPr)_4]$ de titanio, con la cantidad correspondiente de alquil lactato (Ver tabla 2) y utilizando CH_2Cl_2 como disolvente a temperatura ambiente y con tiempos de reacción de 12 horas. El isopropanol que se genera como subproducto en la reacción se elimina a presión reducida. Todos los compuestos obtenidos son aceites, incoloros o amarillos, espectroscópicamente puros y relativamente estables al aire pero muy sensibles a la humedad.



Esquema 4: esquemas de reacción entre el $[Ti(O^iPr)_4]$ y el ligando quiral, siguiendo estequimetrías 1:1 y 1:2

R	R'

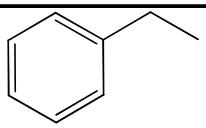
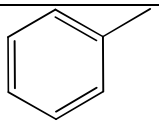
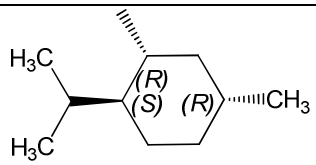
	CH_3-
CH_3-	
CH_3-	

Tabla 2: Posibles grupos sustituyentes de los ligandos quirales

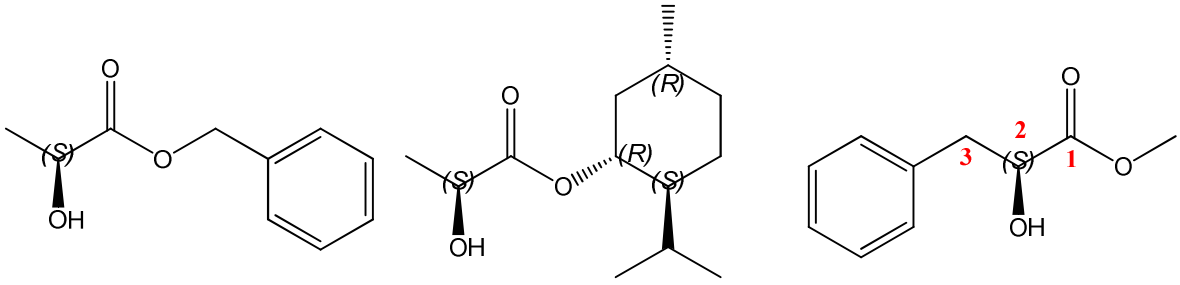
5.2. Caracterización estructural

Los compuestos alcóxido de titanio sintetizados en el presente estudio se han caracterizado mediante técnicas espectroscópicas de resonancia magnética nuclear de protón y carbono, de infrarrojo y UV-visible. Técnicas ampliamente utilizadas en la determinación estructural de compuestos organometálicos y de coordinación.

Los espectros de RMN de ^{1}H y ^{13}C se realizan en cloroformo deuterado a temperatura ambiente, tomando las señales residuales del disolvente como referencia para determinar los desplazamientos químicos de las señales obtenidas en los espectros. Hay que destacar una serie de características comunes observadas en los espectros de los derivados **1-6** sintetizados. En todos los casos se observa la presencia de un único sistema de señales correspondiente a los ligandos alquil lactato utilizados en este estudio, Metil-(L)-3-fenil-lactato (MePhlact), Bencil-(S)-(-)-lactato (Bzlact) y L-Mentil Lactato (Mentlact), lo que indica que se trata de ligandos equivalentes en disolución. Se observa también un desplazamiento de estas señales a campos menores respecto al ligando libre lo que nos indica la coordinación al centro de titanio (ácido de Lewis). Para los compuestos $Ti(O^{i}Pr)_{n-1}(MePhlact)_n$ (n=1 (**1)** y n=2 **(2)**), $Ti(O^{i}Pr)_{n-1}(Bzlact)_n$ ((n=1 (**3)** y n=2 **(4)**) y $Ti(O^{i}Pr)_{n-1}(Mentlact)_n$ ((n=1 (**5)** y n=2 **(6)**) se observa además la aparición de las señales típicas del sistema isopropóxido ($O^{i}Pr$ = $OCH(CH_3)_2$), produciéndose un incremento en el valor de las integrales de estas señales al pasar de los complejos monosustituidos $Ti(O^{i}Pr)_3(OLact)$ a los disustituidos $Ti(O^{i}Pr)_2(OLact)_2$ como consecuencia del cambio de estequiometría producido.

Los ligandos utilizados alquil 2-hidroxi propanoato o alquil lactato presentan dos funciones en la molécula capaces de coordinarse al centro metálico; un grupo alcohol y un

grupo éster. El primero forma un enlace titanio-oxígeno mediante la mencionada reacción de alcohólisis y el segundo es capaz de actuar como dador de electrones a través de los pares de electrones no compartidos presentes en el grupo carbonilo. En todos los casos, el átomo de carbono *C2* es un carbono asimétrico con 4 sustituyentes diferentes y con configuración tipo "S", de modo que la molécula es quiral. En el caso del ligando (1R, 2S, 5R)-(-)-mentil-2-hidroxipropanoato (L-Mentil Lactato) el propio sustituyente mentilo posee así mismo 3 carbonos asimétricos. Como se puede observar en la figura 3 al estudiar la naturaleza de los sustituyentes presentes en los ligandos utilizados en el presente estudio, los ligandos Bencil-(S)-(-)-lactato y L-Mentil Lactato poseen grupos voluminosos bencilo y mentilo, respectivamente, enlazados al átomo de oxígeno del grupo ester. El tercer ligando a estudio, metil-2-hidroxi-3-fenilpropanoato o metil-(L)-3-fenil-lactato presenta el grupo voluminoso fenilo enlazado al átomo de carbono *C3*.



Bencil-2-hidroxipropanoato
Bencil-(S)-(-)-lactato

1R, 2S, 5R- Mentil-2-hidroxipropanoato
L-Mentil Lactato

Metil-2 hidroxi-3-fenilpropanoato
metil-(L)-3-fenil lactato

Figura 3. Ligandos alquil lactato

A partir de los espectros de ^{1}H RMN en $CDCl_3$ obtenidos para los compuestos **1-6** obtenemos información sobre los desplazamientos químicos de los distintos protones, la multiplicidad de las distintas señales (singlete, doblete, etc.) y, por tanto, su acoplamiento a corta distancia con otros protones presentes en la molécula y sobre la relación entre las intensidades de las señales. A modo de ejemplo, se detalla a continuación el espectro de RMN de ^{1}H obtenido para el complejo **2** en comparación con el ligando libre. El ligando metil-(L)-3-fenillactacto muestra de campo bajo a campo alto un multiplete centrado a 7.18 ppm para los protones del anillo aromático,

a 4.20 ppm aparece un multiplete correspondiente al protón enlazado al carbono asimétrico, el grupo metilo enlazado al átomo de oxígeno del grupo éster aparece desapantallado a 3.70 ppm, el grupo metileno del átomo de carbono *C3* aparece como un sistema de spin del tipo AB centrado a

3.00 ppm y finalmente, se observa claramente una señal ensanchanda a 2.80 ppm para el protón del grupo hidroxilo, *OH* (Ver figura 4)

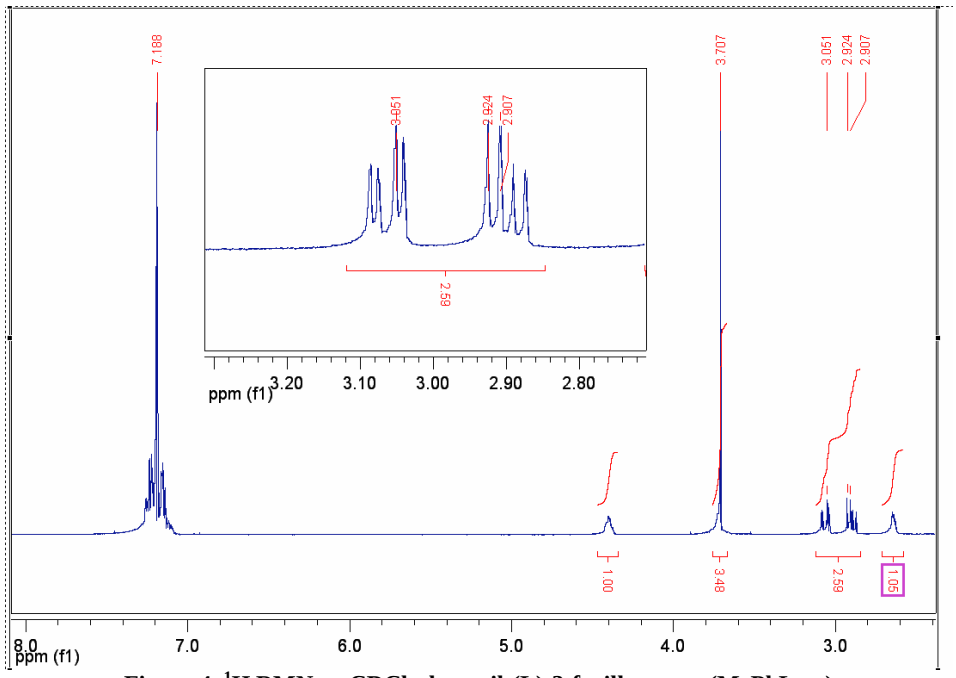


Figura 4. ^{1}H RMN en $CDCl_3$ de metil-(L)-3-fenillactacto, (MePhLact)

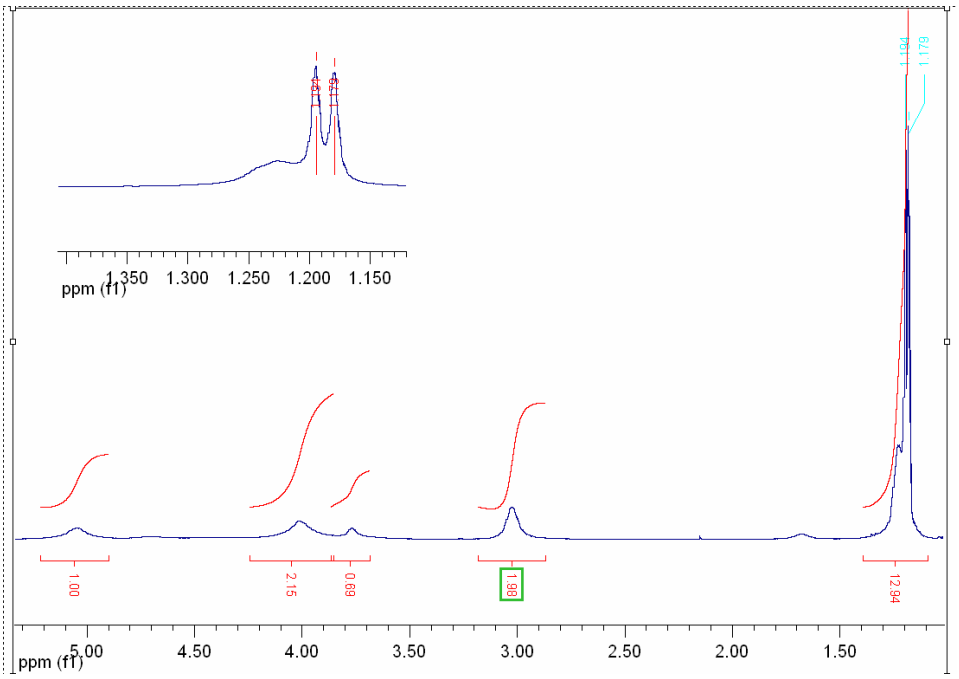


Figura 5. ^{1}H RMN en $CDCl_3$ del derivado $[Ti(O^{i}Pr)_2(OMePhlact)_2]$ (2)

Para el complejo **2** formado tras la reacción con $Ti(O^{i}Pr)_4$ las señales correspondientes a los ligandos *isopropóxido*, aparecen como un doblete a 1,18 ppm, y un septuplete a 4,60 ppm, asignadas a los grupos *metilo* ($OCH(CH_3)_2$ y *metinilo* ($OCH(CH_3)_2$), respectivamente. Una apreciación importante respecto al ligando libre, es la desaparición de la señal del grupo

hidroxilo OH, que aparece en el ligando libre a 2,80 ppm y que no aparece en nuestro compuesto, lo cual nos da información sobre la coordinación del ligando con el titanio. Respecto a las señales del ligando lactato, de campos bajos a campos altos se observa la señal asignada al protón enlazado al átomo de carbono *C2*, directamente enlazado al átomo de oxígeno a 5.00 ppm, desapantallada $\Delta\delta$ = 0.80 ppm respecto al ligando libre, como consecuencia de la coordinación del ligando al centro metálico con propiedades de ácido de Lewis. A 4.00 ppm se observa la señal del grupo metilo enlazado al átomo de oxígeno del grupo éster, finalmente el sistema de spin AB se resuena a 3.00 ppm. Hay que destacar que todas las señales observadas en el espectro aparecen ensanchadas, en algunos casos incluso se confunden con la línea base, lo que es indicativo de la existencia de un comportamiento fluxional de la molécula en disolución.

Para los complejos **1** y **2**, se observan los mismos sistemas de señales para los ligando lactato. En la tabla 3 (pág 35) se muestran los desplazamientos químicos obtenidos en los espectros de resonancia magnética nuclear de protón para los mismos. La única diferencia se observa en cuanto a la intensidad de las señales, y por tanto el número de protones para los que integran, lo que nos indica el número y tipo de ligandos enlazados al centro metálico

Para el estudio de RMN de los complejos $Ti(O^iPr)_{n-1}(BzLact)_n$, n= 1 **(3) y** n= 2 **(4)** siendo BzLact =Bencil-(S)-(-)-Lactato, se utiliza la numeración de los átomos del ligando correspondiente a la figura 6:

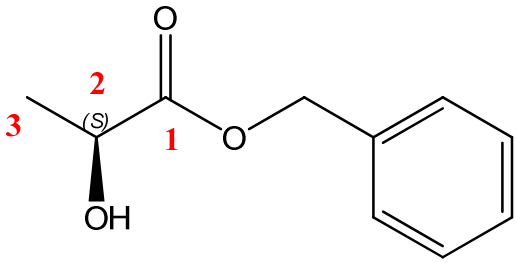


Figura 6. Ligando libre Bencil-(S)-(-)-lactato

Se comenta a continuación en detalle el espectro de ^1H RMN obtenido para el complejo **3**.

Las señales correspondientes a los ligandos *isopropóxido*, aparecen como un doblete a 1,20 ppm, y

una señal muy ancha a 4,70 ppm, asignadas a los grupos *metilo* (OCH(CH_3)$_2$ y metinilo (OCH(CH_3)$_2$), respectivamente. Respecto a las señales del ligando, de campos altos a campos bajos se observan las señales asignadas al grupo metilo en posición 3 como una señal muy ancha en torno a 1.23 ppm y que prácticamente solapa con el doblete asignado a los grupos metilo de los ligandos isopropóxido, en torno a 4.00 ppm aparece una señal asignada al grupo metinilo en posición 2, a 5.00 ppm una señal asignada al grupo metileno del ligando bencilo y finalmente, centrado a 7.10 ppm aparece un multiplete correspondiente al anillo aromático del ligando bencilo.

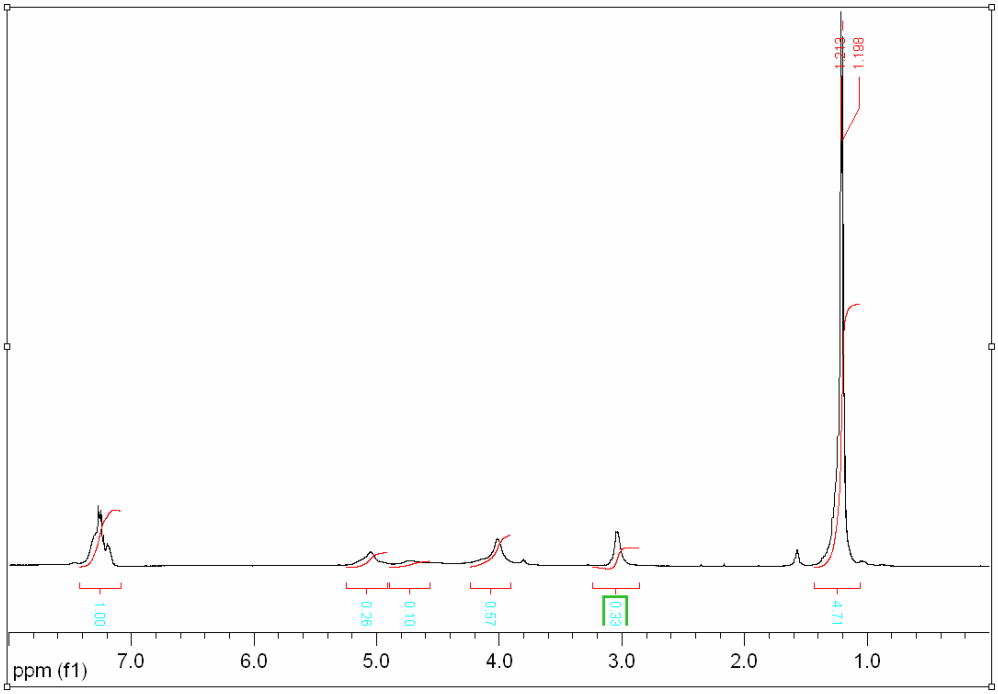


Figura 7. ^{1}H RMN en $CDCl_3$ del derivado [{Ti(O^{i}Pr)$_3$(Bzlact)}$_2$] (3)

Para el estudio de resonancia magnética nuclear de protón de los complejos Ti(O^{i}Pr)$_{n-1}$(Mentlact)$_n$ con n= 1 **(5),** n= 2 **(6)** y n= 4 **(7)** siendo Mentlact = (1R, 2S, 5R)-(-)-mentil-2-hidroxipropanoato, L-Mentil Lactato, se utiliza la numeración de los átomos del ligando correspondiente a la figura 8:

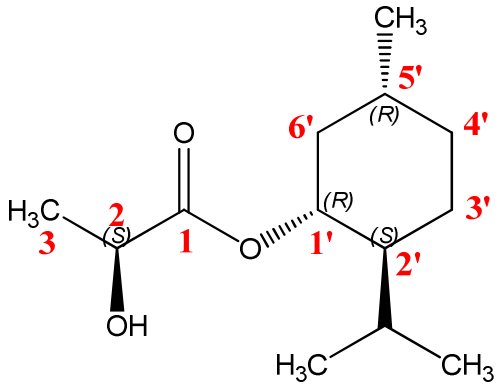


Figura 8. Ligando (1R,2R,5R)-(-)-mentil-2-hidroxipropanoato

Se comenta a continuación en detalle el espectro de ^{1}H RMN obtenido para el complejo **5**. Las señales correspondientes a los ligandos *isopropóxido*, aparecen como una señal ancha a 1,20 ppm, y una señal también ancha a 4,45 ppm, asignadas a los grupos *metilo* (OCH(CH_3)$_2$ y *metinilo* (OCH(CH$_3$)$_2$), respectivamente. Una apreciación importante respecto al ligando libre (Ver figura 9), es la desaparición de la señal del grupo *hidroxilo OH*, que aparece en el ligando libre a 2,80 ppm y que no aparece en nuestro compuesto, lo cual nos da información sobre la coordinación del ligando con el titanio. Respecto a las señales del ligando L-mentil lactato, de campos altos a campos bajos se observan las señales de los grupos metilo enlazados al átomo de carbono *C5'* del ciclo mentilo como un doblete a 0.75 ppm y los grupos metilo del ligando isopropóxido enlazado al átomo de carbono *C2'*a 0.88 ppm como un doblete de dobletes. La señal del grupo metilo enlazado al átomo de carbono asimétrico *C2* se presenta como un doblete desapantallado a 1.40 ppm. Para asignar el resto de señales que aparecen en el espectro se observan los correspondientes acoplamientos existentes entre las distintas señales. Las señales de los protones *H(2')*, *H(3')*, *H(4')*, *H(5')* y *H(6')* aparecen como multipletes entre 1.00 y 2.00 ppm integrando cada señal para un protón. *H(1')* aparecen como un multiplete desapantallado a 4.02 ppm, debido a su acoplamiento con *H(2')* y *H(6')*. A su vez, el grupo metinilo del carbono asimétrico resuena como un multiplete centrado a 4.78 ppm, ligeramente desapantallado respecto al ligando libre tras su coordinación al centro de titanio.

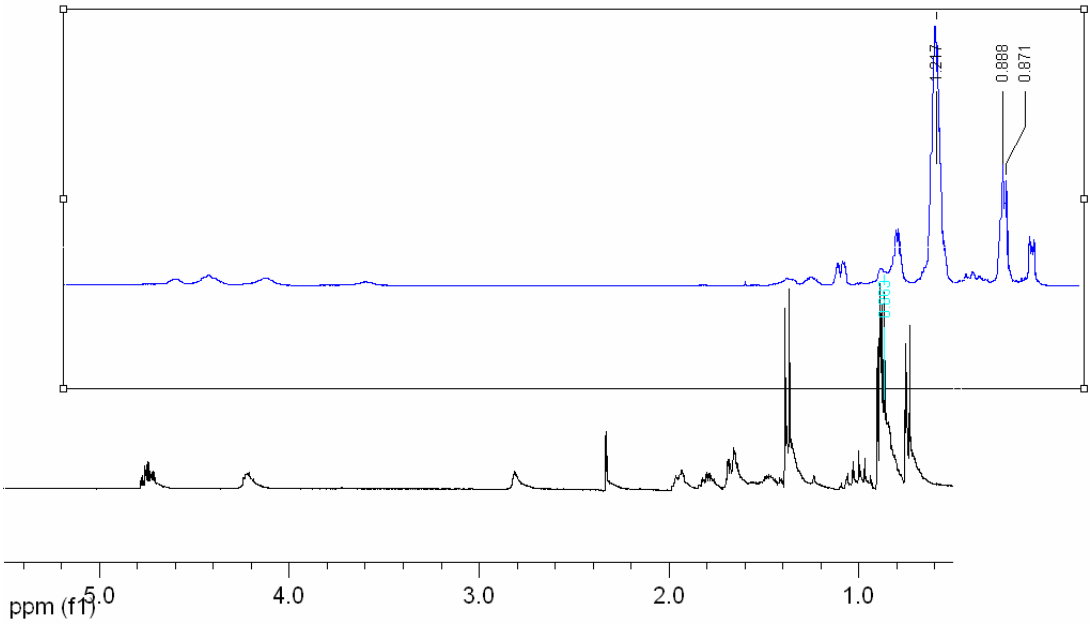


Figura 9. ^{1}H RMN en $CDCl_3$ del derivado [{Ti($O^{i}Pr$)$_3$(OMentlact)}$_2$] (5) (en el cuadro superior) y el ligando L-Mentil lactato

Para los complejos **5, 6** y **7**, se observan los mismos sistemas de señales para los ligandos L-Mentil lactato. En la Figura 10 se muestran los espectros obtenidos para dichos complejos en la región correspondiente a los grupos metinilo de los ligandos isopropóxido, entre 3.5 y 5.5 ppm, en esta figura se observa claramente como se modifica la intensidad de las señales y por tanto el número de grupos isopropóxido enlazados al centro metálico.

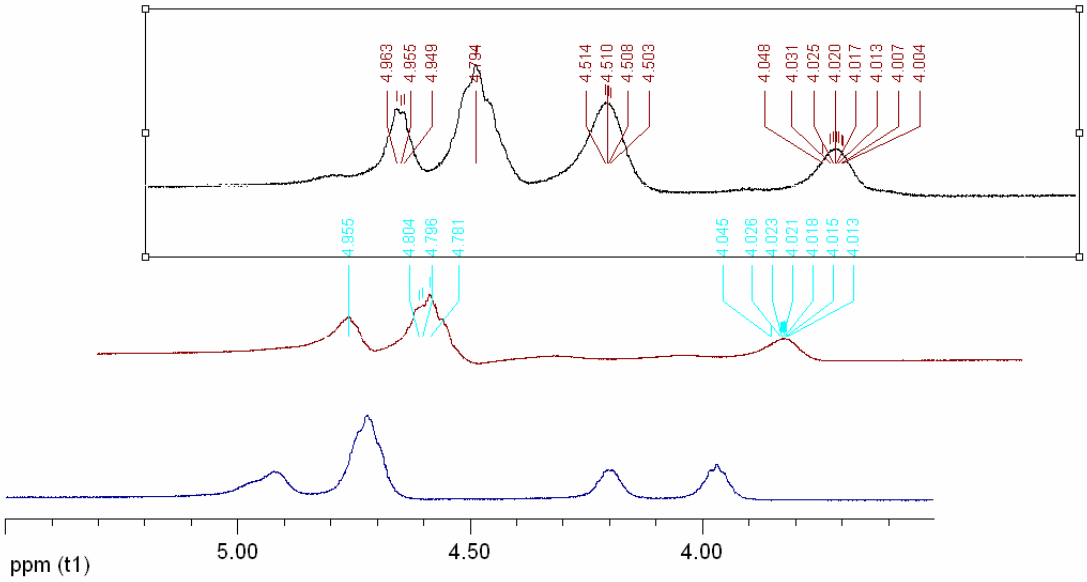


Figura 10. ^{1}H RMN en $CDCl_3$ de los derivados 5 (en el cuadro superior), 6 y 7 en región correspondiente a los grupos metinilo de los ligandos isopropóxido

Del mismo modo se han estudiado los espectros de resonancia magnética nuclear de ^{13}C para todos los derivados recogidos en el presente proyecto, dicha información aparece recogida en la tabla 4. A modo de ejemplo, vamos a estudiar en detalle la caracterización del complejo **5**. De los espectros de ^{13}C RMN y DEPT mostrados en las figuras 11 y 12 para el compuesto bajo estudio se deduce cuales son los átomos de carbonos cuaternarios, que no están enlazados a ningún átomo de hidrógeno, y los átomos de carbono CH, CH_2 y CH_3 enlazados a 1, 2 y 3 átomos de hidrógeno, respectivamente. Un experimento DEPT se realiza en varias etapas, la primera consiste en obtener un espectro de carbono desacoplado que nos permita obtener el desplazamiento químico de todas las señales, tal y como se observa en la figura 11. A continuación se realiza un espectro denominado DEPT 90 que identifica las señales de los grupos CH. Por último se recoge un último espectro denominado DEPT-135 que muestra todos los carbonos que tienen protones adyacentes CH, CH_2 y CH_3, las señales de los grupos CH y CH_3 aparecen en fase positiva, mientras que las señales de los grupos CH_2 aparecen en fase negativa. Con esta información el grupo metilo, CH_3, enlazado al átomo de carbono C5' aparece a 16.76, y los grupos metilo del sustituyente isopropilo enlazado al anillo mentilo, junto con el grupo metilo enlazado al carbono asimétrico resuenan a 21.37, 21.66 y 21.84, sin que sea posible distinguir entre ellos. Las señales de los grupos metileno CH_2 aparecen a 22.76, 34.84 y 46.63 ppm, asignadas a los átomos de carbono C3', C4' y C6', respectivamente. Las señales de los grupos metinilo, CH, resuenan a 31.86, 51.24 y 76.63 para los átomos de carbono del esqueleto mentilo C5', C2' y C1'. El carbono metinílico asimétrico aparece desapantallado a 83.46

ppm. Por último a las señales de los grupo metilo y metinilo de los ligandos isopropóxido se observan a 22.46 y 84.44 ppm respectivamente. Hay que señalar que la señal del carbono carbonílico C1 no se observa claramente en los espectros.

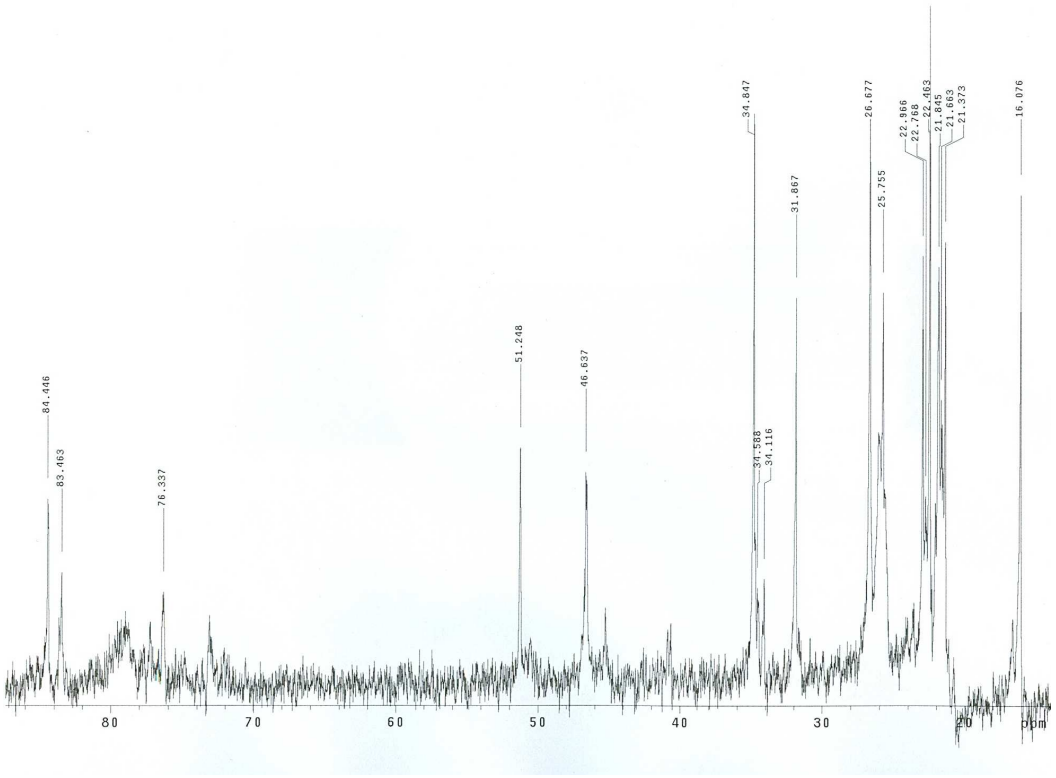


Figura 11. ^{13}C RMN desacoplado en $CDCl_3$ del derivado [{Ti(O^{i}Pr)$_3$(OMentlact)}$_2$] (5)

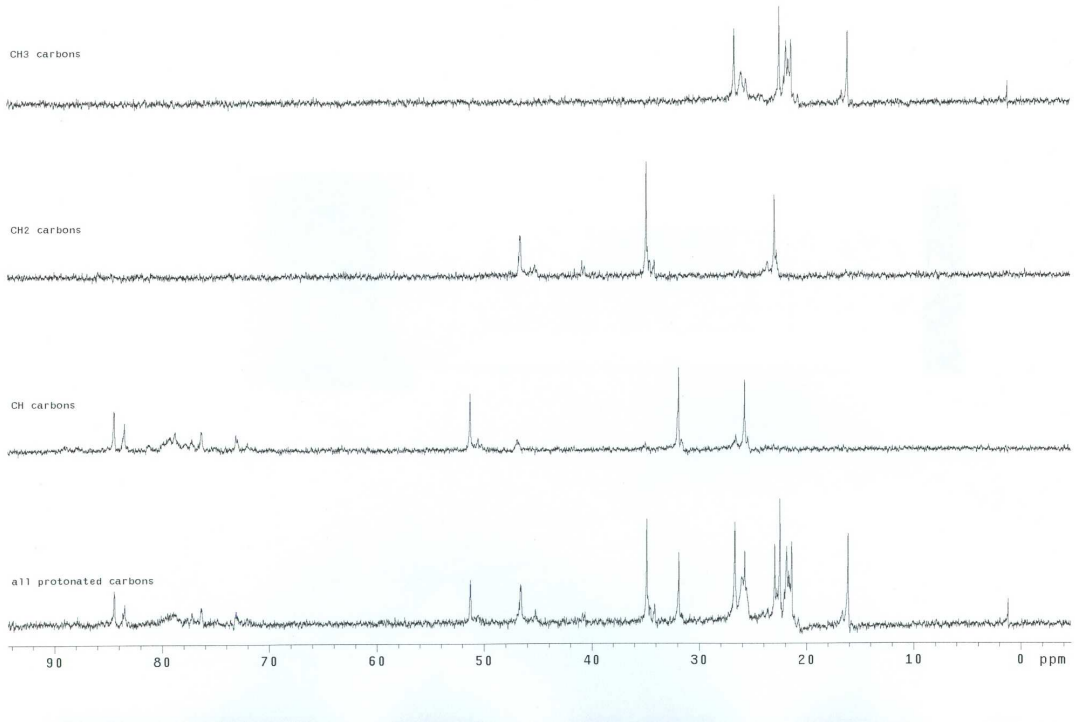


Figura 12. ^{13}C RMN DEPT en $CDCl_3$ del derivado [{Ti(O^{i}Pr)$_3$(OMentlact)}$_2$] (5)

$CDCl_3$	$[\{Ti(O^iPr)_3(MePhlact)\}_2]$ **(1)**	$[\{Ti(O^iPr)_2(MePhlact)\}_2]$ **(2)**
$OCH(\mathbf{CH_3})_2$	1.20	1.18 (d)
$\mathbf{OCH}(CH_3)_2$	4.55	4.60 (sp)
CH	5.00	5.00
CH_3	4.00	4.00
$CDCl_3$	$[\{Ti(O^iPr)_3(Bzlact)\}_2]$ **(3)**	$[\{Ti(O^iPr)_2(Bzlact)\}_2]$ **(4)**
$OCH(\mathbf{CH_3})_2$	1.20 (d)	1.20 (d)
$\mathbf{OCH}(CH_3)_2$	4.70 (s)	4.70 (s)
CH_3	1.23	1.23
CH	4.00	4.00
CH_2	5.00	5.00
Ph	7.10 (m)	7.10 (m)
$CDCl_3$	$[\{Ti(O^iPr)_3(Mentlact)\}_2]$ **(5)**	$[\{Ti(OiPr)_2(Mentlact)_2\}]$ **(6)**
$OCH(\mathbf{CH_3})_2$	1.20	1.20
$O\mathbf{CH}(CH_3)_2$	4.45	4.45
CH_3-C5	0.75 (d)	0.75 (d)
$CH(\mathbf{CH_3})_2$	0.88 (d)	0.88 (d)
CH_3-C2	1.40 (d)	1.40 (d)
H2', H3', H4', H5', H6'	1.00-2.00 (m)	1.00-2.00 (m)
H1'	4.02 (m)	4.02 (m)
CH	4.78 (m)	4.78 (m)

Tabla 3: Asignación de ^{1}H RMN para los complejos 1-6.

(s): singlete (d): doblete, (m): multiplete, (s): septuplete

$CDCl_3$	$[\{Ti(O^iPr)_3(MePhlact)\}_2]$ **(1)**	$[Ti(O^iPr)_2(MePhlact)_2]$ **(2)**
$OCH(\mathbf{CH_3})_2$	21.84	-----
$O\mathbf{CH}(CH_3)_2$	83.29	83.30
CH_3	62.4	----
CH	72.17	72.30
CH_2	41.35	41.40
Ph	126.4	128.2
$CDCl_3$	$[\{Ti(O^iPr)_3(Bzlact)\}_2]$ **(3)**	$[Ti(O^iPr)_2(Bzlact)_2]$ **(4)**
$OCH(\mathbf{CH_3})_2$	21.6	21.6
$O\mathbf{CH}(CH_3)_2$	78.1	78.1
CH_2	70.1	72.4
CH	50.1	52.8
CH_3	21.6	21.6
Ph	126.2, 126.9, 128	126.2, 126.9, 128
$CDCl_3$	$[\{Ti(OiPr)_3(Mentlact)\}_2]$ **(5)**	$[Ti(O^iPr)_2(Mentlact)_2]$ **(6)**
$OCH(\mathbf{CH_3})_2$	22.46	22.46
$O\mathbf{CH}(CH_3)_2$	84.44	84.44
CH_3-(C5)	16.76	16.76
CH_3 (ligando mentilo)	21.37, 21.66, 21.84	21.37, 21.66, 21.84
CH_2(C3), CH_2(C4), CH_2(C6)	22.76, 34.84, 46.63	22.76, 34.84, 46.63
CH (C5), CH (C2), CH (C1)	31.86, 51.24, 76.63	31.86, 51.24, 76.63
CH	83.46	83.46

Tabla 4: Asignación de ^{13}C RMN para los complejos 1-6.

Los espectros infrarrojos realizados en emulsiones de Nujol sobre pastillas de KBr, o sobre pastillas de KBr directamente, se comentan a continuación. Se describe el espectro del complejo **1** frente al ligando libre (Ver figura 13). Para el ligando libre la banda de absorción más significativa y que se identifica muy fácilmente es la banda de stretching correspondiente al grupo *hidroxilo ν(O-H)* que aparece en torno a los 3328 cm^{-1}, también es fácilmente identificable la banda de stretching asignada a los enlaces *ν(C-H)* que aparece en torno a los 2906 cm^{-1}. Otra señal característica es la del grupo éster que aparece a 1745 cm^{-1}, finalmente se observa la señal correspondiente al anillo aromático que aparece alrededor de los 1459 cm^{-1}. La zona comprendida entre 1000-1500 cm^{-1} es la

zona llamada de huella dactilar y, por tanto, los complejos **1** y **2,** presentan todas las bandas que presenta el ligando libre. Por tanto, respecto al complejo **1,** se aprecia la disminución de la

banda característica al grupo *hidroxilo*, ya que el ligando libre se ha coordinado al titanio. A 1671 cm^{-1} aparece una banda de absorción intensa propia de la vibración de tensión del enlace O-C=O desplazada a menores números de onda respecto al ligando libre en el que aparece a 1739 cm^{-1}. Este desplazamiento de la banda con respecto al ligando libre supone que el átomo de oxígeno del grupo carbonilo se encuentra coordinado a un átomo de titanio mediante un enlace dativo. Por último identificamos la banda correspondiente al enlace Ti-O que aparece en el complejo **(3)** en torno a los 909 cm^{-1} y que no aparece en el ligando libre (Ver figura 14), lo que nos confirma la coordinación del ligando al titanio.

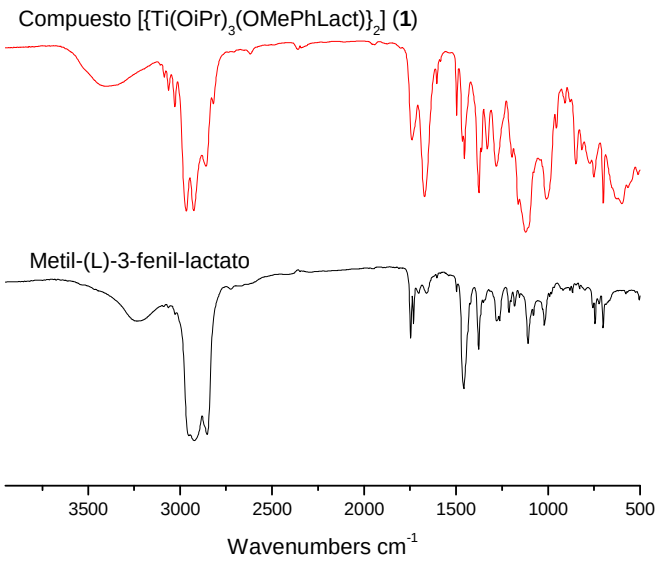


Figura 13. Espectro de infrarrojo del derivado [{Ti(O^iPr)$_3$(OMePhlact)}$_2$] (1) y del ligando Metil-(L)-3-fenil-lactato

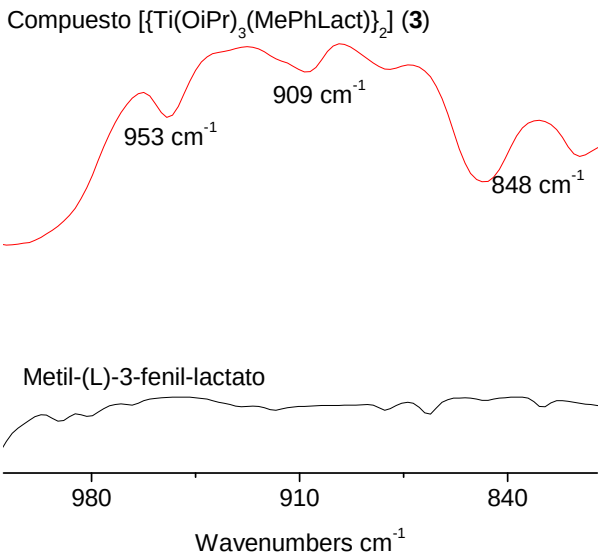


Figura 14. Espectro de infrarrojo del derivado [{Ti(O^iPr)$_3$(OMePhlact)}$_2$] (1) y del ligando Metil-(L)-3-fenil-lactato (Ampliación)

Los espectros de espectroscopia ultravioleta-visible obtenidos para los complejos **5** y **6** son también muy representativos. En la figura 15 se muestran los espectros de estos complejos comparados con el ligando libre y se puede ver, además de la banda del propio ligando centrada a 233 nm, una banda muy ancha e intensa en el intervalo 233-345 nm. Esta banda puede atribuirse a la transferencia de carga ligando-metal, y es típica de complejos de titanio en los que el metal presenta índices de coordinación 6.

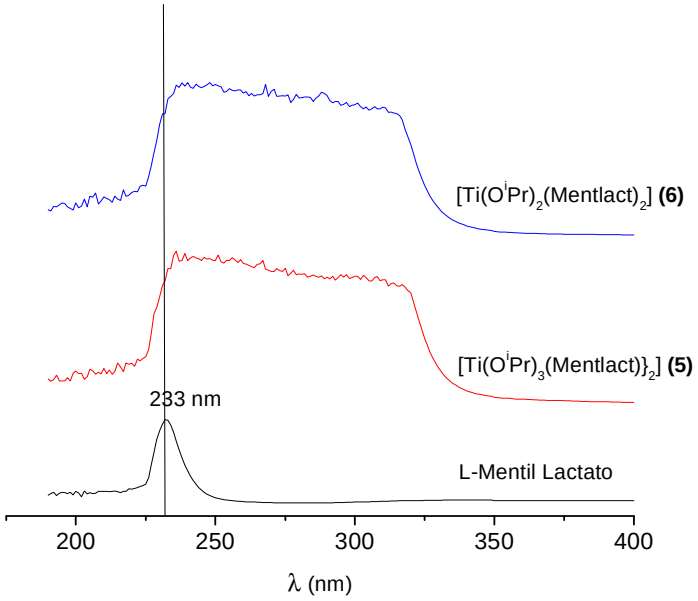


Figura 15. Espectros de UV-visible para los derivados 5, 6 y del ligando L-Mentil lactato

En base a los datos discutidos y dada la tendencia que presenta el átomo de titanio a saturar su esfera de coordinación, se propone para los complejos **1, 3 y 5**, en los que se utiliza un único ligando quiral con dos potenciales posiciones de coordinación, una estructura dímera [{Ti(O^{i}Pr)$_3$(Rlact)}$_2$] en la que titanio presenta un entorno de octaédrico. Se pueden presentar dos posibilidades: bien los ligandos isopropóxido actúan como puente, diferenciando por tanto, dos tipos diferentes de ligandos isopropóxido (los denominados puentes y terminales), como se muestra en la Figura 16(A), o bien son los ligandos alquil lactato los que actúan como puente (B). En ambos casos se propone la existencia de comportamientos dinámicos en disolución, a través de la existencia un equilibrio entre especies monómeras y dímeras. Simultáneamente se propone un intercambio de los ligandos puente y terminales como nos confirman todos los espectros de resonancia magnética nuclear, en los que las señales aparecen evidentemente ensanchadas y se observa un único sistema de señales para los ligandos del mismo tipo isopropóxido y alquil lactato. Este tipo de comportamiento ha sido previamente confirmado en otros compuestos con ligandos voluminosos bidentados [22].

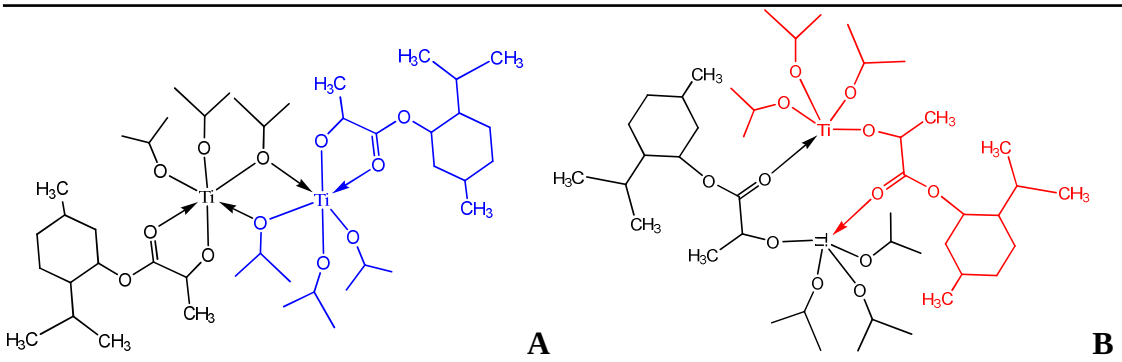
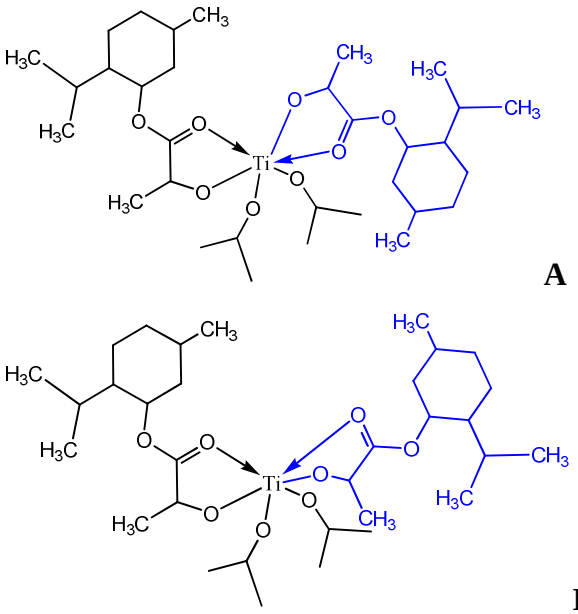


Figura 16. Posibles estructuras para los complejos [{Ti(O^{i}Pr)$_3$(Rlact)}$_2$] 1, 3 y 5

Para los complejos [Ti(O^{i}Pr)$_2$(Rlact)$_2$] **2, 4** y **6** en los que se coordinan dos ligandos quirales bidentados, se propone una estructura monómera en la que el centro de titanio presenta un índice de coordinación 6 rodeado por dos grupos isopropóxido, dos funciones carbonilo y dos grupos alcóxido del ligando alquil lactato. Aunque en disolución se pueden presentar distintos isómeros para este tipo de derivados, los espectros de ^{1}H RMN nos indican la existencia de un único isómero. Compuestos similares dialcóxido y dihaluro presentan una simetría C_2, en la que la estructura preferida es aquella en la que los grupos alcóxido (de los ligandos lactato) se encuentra en trans y los grupos isopropóxido de encuentran en cis, igual que los grupos carbonilo, tal y como muestra la

figura 17B. No podemos sin embargo, descartar otras posibles estructuras en las que algunos de los ligandos alquil lactato actúen como ligandos monodentados, figura 17C.



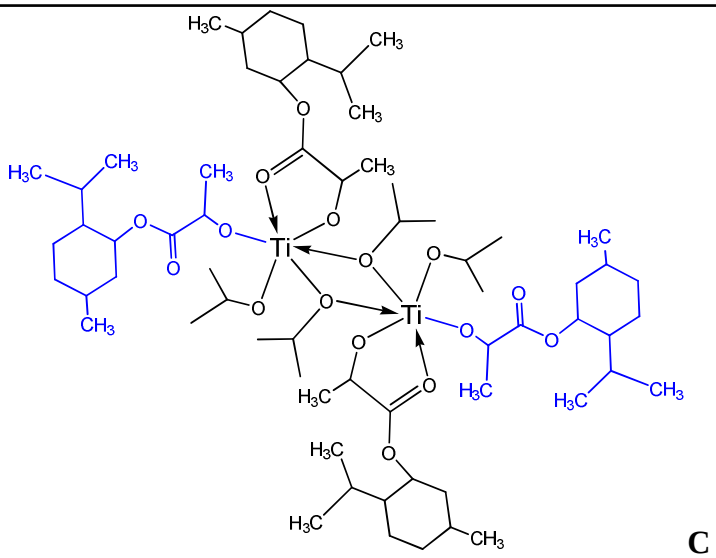
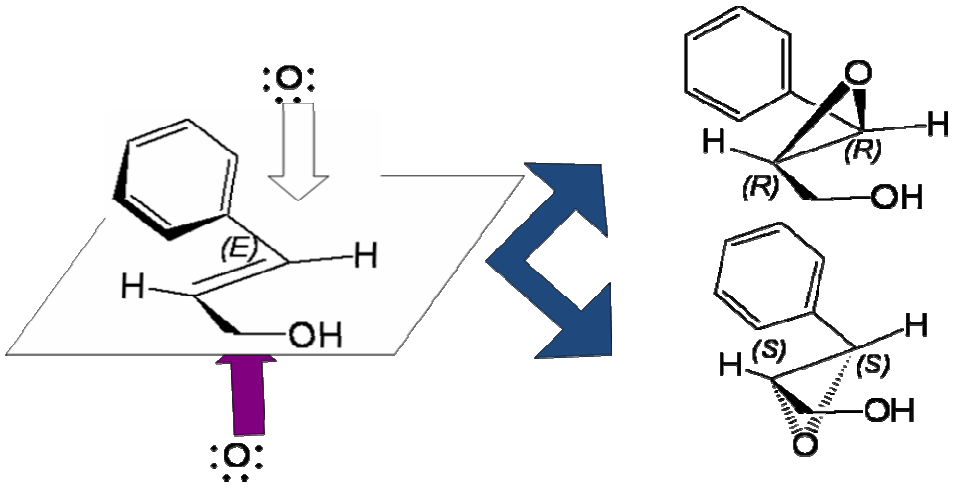


Figura 17. Posibles estructuras para los complejos [Ti(O^{i}Pr)$_2$(Rlact)$_2$] 2, 4 y 6

5.3. Epoxidación asimétrica de alcohol cinámico

Los distintos derivados sintetizados **1-6** se han estudiado como potenciales catalizadores en procesos de epoxidación asimétrica de alcohol cinámico, obteniendo como producto de reacción el correspondiente epoxi alcohol.



Esquema 5: Epoxidación de alcohol cinámico utilizando los derivados 1-6 como catalizadores

Hay que considerar que en los procesos de epoxidación asimétrica, la actividad y enantioselectividad de las especies alcóxido de titanio depende de dos parámetros fundamentales, *el tiempo de reacción*, y la relación *catalizador/sustrato*. En relación al tiempo de reacción, éste se fijado en 12 horas por haber sido optimizado con anterioridad. La relación catalizador/sustrato utilizada inicialmente en los diferentes ensayos ha sido 1/10 para todos los catalizadores sintetizados y posteriormente se ha ensayado relación 1/2 para aquellos complejos que han ofrecido mejores resultados.

En el presente proyecto se ha observado que todos los complejos ensayados con ligandos en los que el centro quiral posee configuración “S” generan un exceso enantiomérico del epóxido “SS” frente al “RR”. La estereoquímica del ligando influye, por tanto, en la enantioselectividad del proceso. En este proceso la configuración del carbono asimétrico unido al titanio, determina la transferencia del oxígeno procedente del TBHP por la cara inferior del alcohol alílico.

Los resultados obtenidos se recogen en las tablas 5 y 6:

Catalizador	Catalizador/sustrato (mol/mol) 1/10	
	e.e. (%)	Rendimiento (%)
(1)	5	51
(2)	**11**	50
(3)	6	50
(4)	**13**	47
(5)	6	9
(6)	**10**	21

Tabla 5: exceso enantiomérico y rendimiento para una relación 1/10

La relación 1/2 se ha ensayado sólo para aquellos catalizadores que dieron los mejores resultados **2, 4** y **6**.

Catalizador	Catalizador / sustrato (mol/mol)			
	1/2		1/10	
	e.e. (%)	rendimiento (%)	e.e. (%)	rendimiento (%)
(2)	25	32	11	50
(4)	26	36	13	47
(6)	18	19	10	21

Tabla 6: exceso enantiomérico y rendimiento para las dos relaciones

A continuación se muestra el cromatograma obtenido para el complejo **3** y una relación catalizador/sustrato=1/2.

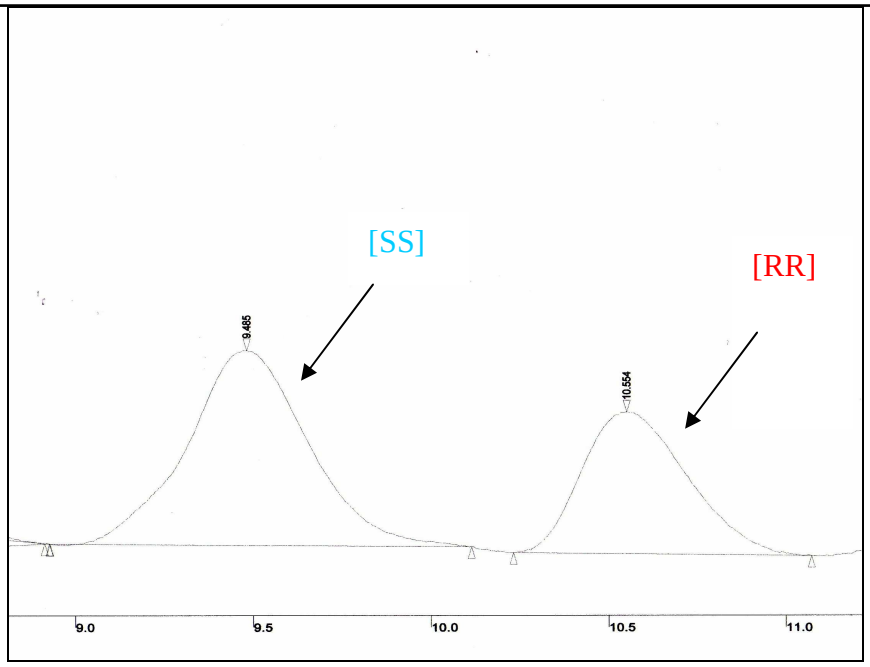


Figura 18: Cromatograma obtenido para la reacción de epoxidación con el complejo de titanio [{Ti(O^{i}Pr)$_3$(Bzlact)}$_2$] (5).

Los resultados obtenidos con los derivados **1-6** en esta reacción, tanto en términos de actividad como de enantioselectividad, son bajos, alejados de los obtenidos con otros catalizadores. Se pueden sin embargo, intentar establecer algunas tendencias en función de las distintas variables estudiadas.

Se ha realizado un estudio comparativo entre catalizadores que tienen unidos al centro de titanio uno o dos ligandos alquil lactato respectivamente, para estudiar la influencia de la estructura del complejo de titanio. Para la relación catalizador/sustrato 1/10, los mayores valores tanto de exceso enantiomérico como de rendimiento los dan los complejos **2**, **4** y **6**, es decir, aquellos complejos de estequiometria 1:2 formulados genéricamente [Ti(O^{i}Pr)$_2$(Rlact)$_2$]. Este resultado está en concordancia con la estructura del catalizador de Sharpless, comentada ampliamente en el apartado de introducción; el auxiliar quiral dialquil tartrato posee dos funciones diol capaces de coordinarse al centro de titanio, así como dos funciones carbonilo capaces de ceder densidad electrónica al centro metálico para completar el índice de coordinación 6. En nuestro caso la estructura propuesta para los complejos que proporcionan los mejores resultados es la de una molécula también con índice de coordinación 6 en la que los grupos carbonilo de los ligandos alquil lactato completan la

geometría octaédrica en torno al centro de titanio. En realidad, el ligando alquil lactato podríamos considerarlo como “la mitad” del auxiliar alquil tartrato.

Atendiendo a las dos relaciones catalizador/sustrato ensayadas se observa cómo los mejores rendimientos se alcanzan para cuando aumenta la proporción de titanio en el medio de reacción. Sin embargo, los excesos enantioméricos siguen la tendencia contraria disminuyendo hasta prácticamente la mitad para los complejos **2** y **4**. Para una mayor claridad de resultados, en las siguientes gráficas pueden verse los aspectos comentados.

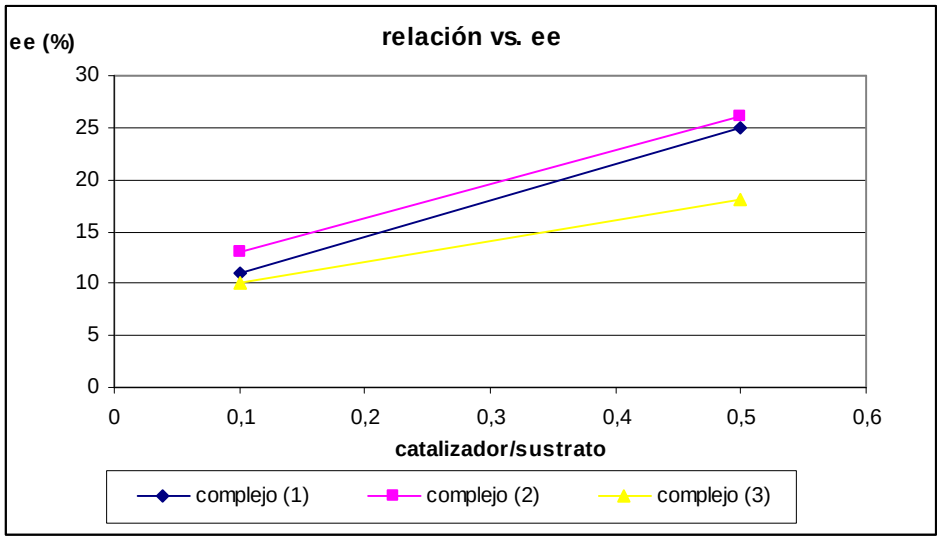


Figura 19. Relación catalizador/sustrato frente a ee *(%)*

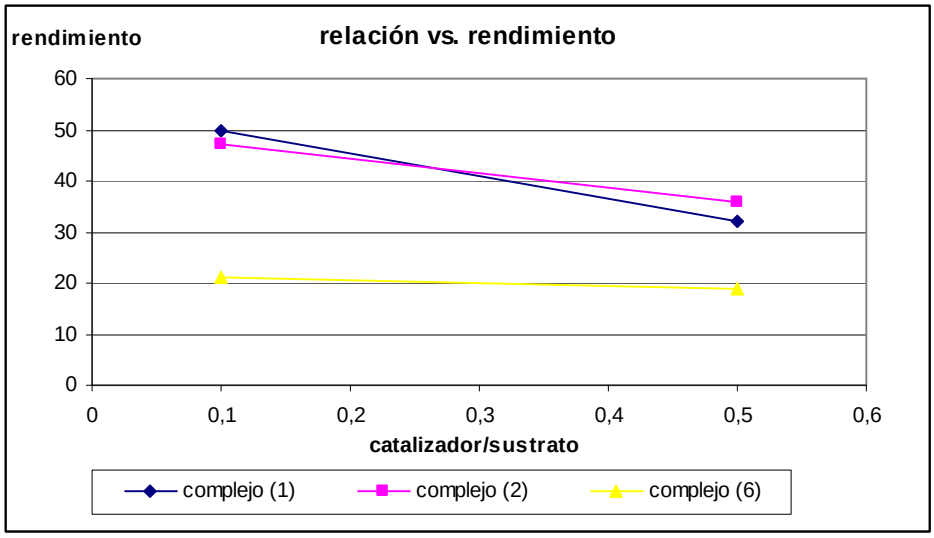


Figura 20. Relación catalizador/sustrato frente a Rendimiento

Gráficamente se observa que el exceso enantiomérico aumenta según aumenta la relación *catalizador/sustrato*, como muestra la figura siendo máximo para el complejo **4**. Por otro lado podemos observar que el rendimiento disminuye según aumenta esta relación, siendo máximo para una la relación 1/10 y nuevamente para el complejo **4**.

Desde el punto de vista de la estructura del propio alquil lactato utilizado como auxiliar quiral podemos comparar la influencia de los sustituyentes R y R' presentes en la molécula.

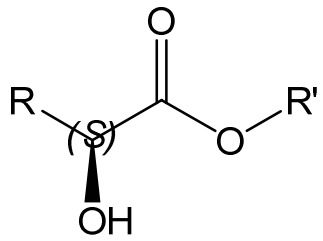


Figura 21: estructura del alquil lactato utilizado como auxiliar quiral

Los mejores resultados los ha proporcionado el complejo de titanio $[Ti(O^{i}Pr)_2(Bzlact)_2]$ (**4**), con el ligando Bencil-(S)-(-)-lactato que presenta el grupo bencilo voluminoso enlazado directamente al átomo de oxígeno del grupo ester. Curiosamente, el ligando L-Mentil lactato con una estructura, en principio similar, proporciona, sin embargo, los peores resultados. Mientras el tercer ligando bajo estudio Metil-(L)-3-fenil-lactato con el grupo voluminoso fenilo enlazado al átomo de carbono 2, muestra resultados comparables al complejo **4**.

6. Conclusiones

Se ha sintetizado una nueva familia de complejos de coordinación alcóxido de titanio con ligandos alquil lactato quirales [$Ti(O^iPr)_{4-n}(Rlact)_n$] n= 1, 2 **(1-6)** a partir del derivado $Ti(O^iPr)_4$ por reacción de alcoholisis con Metil-(L)-3-fenil-lactato (MePhlact), Bencil-(S)-(-)-lactato (Bzlact) y L-Mentil Lactato (Mentlact), en la estequiometria adecuada.

Esta nueva familia de derivados de titanio se ha caracterizado mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear de protón y carbono (^1H y ^{13}C), espectroscopia infrarroja y espectroscopia UV-visible. Se propone para los complejos [$\{Ti(O^iPr)_3(Rlact)\}_2$] 1, 3 y 5 en disolución una estructura dímera en la que los átomos de titanio presentan entornos octaédricos. Para los complejos [$Ti(O^iPr)_2(Rlact)_2$] 2, 5 y 6 se propone una estructura monómera en la que el centro de titanio presenta también índices de coordinación 6.

Los complejos 1-6 se han utilizado como potenciales catalizadores en procesos de epoxidación asimétrica de alcohol cinámico, con una relación catalizador (alcóxido de titanio)/sustrato (alcohol cinámico) de 1/10 y 1/2. En general, se han obtenido valores de rendimiento y excesos enantioméricos bajos.

Existe una relación directa entre la configuración del ligando quiral y la enantioselectividad del proceso. Igualmente, se puede concluir una relación directa entre la estructura del complejo utilizado y los resultados de rendimiento y ee obtenidos.

7. Bibliografía

[1] Sharpless, K. B; Verhoeven, T. R**. Metal catalyzed, highly selective oxygenations of olefins and acetylenes with tert-butyl hidrperoxide. Practical considerations and mechanisms.** *Aldrichimica Acta*. **1979**, 12, 63-74

[2] Bradley, D. C; Cotton, F. A**. Chiral Titanium Complexes for Enantioselective Addition of Nucleophiles to Carbonyl Groups**. Rudolf O. Duthaler, Andreas Hafner. *Chem*. Rev.; **1992**; 92(5); 807-832.

[3] Krohn, K; Steingröver, K; Vinke, I. **α-Chlorination of Silylenol Ethers with tert-Butyl Hydroperoxide and $TiCl_2(O^iPr)_2$.** *J. Prakt. Chem.* **1999**, *341*, 62.

[4] Kaminsky, W; Sinn, H. **Ziegler-Natta- Catalysis.** *Advanced Organometallic Chemistry***. 1980**, *18*, 99.

[5] a) Scott, J. F; Araujo, C. A. *Science*. **1989** b) Kingon, A. Y; Myers, E. R**. Conference Proceedings of the Spring Meeting on Ferroelectric Thin Films**. San Francisco. **18-20 abril 1990**. Vol. 200.

[6] Bradley, D.C; Mehrotra, R. C; D. P. Gaur. **Metal Alkoxides**. *Academic Press:* New York, **1978.**

[7] You, J. S; Shao, M. Y; Gau, H. M. O*rganometallics*. **2000**, *19*, 3368.

[8] Haase, C; Sarko, C. R; Dimare, M. *J.Org.Chem*. **1995**, *60*, 1777.

[9] Knjazhanski, S. Y; Cadenas, G; García M; Pérez, C. (**Fluorenyl)titanium Triisopropoxide and Bis(fluorenyl)titanium Diisopropoxide: A Facile Synthesis, Molecular Structure and Catalytic Activity in Styrene Polymerization.** *Organometallics*, **2002**, *21*, 3094.

[10] Takayanagi, Y; Yamashita, K; Yoshida, Y, Sato, F. *J.Chem. Soc, Chem Común.* **1996**, 1725.

[11] a) Katsuki, T; Sharpless, K. B; J. *Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974. b) Finn, M. G; Sharpless, K. B. *J. Org. Chem*. **1984**, *49*, 731. c) Woodard, S. S; Finn, M. G; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc*. **1991**, *113*, 113.

[12] Turova, N. Y. **The Chemistry of Metal Alkoxides**. *Kluwer Academic Publishers*. **2002**, 315.

[13] Testa, B. **Chiral apects of drugs metabolism**. *Trends in Pharmacological Science*, **1986**, 7, 60-64.

[14] a) **Advanced Information on the Nobel Prize in Chemistry 2001**. *The Royal Swedish Academy of Sciences*, **2001**. b) Bonini, C; Righi, G**. A critical outlook comparison of enantioselective oxidation methodologies of olefins**. *Tetrahedrom*, **2002**, 58, 4981.

[15] Katsuki, T. **Comprehensive Asymetric Catalysis**. **1999**, E. N. Jacobsen, H. Yamamoto Eds. New York. Capítulos 18.2 y 18.1.

[16] Williams, I. D; Pedersen, S. F; Sharpless, K. B; Lippard, S. J. **Crystal Structures of two Titanium Tartrate.** *Asymmetric Epoxidation Catalysts.* **1984**, *106*, 6430.

[17] Ito, Y. N; Katsuki, T. **Asymetric Oxidation Reactions**. Eds. New York **2001**.

[18] Tu, Y; Wang, Z. X; Shi, Y. *J. Am. Chem. Soc*. **1996**, *118*, 9806.

[19] Adam, W; Saha- Möller C. R; Zhao, C. G. *Tetrahedron Asymmetry*. **2000**, *10*, 2749.

[20] Adam, W; Korb M. N. *Tetrahedron Asymmetry*. **1997**, *8*, 1131.

[21] Phomphrai, K., Pracha, S., Phonjanthuek, P., Pohmakotr, M. *Dalton Trans.*, **2008**, 3048–3050.

[22] Boyle, T. J. Alam, T. M, Mechenbier, E. R, Scott, B. L, Ziller, J. W. *Inorg. Chem.* **1997**, 36, 3293.