



**Universitat de les  
Illes Balears**

Departament de Química

**COMPLEJOS QUIRALES DERIVADOS DE SALES DE LANTÁNIDOS  
(II) COMO CATALIZADORES ENANTIOSELECTIVOS DE LA  
CONDENSACIÓN NITROALDÓLICA Y ANÁLOGAS**

**Tesis Doctoral**

**Fernando Tur Espinosa**

**2008**

El Dr. **José Manuel Saá Rodríguez**, Catedrático de Química Orgánica del Departamento de Química de la Universitat de les Illes Balears,

**CERTIFICA:**

Que el presente trabajo titulado “*Complejos quirales derivados de sales de lantánidos (III) como catalizadores enantioselectivos de la condensación nitroaldólica y análogas*” ha sido realizado bajo mi dirección en el Departamento de Química (Área de Química Orgánica) de la Universitat de les Illes Balears por D. Fernando Tur Espinosa durante los años 2003-2008, constituyendo la Memoria que presenta para optar al título de Doctor por la UIB en Ciencias Experimentales y Tecnologías (Ciencia y Tecnología Química).

Palma de Mallorca, 25 de febrero de 2008.

Fdo. José Manuel Saá Rodríguez

## **AGRADECIMIENTOS**

Llegados a este punto, quisiera expresar mi agradecimiento a todas aquellas personas que han contribuido, de una manera u otra, a que esta tesis doctoral haya sido posible.

En primer lugar, agradecer al Prof. José Manuel Saá, director del presente trabajo, su ayuda, enseñanzas y apoyo durante estos años, así como la concesión de una beca de colaboración asociada al proyecto (BQU2001-0724-C02-02) y un contrato de investigación asociado al proyecto (CTQ2004-02375/BQU) de los cuales ha sido el investigador principal. Aunque, quizás con escaso éxito, espero haber contribuido, al menos con un pequeño granito de arena, al desarrollo de sus proyectos de investigación.

Al Dr. José González y a Manuel Vega que, con su esfuerzo y sacrificio precedentes, han contribuido a conseguir algunos de los objetivos marcados en este trabajo.

Al Dr. Biel Martorell, de los Serveis Científicotècnics de la Universitat de les Illes Balears, por su constante dedicación e inestimable ayuda en el campo de la resonancia magnética nuclear y la espectrometría de masas.

Al Dr. Antonio Gil, del Servicio de Espectrometría de Masas (CITIUS) de la Universidad de Sevilla, al Dr. Manuel Marcos, del Servicio de Espectrometría de Masas (CACTI) de la Universidad de Vigo y al Dr. Esteban Guitián, del Servicio de Espectrometría de Masas (RIADT) de la Universidad de Santiago de Compostela, por su esfuerzo en la obtención de muchos de los espectros de masas que aparecen en esta tesis doctoral.

Al Dr. Antonio Llamas-Sáiz y al Dr. Bruno Dacunha, del Servicio de Difracción de Rayos X (RIADT) de la Universidad de Santiago de Compostela, por la obtención de las estructuras de difracción de rayos X presentadas en esta tesis doctoral.

Al Dr. Lorenzo Di Bari, del ICCOM-CNR (sección de la Universidad de Pisa), por su amabilidad, dedicación y ayuda en la realización de los estudios de espectroscopia NMR de núcleos paramagnéticos.

A los profesores e investigadores del área de Química Orgánica: Prof. Antoni Costa, Prof. Pere M. Deyà, Dr. Jeroni Morey, Dr. Antonio Frontera, Dr. David Quiñonero y Dra. Carmen Rotger por su agradable convivencia durante este periodo de tiempo.

A mis compañeras del área de Química Orgánica, Dra. Neus Pinya y Dra. Carolina Garau por estar siempre dispuestas a echarme una mano siempre que lo he necesitado.

Al Dr. Pau Ballester y la Dra. Rosa M. Gomila, con los que trabajé durante un año, ya que fueron los que me introdujeron en el mundo de la Química Orgánica, además de enseñarme una buena parte de los conocimientos que he adquirido.

A mis amigos de la UIB, Joan, Mateu, Rafa y Mari Carmen, por su amistad y por todos estos años de vivencias juntos.

Por último, a mis padres y mi hermana, por creer en mí y apoyarme incondicionalmente durante la realización de este trabajo, el cual les dedico con todo mi afecto.

De nuevo, gracias a todos.

## ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

[ $\alpha$ ]	rotación óptica específica	d	doblete (en espectroscopia NMR)
Å	ángstrom(s)	DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
Ac	acetilo	DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno
acac	acetilacetato	DCC	1,3-diciclohexilcarbodiimida
aq	acuoso	dd	doble doblete (en espectroscopia NMR)
AIBN	2,2'-azobisisobutironitrilo	DFT	teoría del funcional de la densidad
Ar	arilo	DIPEA	etil-diisopropilamina
BA	ácido de Brønsted	DMEDA	<i>N,N'</i> -dimetiletilendiamina
BB	base de Brønsted	DMF	dimetilformamida
BINAMIDE	1,1'-(2,2'-bis(acilamino)binaftaleno	DOSY	espectroscopia de difusión
Binamol	3,3'-bis[(dietanolamino)metil]-2,2'- dihidroxi-1,1'-binaftaleno	<i>dr</i>	relación diastereomérica
Binamome	3,3'-bis{[bis-(2- metoxietil)amino]metil}-2,2'- dihidroxi-1,1'-binaftaleno	DTBMP	2,6-di- <i>tert</i> -butil-4-metilpiridina
BINOL	2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno	E	electrófilo
Binolam	3,3'-bis[(dietilamino)metil]-2,2'- dihidroxi-1,1'-binaftaleno	<i>ee</i>	exceso enantiomérico
BL	base de Lewis	EI	impacto electrónico
Bn	bencilo	equiv.	equivalente
BNP	ácido 1,1'-binaftil-2,2'-diilfosfórico	ESD	efecto de autodesproporciónación de enantiómeros
Boc	<i>tert</i> -butoxicarbonilo	ESI	ionización electrospray
Box	bis(oxazolina)	Et	etilo
br	ancho (en espectroscopia NMR)	EXSY	espectroscopia de intercambio
Bu, <i>n</i> -Bu	butilo	FAB	bombardero con átomos acelerados
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo	g	gramo(s)
B3LYP	<i>3-parameter hybrid Becke exchange/Lee-Yang-Parr correlation functional</i>	GP	grupo protector
°C	grado(s) centígrado(s)	h	hora(s)
CAN	nitrito cérico amónico	HFIP	hexafluoroisopropanol
Cbz	benciloxicarbonilo	HMBC	correlación de enlace múltiple heteronuclear
<i>c</i> -Hex, <i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	ciclohexilo	HMDS	hexametildisilazano
CI	ionización química	HPLC	cromatografía líquida de alta presión
cm <sup>-1</sup>	número de onda	HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
COSY	espectroscopia de correlación	Hz	hertzio(s)
$\delta$	desplazamiento químico (en partes por millón)	IR	infrarrojo
		<i>J</i>	constante de acoplamiento (en espectroscopia NMR)

K	grado(s) Kelvin	Nu	nucleófilo
$\lambda$	longitud de onda	PAP	2,8,9-trimetil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfabiciclo[5.3.3]undecano
LA	ácido de Lewis	PCC	clorocromato de piridinio
LIS	desplazamiento inducido lantánido	PF	punto de fusión
Ln	lantánido	Ph	fenilo
LnMB	complejo lantánido-metal alcalino-binaftóxido	PMP	<i>p</i> -metoxifenilo
LSR	reactivo lantánido de desplazamiento	ppm	parte(s) por millón
$\mu$	micro	<i>i</i> -Pr	isopropilo
m	multiplete (en espectroscopia NMR)	proton sponge®	1,8-bis(dimetilamino)naftaleno
M	molaridad (moles por litro); metal	py	piridina
[M] <sup>+</sup>	ión molecular	q	cuartete (en espectroscopia NMR)
MALDI	ionización por desorción láser con asistencia de matriz	Rdto.	rendimiento
mbar	milibar(es)	RT	temperatura ambiente
Me	metilo	s	segundo(s); singlete (en espectroscopia NMR)
MHz	megahertzio(s)	t	tiempo de reacción; triplete (en espectroscopia NMR)
MI	1-metilimidazol	TBAF	fluoruro de tetrabutilamonio
min	minuto(s)	TBAT	trifenilsililfluorosilicato de tetrabutilamonio
mm	milímetro(s)	TBDMS, TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
mM	milimolar (milimoles por litro)	TFA	ácido trifluoroacético
mm Hg	milímetros de mercurio	TFAA	anhídrido trifluoroacético
MNBA	alcohol <i>m</i> -nitrobencílico	TfO	triflato
MNEA	<i>N</i> -metil-bis[1-(1-naftil)]etilamina	TfOH	ácido triflico
Moc	metoxicarbonilo	THF	tetrahidrofurano
mol	mol(es)	TMG	1,1,3,3-tetrametilguanidina
mol %	tanto por cien molar	TMP	<i>cis</i> -1,2,6-trimetilpiperidina
MRI	resonancia magnética nuclear de imagen <i>in vivo</i>	TMS	trimetilsililo; tetrametilsilano
MS	espectrometría de masas	TMSCF <sub>3</sub>	(trifluorometil)trimetil silano
MS4Å	tamiz molecular 4 Å	TMSCN	cianuro de trimetilsilano
MTBE	metil <i>tert</i> -butil éter	TOF	tiempo de vuelo
<i>m/z</i>	relación masa/carga	TON	número de recambio
NLE	efectos no lineales	<i>t<sub>r</sub></i>	tiempo de retención (en cromatografía)
nm	nanómetro(s)	Ts	<i>p</i> -toluensulfonilo (tosilo)
NME	<i>N</i> -metilefedrina	UV	ultravioleta
NMR	resonancia magnética nuclear	v/v	relación en volumen
		ZPVE	energía vibracional del punto cero

## ÍNDICE

### I. INTRODUCCIÓN

#### Capítulo 1. Lantánidos en catálisis enantioselectivas

1. Introducción	5
1.1. Catálisis asimétrica promovida por complejos quirales lantánidos	6
1.1.1. Propiedades intrínsecas de los elementos lantánidos	7
1.1.2. Complejos quirales derivados de dicetonatos de lantánidos	10
1.1.3. Complejos derivados de alcóxidos de lantánidos	12
1.1.3.1. Complejos heterobimetálicos de Shibasaki	13
1.1.3.1.1. Diseño, desarrollo y análisis estructural de los complejos heterobimetálicos	15
1.1.3.2. Otros complejos derivados de alcóxidos de lantánidos	28
1.1.4. Complejos derivados de fosfatos de lantánidos	31
1.1.5. Complejos derivados de ligandos –O/–N neutros	31
1.1.5.1. Complejos derivados de triflatos de lantánidos (III) con ligandos binaftol neutros	35
1.1.5.2. Complejos derivados de cloruros y triflatos de lantánidos (III) con ligandos bis(oxazolona)	48
1.1.5.3. Complejos derivados de triflatos de lantánidos (III) con otros ligandos –N dadores	52
1.1.5.4. Complejos derivados de haluros y triflatos de lantánidos (III) con ligandos bipyridina, óxido de fosfina y óxido de piridina	53
1.1.5.5. Complejos derivados de triflatos de lantánidos (III) con ligandos macrocíclicos	55
1.1.6. Complejos organolantánidos	57

#### Capítulo 2. La reacción nitroaldólica y análogas

2. Introducción	61
2.1. Catálisis asimétrica de la reacción nitroaldólica	63
2.1.1. Reacciones nitroaldólicas enantioselectivas con nitronatos de sililo preformados	63

2.1.2. Reacciones nitroaldólicas enantioselectivas directas	65
2.1.2.1. Complejos de lantánidos (III)	66
2.1.2.2. Complejos de zinc (II)	71
2.1.2.3. Complejos de cobre (II)/cobre (I)	73
2.1.2.4. Complejos con otros metales	81
2.1.2.5. Organocatálisis	83
2.2. Catálisis asimétrica de la reacción aza-Henry	85
2.2.1. Complejos heterobimetálicos de Shibasaki	85
2.2.2. Complejos de cobre (II)/cobre (I)	88
2.2.3. Complejos de zinc (II)	91
2.2.4. Organocatálisis	93

### Capítulo 3. Síntesis enantioselectiva de carbonos cuaternarios $\alpha$ -trifluorometil sustituidos

3. Introducción	101
3.1. Metodologías basadas en catálisis asimétrica	103
3.1.1. Reacciones de trifluorometilación enantioselectivas	103
3.1.2. Reacciones de adición nucleófila enantioselectivas	104

## II. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

## III. RESULTADOS

### Capítulo 1. Síntesis de binaftolaminas enantioméricamente puras

1. Introducción	119
1.1. Síntesis de binaftolaminas enantioméricamente puras	121

### Capítulo 2. Preparación de complejos quirales derivados de sales de lantánidos (III)

2. Introducción	133
2.1. Evaluación de la capacidad coordinante de las binaftolaminas <b>5a-g</b> para con sales de lantánidos (III)	134
2.1.1. Preparación de complejos de estequiometría 3:1 a partir de la binaftolamina <b>5a</b> y triflatos de lantánidos (III)	135
2.1.2. Estudios estructurales en disolución de los complejos de	



estequiometría 3:1 <b>9Ln</b>	149
2.1.2.1. Evaluación de la labilidad cinética en disolución de los complejos de estequiometría 3:1 <b>9Ln</b>	161
2.1.3. Estudios estructurales en estado sólido de los complejos de estequiometría 3:1 <b>9Ln</b>	165
2.1.4. Estabilidad frente al agua de los complejos de estequiometría 3:1 <b>9Ln</b>	172
2.1.5. Preparación de complejos de estequiometría 3:1 a partir de las binaftolaminas <b>5b-g</b> y triflatos de lantánidos (III)	175
2.1.6. Preparación de complejos de estequiometría 3:1 a partir de la binaftolamina <b>5a</b> y otras sales de lantánidos (III)	177
2.2. Estudio de la capacidad coordinante de las binaftolaminas <b>8a-b</b> para con sales de lantánidos (III)	178
2.2.1. Preparación de complejos de estequiometría 3:1 a partir de las binaftolaminas <b>8a-b</b> y triflatos de lantánidos (III)	178
2.2.2. Preparación de complejos de estequiometría 3:1 a partir de la binaftolamina <b>8a</b> y otras sales de lantánidos (III)	183

### Capítulo 3. Evaluación de la capacidad catalítica

3. Introducción	187
3.1. Catálisis enantioselectiva de la reacción nitroaldólica de aldehídos promovida por los complejos de estequiometría 3:1 <b>9Ln</b>	188
3.1.1. Evaluación inicial	188
3.1.2. Optimización de las condiciones de reacción	190
3.1.3. Efecto de la adición de aminas externas como aditivo	192
3.1.4. Alcance de la reacción	194
3.1.5. Consideraciones mecanísticas	196
3.2. Catálisis enantioselectiva de la reacción nitroaldólica de cetonas y compuestos análogos promovida por los complejos de estequiometría 3:1 <b>9Ln</b>	210
3.2.1. Evaluación inicial	212
3.2.2. Optimización de las condiciones de reacción	212
3.2.3. Alcance de la reacción	219
3.2.4. Determinación de la configuración absoluta de los $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcoholes terciarios <b>12</b>	223

3.2.5. Utilidad sintética	224
3.2.6. Consideraciones mecanísticas	226
3.3. Catálisis enantioselectiva de la reacción aza-Henry promovida por el complejo de estequiometría 3:1 <b>9La</b>	229

#### IV. CONCLUSIONES

#### ANEXO I. PARTE EXPERIMENTAL

1. Parte experimental	237
1.1. Información general	237
1.2. Síntesis de los ligandos racémicos y enantioméricamente puros	239
1.3. Procedimiento general para la síntesis de los complejos [( $\Delta,S,S,S$ )-binolam] <sub>3</sub> ·Ln(OTf) <sub>3</sub> ( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Ln</b>	260
1.4. Estructura de difracción de rayos X del complejo 3:1 racémico preparado a partir de 3 equiv. del <i>N</i> -óxido de la binaftolamina <b>5a</b> y 1 equiv. de triflato de escandio (III)	263
1.5. Procedimiento general para la reacción nitroaldólica enantioselectiva de aldehídos catalizada por el complejo [( $\Delta,S,S,S$ )-binolam] <sub>3</sub> ·La(OTf) <sub>3</sub> ( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9La</b>	265
1.6. Procedimiento general para la síntesis de $\beta$ -nitroalcoholes <b>10</b> racémicos	271
1.7. Estudio de efectos no lineales (NLE) en la reacción nitroaldólica enantioselectiva de aldehídos catalizada por el complejo (binolam) <sub>3</sub> ·La(OTf) <sub>3</sub> <b>9La</b>	271
1.8. Evaluación de la reacción retronitroaldólica sobre ( <i>R</i> )-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol ( <i>R</i> )- <b>10f</b> parcialmente enriquecido	272
1.9. Procedimiento general para la síntesis de $\alpha$ -trifluorometil cetonas <b>11f-g</b> y <b>11o-p</b>	273
1.10. Procedimiento general para la síntesis de $\alpha$ -trifluorometil cetonas <b>11h</b> y <b>11n</b>	274
1.11. Procedimiento general para la reacción nitroaldólica enantioselectiva de $\alpha$ -trifluorometil cetonas catalizada por el complejo [( $\Delta,S,S,S$ )-binolam] <sub>3</sub> ·La(OTf) <sub>3</sub> ( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9La</b>	276
1.12. Procedimiento general para el “test de autodesproporción de enantiómeros” (test ESD)	280
1.13. Procedimiento general para la síntesis de $\beta$ -amino- $\alpha$ -trifluorometil	

alcoholes terciarios <b>13</b>	280
1.14. Determinación de la configuración absoluta de ( <i>S</i> )-3-amino-2-fenil-1,1,1-trifluoro-2-propanol ( <i>S</i> )- <b>13c</b>	283
1.15. Intento de resolución cinética sobre 2-fenil-1,1,1-trifluoro-3-nitro-2-propanol <b>12c</b>	288
1.16. Evaluación de la reacción retronitroaldólica sobre ( <i>S</i> )-2-fenil-1,1,1-trifluoro-3-nitro-2-propanol ( <i>S</i> )- <b>12c</b> enantioméricamente puro	288
1.17. Procedimiento general para la síntesis de $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcoholes terciarios <b>12</b> racémicos	289
1.18. Procedimiento general para la síntesis de $\beta$ -amino- $\alpha$ -trifluorometil alcoholes terciarios <b>13</b> racémicos	289
1.19. Determinación de los desplazamientos químicos inducidos	290
1.20. Síntesis de <i>N</i> -benciliden- <i>P,P</i> -difenilfosfinamida <b>14a</b>	290
1.21. Síntesis de <i>N</i> -bencilidencarbamato de <i>tert</i> -butilo <b>14b</b>	291
1.22. Síntesis de <i>N</i> -benciliden-4-metilbencensulfonamida <b>14c</b>	291
1.23. Procedimiento general para la reacción aza-Henry enantioselectiva de iminas catalizada por el complejo $[(\Delta,R,R,R)\text{-binolam}]_3 \cdot \text{La}(\text{OTf})_3$ ( $\Delta,R,R,R$ )- <b>9La</b>	292
1.24. Procedimiento general para la síntesis de $\beta$ -nitroaminas <b>15</b> racémicas	294
2. Experimentos de NMR bidimensionales	294

## ANEXO II. COLECCIÓN DE ESPECTROS NMR Y CROMATOGRAMAS HPLC

1. Colección de espectros NMR	297
1.1. Espectros $^1\text{H}$ NMR y $^{13}\text{C}$ NMR de las binaftolaminas <b>5a-g</b> y <b>8a-b</b>	297
1.2. Espectros $^1\text{H}$ NMR y $^{13}\text{C}$ NMR de los complejos $[(\Delta,S,S,S)\text{-binolam}]_3 \cdot \text{Ln}(\text{OTf})_3$ ( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Ln</b>	307
1.3. Espectros $^1\text{H}$ NMR y $^{13}\text{C}$ NMR de los $\beta$ -nitroalcoholes <b>10a-i</b>	314
1.4. Espectros $^1\text{H}$ NMR, $^{13}\text{C}$ NMR y $^{19}\text{F}$ NMR de los $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcoholes terciarios <b>12a-g</b>	323
1.5. Espectros $^1\text{H}$ NMR, $^{13}\text{C}$ NMR y $^{19}\text{F}$ NMR de los $\beta$ -amino- $\alpha$ -trifluorometil alcoholes terciarios <b>13b-c</b> y <b>13f-g</b>	330
1.6. Espectros NMR bidimensionales	334
2. Colección de cromatogramas HPLC	336

## ANEXO III. PUBLICACIONES

*Als meus pares i la meva germana*

*“Research is what I’m doing when I don’t know what I’m doing”*

*Werner von Braun*

## **I. INTRODUCCIÓN**

**CAPÍTULO 1.**  
**LANTÁNIDOS EN CATÁLISIS ENANTIOSELECTIVAS**

## 1. INTRODUCCIÓN

Los compuestos ópticamente activos juegan un importante papel en el desarrollo de la ciencia y la tecnología. Un gran número de funciones biológicas, por no decir la gran mayoría, requieren de quiralidad para su correcto funcionamiento. En el campo de los nuevos materiales, la utilización de compuestos quirales contribuye a la creación de nuevos productos con propiedades físicas únicas.<sup>1</sup> Por ello, la síntesis asimétrica<sup>2</sup> es de suma importancia en el desarrollo de un gran número de campos, como la industria farmacéutica, la física de nuevos materiales, la biología y la bioquímica, además de ser uno de los aspectos más fascinantes de la química orgánica sintética.

De los métodos disponibles para preparar moléculas quirales, la catálisis asimétrica<sup>3</sup> es uno de los de mayor interés, ya que la fuente de quiralidad se utiliza en cantidad subestequiométrica y ello supone una gran ventaja sobre otros métodos tradicionales. Aunque en los últimos años los enzimas estructuralmente modificados han empezado a ser utilizados,<sup>4</sup> la catálisis molecular homogénea resulta ser muy ventajosa, ya que las estructuras de los catalizadores pueden ser modificadas para aumentar su eficacia. Por este motivo, la catálisis asimétrica ha recibido durante las últimas décadas una considerable atención y su contribución a la síntesis orgánica se ha hecho cada vez más significativa,<sup>5</sup> proporcionando un acceso sumamente económico a compuestos enantioméricamente puros.

Estos avances recientes no se han aplicado tan sólo a escala de laboratorio, sino que muchas de estas transformaciones químicas enantioselectivas se aplican actualmente en la industria de química fina, farmacéutica, veterinaria y agroquímica, esto es para la preparación, por ejemplo, de fármacos, fungicidas, feromonas y aromas.

Además, constituye una de las metodologías más prometedoras para la sustitución de los procesos de síntesis de la industria de química fina y farmacéutica por otros más compatibles con el mantenimiento de una calidad medioambiental óptima.<sup>6</sup>

---

<sup>1</sup> Los cristales líquidos son un buen ejemplo de ello: Sharp, K.; Handschy, M. A. *Mol. Cryst. Liq. Cryst.* **1988**, *165*, 439.

<sup>2</sup> (a) *Advances in Asymmetric Synthesis*; Hassner, A., Ed.; JAI: Greenwich, England, 1995. (b) Gawley, R. E.; Aubé, J. En *Principles of Asymmetric Synthesis*; Baldwin, J. E.; Magnus, P. D., Ed.; Pergamon Press: Oxford, England, 1996.

<sup>3</sup> (a) *Applied Homogeneous Catalysis with Organometallic Compounds*; Herrmann, W. A.; Cornils, B., Ed.; VCH: Weinheim, Germany, 1996. (b) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; Wiley: New York, 1994. (c) *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; VCH: New York, 1994. (d) *Asymmetric Catalysis*; Bosnich, B., Ed.; Martinus Nijhoff: Dordrecht, Netherlands, 1986. (e) *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic Press: Orlando, FL, 1985; Vol. 5.

<sup>4</sup> (a) Tramontano, A.; Janda, K. D.; Lerner, R. A. *Science* **1986**, *234*, 1566. (b) Lerner, R. A.; Benkovic, S. J.; Schultz, P. G. *Science* **1991**, *252*, 659. (c) Kondo, H. En *Comprehensive Supramolecular Chemistry*; Murakami, Y., Ed.; Elsevier: Oxford, England, 1996; Vol. 4, p. 527.

<sup>5</sup> (a) *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N., Pfaltz, A., Yamamoto, H., Eds.; Springer: New York, 1999. (b) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2nd ed.; Ojima, I., Ed.; Wiley: New York, 2000.

<sup>6</sup> R. Noyori, Premio Nobel de Química 2001, sostiene en un artículo, todavía reciente, publicado en *Chem. Commun.* **2005**, *14*, 1807, que “nuestra capacidad de concebir una síntesis química sencilla y práctica es imprescindible para la supervivencia de nuestras especies”.



### 1.1. Catálisis asimétrica promovida por complejos quirales lantánidos

La evolución experimentada por la catálisis asimétrica desde sus inicios hasta la actualidad se ha conseguido mediante el uso de diferentes ácidos de Lewis.<sup>7</sup> Mientras que los catalizadores asimétricos que contienen metales del bloque *p* o del bloque *d* han sido estudiados extensamente,<sup>3,5</sup> la utilización de elementos del bloque *f* (lantánidos y actínidos) como componentes metálicos de catalizadores asimétricos tan sólo ha sido estudiada recientemente.<sup>8</sup>

Hasta principios de la década de los 80 la utilización de los lantánidos fue muy limitada. Las sales de lantánidos tetravalentes, como el nitrato cérico amónico (CAN), empleadas a menudo como oxidantes en síntesis orgánica, y los complejos de europio y de praseodimio utilizados en el campo de la resonancia magnética nuclear (NMR) como agentes de desplazamiento (*NMR shift reagents*),<sup>9</sup> constituían casi exclusivamente la mayor parte del uso que se daba a los lantánidos.

No obstante, la importancia de los lantánidos como reactivos y catalizadores en síntesis orgánica fue reconocida gracias a los trabajos pioneros de Kagan en reacciones promovidas por diioduro de samario<sup>10</sup> y de Luche en la reducción quimio y estereoselectiva de compuestos carbonílicos por el sistema tricloruro de cerio/borohidruro sódico.<sup>11</sup> Desde entonces, el crecimiento de esta área ha sido tal que, en la actualidad, constituyen un apartado relevante en la síntesis orgánica moderna.<sup>12</sup>

Además, se han descubierto aplicaciones biomédicas no invasivas muy importantes que utilizan lantánidos tales como la radioinmunoterapia contra el cáncer (en donde el isótopo <sup>90</sup>Y<sup>3+</sup> se emplea como

---

<sup>7</sup> Otra alternativa muy reciente que está suscitando un gran interés en catálisis asimétrica es la denominada *organocatálisis*. En esta aproximación, la reacción asimétrica tiene lugar en presencia de una cantidad subestequiométrica de un compuesto orgánico no metálico enantioméricamente puro, generalmente, de estructura relativamente simple. Véase, por ejemplo: (a) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5138. (b) Dalko, P. I.; Moisan, L. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 3726. (c) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2005.

<sup>8</sup> (a) Aspinall, H. C. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1807. (b) Shibasaki, M.; Yamada, K.-i.; Yoshikawa, N. En *Lewis Acids in Organic Synthesis*; Yamamoto, H., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2000; Vol. 2, Cap. 20.

<sup>9</sup> (a) Hinckley, C. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 5160. (b) Sievers, R. E. *Nuclear Magnetic Resonance Shift Reagents*; Academic Press: New York, 1973. (c) Cockerill, A. F.; Davies, G. L. O. *Chem. Rev.* **1973**, *73*, 553.

<sup>10</sup> (a) Namy, J. L.; Girard, P.; Kagan, H. B. *Nouv. J. Chim.* **1977**, *1*, 5. (b) Girard, P.; Namy, J. L.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 2693.

<sup>11</sup> (a) Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 2226. (b) Luche, J. L.; Rodríguez, L.; Crabbe, P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 601. (c) Gemal, A. L.; Luche, J. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5454.

<sup>12</sup> (a) Kagan, H. B.; Namy, J. L. *Tetrahedron* **1986**, *42*, 6573. (b) Imamoto, T. En *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Schreiber, S. L., Eds.; Pergamon Press: London, 1991; Vol. 1, Cap. 1.8, p. 231. (c) Molander, G. A. En *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Schreiber, S. L., Eds.; Pergamon Press: London, 1991; Vol. 1, Cap. 1.9, p. 251. (d) Molander, G. A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 29. (e) Imamoto, T. En *Lanthanides in Organic Synthesis*; Katritzky, A. R.; Meth-Cohn, O.; Rees, C. W., Eds.; Academic Press: London, 1994. (f) Molander, G. A.; Harris, C. R. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 307. (g) Nair, V.; Mathew, J.; Prabhakaran, J. *Chem. Soc. Rev.* **1997**, 127.

emisor  $\beta$ )<sup>13</sup> y la resonancia magnética nuclear de imagen *in vivo* (MRI) (en donde se utilizan complejos de gadolinio (III) como agentes de contraste paramagnético).<sup>14</sup>

Especialmente destacable es la utilización de complejos quirales de lantánidos como nuevos catalizadores enantioselectivos. Aunque el diseño de complejos para estas aplicaciones está lejos de ser una ciencia exacta, las propiedades de los lantánidos son muy convenientes para el ensamblaje de varios ligandos quirales alrededor del catión metálico posibilitando la formación de un entorno quiral adecuado en el cual la estereoquímica de la reacción pueda ser controlada eficazmente.

La discusión de ejemplos relevantes de catálisis enantioselectiva promovida por complejos lantánidos se ha organizado de acuerdo al tipo de ligando quiral empleado, con el objetivo de enfatizar la efectividad de los diferentes ligandos para crear un centro de coordinación quiral adecuado.

### 1.1.1. Propiedades intrínsecas de los elementos lantánidos

Los lantánidos<sup>15</sup> (Ln) son, estrictamente, el grupo de 15 elementos comprendidos entre el lantano y el lutecio, aunque se suelen incluir dentro de este grupo al escandio y al ytrio, cuyas propiedades químicas son muy parecidas.

Este grupo de elementos muestran una gradual variación en sus propiedades fisicoquímicas, lo que puede resultar útil en el proceso de diseño y optimización de su actividad catalítica.<sup>16</sup> Como propiedades más significativas de los complejos de lantánidos cabe destacar las siguientes:

(a) Los cationes de lantánidos, generalmente en estados de oxidación +2-+4, tienen un alto carácter electropositivo, comparable al de los metales alcalinos y alcalinotérreos, siendo el estado de oxidación +3 el más estable. En función de su estado de oxidación, el número de coordinación de estos iones oscila entre 6 y 9, pudiendo llegar a 12 en ciertos casos.<sup>17</sup>

(b) Presentan una configuración electrónica del tipo  $[\text{Xe}]4f^n$  ( $n = 1-14$ ) en donde la capa electrónica  $4f$  se encuentra inactiva, fuertemente apantallada por los orbitales llenos  $5s^2$  y  $5p^6$ . El carácter de estos elementos contrasta con los elementos del bloque  $d$  en el que los orbitales  $d$  externos

<sup>13</sup> Jang, Y. H.; Blanco, M.; Dasgupta, S.; Keire, D. A.; Shively, J. E.; Goddard III, W. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 6142.

<sup>14</sup> *The Chemistry of Contrast Agents for Medical Magnetic Resonance Imaging*; Merbach, A. E.; Toth, E., Eds.; Wiley: London, 2001.

<sup>15</sup> Los lantánidos fueron descubiertos entre 1850 (cerio) y 1945 (prometio). A menudo han sido llamados tierras raras, debido a que se suelen encontrar mezclados y normalmente como óxidos (antiguamente denominados tierras). Sin embargo, no son elementos “raros” ya que su abundancia en la litosfera es relativamente grande, con la excepción del prometio que es radiactivo y no se encuentra en la naturaleza. El termino “tierras raras” se emplea para designar al conjunto formado por los lantánidos, el escandio y el ytrio.

<sup>16</sup> (a) Anwander, R. En *Lanthanides: Chemistry and Use in Organic Synthesis*; Kobayashi, S., Ed.; Springer: Berlin, Germany, 1999; pp. 1-63. (b) Mikami, K.; Terada, M.; Matsunawa, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 3554.

<sup>17</sup> (a) Cotton, A. *Advanced Inorganic Chemistry*, 4th ed.; Wiley: New York, 1980. (b) Hart, F. A. *Comprehensive Coordination Chemistry*; Wilkinson, G., Ed.; Pergamon Press: New York, 1987; Vol. 3.

son ocupados secuencialmente. No presentan restricciones orbitálicas, por lo que no es preciso maximizar el solapamiento de orbitales como en la química de los metales de transición.

(c) El pobre solapamiento de los orbitales *d* con los orbitales de los ligandos y la contracción lantánida contribuye a la predominancia del carácter iónico en los complejos organolantánidos.

(d) De acuerdo con la clasificación derivada de la teoría de ácidos y bases duros y blandos (HSAB) de Pearson,<sup>18</sup> los cationes lantánidos se consideran ácidos duros, situados entre el estroncio (II) y el titanio (IV). La contribución iónica al enlace provoca que sean fuertemente oxofílicos, pudiendo ser expresada en términos de las energías de disociación ( $D_0$ ) de los enlaces Ln-O.<sup>19</sup> La interacción del metal central oxofílico con distintos sustratos es un factor importante que gobierna la quimio, regio y estereoselectividad de las reacciones catalizadas por lantánidos.

(e) El radio atómico y el radio iónico decrecen linealmente con el incremento del número atómico (contracción lantánida). Por este motivo, las interacciones metal-ligando vienen determinadas por factores electrostáticos, de manera que los cationes lantánidos interaccionan, preferentemente, con ligandos duros. A su vez, estas variaciones en el radio iónico tienen un efecto acusado en la formación, número de coordinación y reactividad de estos complejos.

(f) Dado que el estado de oxidación +3 es el más estable, los complejos con lantánidos divalentes son agentes reductores fuertes (por ejemplo,  $\text{Sm}^{2+}$ ,  $\text{Eu}^{2+}$ ,  $\text{Tm}^{2+}$ ,<sup>20</sup> e  $\text{Yb}^{2+}$  poseen potenciales redox de -1.55, -0.36, -2.1 y -1.15 V respectivamente). Por otro lado, las sales de lantánidos tetravalentes como  $\text{Ce}^{4+}$ ,  $\text{Pr}^{4+}$  o  $\text{Tb}^{4+}$  son agentes oxidantes enérgicos.

(g) Los complejos lantánidos son activos en reacciones de sustitución de ligandos y alcanzan el equilibrio asociación-disociación rápidamente. Es decir, el intercambio de ligandos es, en general, fácil.

(h) La acidez de Lewis ( $Z/r^3$ ;  $Z$  = carga y  $r$  = radio iónico) es particularmente débil en los complejos derivados de los cationes lantánidos (III) más grandes.<sup>21</sup> Estos sistemas están considerados en síntesis orgánica como catalizadores ácidos de Lewis suaves. De entre todos ellos, el escandio (III) es el ácido de Lewis más fuerte (comparable al aluminio (III)) debido al pequeño tamaño del catión, originando la formación de los complejos más estables, con la mayor interacción electrostática metal-ligando y fuerza del enlace iónico. El yterbio (III) es el catión propiamente lantánido con mayor acidez de Lewis (incluso superior al lutecio (III)) probablemente debido al incompleto número de electrones (trece) que posee en los orbitales *4f*, lo cual le confiere mayor capacidad de atracción electrónica. El mismo argumento es aplicable a las anomalías en el carácter ácido de Lewis de gadolinio (III) y europio (III). Estos datos parecen correlacionar bien con el hecho experimental de que las sales de escandio (III) y de yterbio (III) se hayan demostrado como los reactivos más eficaces en catálisis promovida por sales

---

<sup>18</sup> (a) Pearson, R. G. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 3533. (b) *Hard and Soft Acids and Bases*; Pearson, R. G., Ed.; Dowden, Hutchinson & Ross: Stroudsburg, PA, 1973.

<sup>19</sup> (a) Murad, E.; Hildenbrand, D. L. *J. Chem. Phys.* **1980**, *73*, 4005. (b) Samsonov, G. V. *The Oxide Handbook*, 2nd ed.; IFI/Plenum: New York, 1982; pp. 86-105.

<sup>20</sup> Nugent, L. J.; Baybarz, R. D.; Burnett, J. L.; Ryan, J. L. *J. Phys. Chem.* **1973**, *77*, 1528.

<sup>21</sup> Tsuruta, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. *Chem. Commun.* **1999**, 1703.

de lantánidos. En la Tabla 1.1 se muestran resumidas algunas de las propiedades atómicas más significativas de los cationes  $\text{Ln}^{3+}$  del grupo de los elementos lantánidos.

**Tabla 1.1. Algunas propiedades atómicas de los cationes lantánidos,  $\text{Ln}^{3+}$ .**

Símbolo	Configuración electrónica ( $\text{Ln}^{3+}$ )	Radio iónico <sup>22</sup> ( $\text{Ln}^{3+}$ , 6-coord.) (Å)	Oxofilia [ $D_0(\text{Ln-O})$ , ( $\pm 5$ Kcal/mol)]	Electronegatividad (Pauling) <sup>23</sup>	$\text{Ln}^{2+}$ $E^0(\text{M}^{3+}/\text{M}^{2+})$ (V) <sup>24</sup>	$\text{Ln}^{4+}$ $E^0(\text{M}^{4+}/\text{M}^{3+})$ (V)
Sc	[Ar]	0.745	165	1.3	-	-
Y	[Kr]	0.900	170	1.2	-	-
La	[Xe]	1.032	190	1.1	-	-
Ce	[Xe]4f <sup>1</sup>	1.01	188	1.1	-	<b>1.74</b>
Pr	[Xe]4f <sup>2</sup>	0.99	∨	1.1	-	3.2
Nd	[Xe]4f <sup>3</sup>	0.983	167	1.1	-	-
Pm	[Xe]4f <sup>4</sup>	0.97	-	1.1	-	-
Sm	[Xe]4f <sup>5</sup>	0.958	136	1.1	<b>-1.55</b>	-
Eu	[Xe]4f <sup>6</sup>	0.947	112	1.1	-0.36	-
Gd	[Xe]4f <sup>7</sup>	0.938	170	1.1	-	-
Tb	[Xe]4f <sup>8</sup>	0.923	∨	1.1	-	3.1
Dy	[Xe]4f <sup>9</sup>	0.912	∨	1.1	-	-
Ho	[Xe]4f <sup>10</sup>	0.901	∨	1.1	-	-
Er	[Xe]4f <sup>11</sup>	0.890	144	1.1	-	-
Tm	[Xe]4f <sup>12</sup>	0.880	122	1.1	-2.1	-
Yb	[Xe]4f <sup>13</sup>	0.868	95	1.1	-1.15	-
Lu	[Xe]4f <sup>14</sup>	0.861	159	1.1	-	-

Por lo que hace referencia a aspectos termodinámicos y cinéticos cabe destacar que, aunque los enlaces Ln-X pueden ser termodinámicamente muy estables, es habitual que sean cinéticamente lábiles debido a la elevada tendencia al intercambio de ligando. Esto se traduce en que los compuestos derivados de sales de lantánidos pueden descomponerse con relativa facilidad en presencia de trazas de agua. La tendencia a hidrolizarse depende del  $pK_a$  (en agua) de los ligandos para el caso de complejos organolantánidos y de la competencia entre solvatación o complejación del disolvente según la clasificación derivada de la teoría HSAB para las sales inorgánicas (Figura 1.1). Los complejos organolantánidos que contienen enlaces  $\sigma$  con, por ejemplo, grupos alquilo o alcóxido, se hidrolizan rápidamente con trazas de agua, formando sus correspondientes hidróxidos. Incluso ligandos con valores de  $pK_a$  menores que agua como, por ejemplo, derivados fenólicos tienen tendencia a hidrolizarse debido a la formación de hidróxidos insolubles.

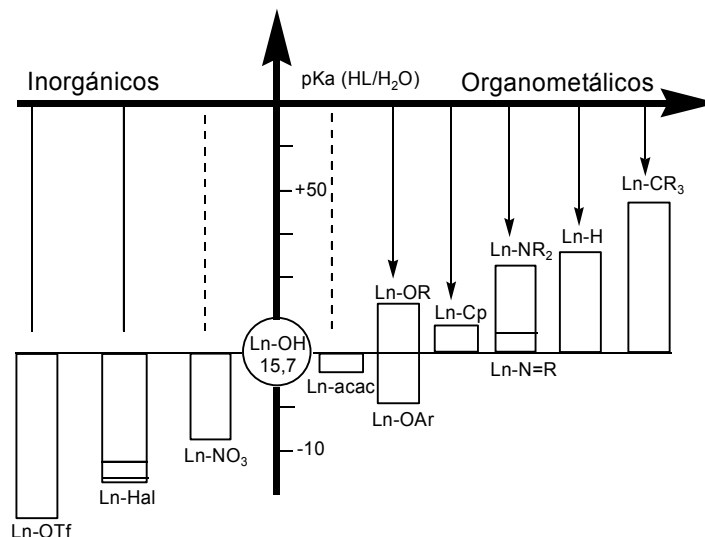
Sin embargo, la presencia de grupos funcionales fuertemente dadores o aniones quelatantes, por ejemplo, acetilacetato (acac) pueden dar lugar a complejos estables frente a las trazas de agua, como

<sup>22</sup> Shannon, R. D. *Acta Cryst.* **1976**, *A32*, 751.

<sup>23</sup> Husain, M.; Batra, A.; Srivastava, K. S. *Polyhedron* **1989**, *8*, 1233.

<sup>24</sup> (a) Morss, L. R. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 827. (b) Morss, L. R. En *Handbook on the Physics and Chemistry of Rare Earths*; Gschneidner, K. A. Jr.; Eyring, L.; Choppin, G. R.; Lander, G. H., Eds.; Elsevier: Amsterdam, Netherlands, 1984; Cap. 122.

es el caso de 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno (BINOL o binaftol),<sup>25</sup> polipirazolilborato<sup>26</sup> y complejos tipo porfirinas.<sup>27</sup> Estos complejos pueden actuar eficazmente como ácidos de Lewis en disolventes orgánicos no anhidros.



**Figura 1.1. Hidrólisis de complejos organolantánidos y de sales de lantánidos (inorgánicas).**

Además, su baja toxicidad,<sup>28</sup> su abundancia natural relativamente alta y su precio asequible (con la excepción del escandio), los han convertido en unos reactivos atractivos para ser empleados en síntesis orgánica.

### 1.1.2. Complejos derivados de dicetonatos de lantánidos

Los complejos de los cationes lantánidos (III) paramagnéticos, en particular Pr (III) ( $4f^2$ ), Eu (III) ( $4f^6$ ) e Yb (III) ( $4f^{13}$ ) con ligandos aquirales  $\beta$ -dicetonato como fod ( $C_3F_7C(O)CHC(O)Bu'$ ) y thd ( $Bu' C(O)CHC(O)Bu'$ ) son bien conocidos como reactivos lantánidos de desplazamiento (*lanthanide shift reagents*, LSR). La utilización de complejos quirales basados en  $\beta$ -dicetonatos ha permitido el análisis de muestras quirales no racémicas por NMR. Fundamentándose en la interacción ácido de Lewis-base de Lewis que se establece entre el lantánido central y el sustrato, Danishefsky fue pionero al proponer el uso de un reactivo lantánido de desplazamiento como catalizador enantioselectivo ácido de

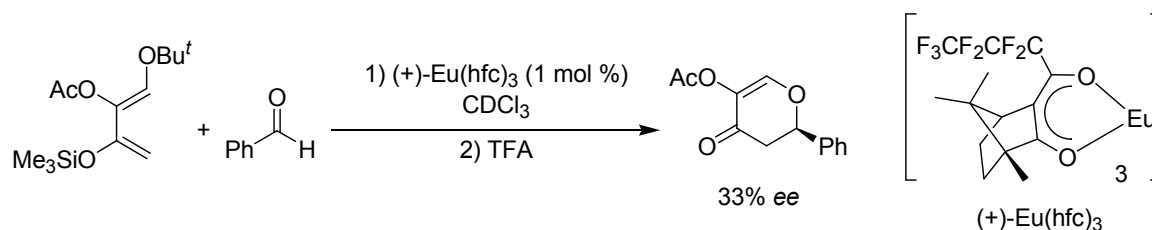
<sup>25</sup> Sasai, H.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Tanaka K.; Date, T.; Okamura, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10372.

<sup>26</sup> Reger, D. L.; Lindeman, J. A.; Lebioda, L. *Inorg. Chim. Acta* **1987**, *139*, 71.

<sup>27</sup> Sessler, J. L.; Hemmi, G.; Mody, T. D.; Murai, T.; Burrell, A.; Young, S. W. *Acc. Chem. Res.* **1994**, *27*, 43.

<sup>28</sup> De acuerdo con algunas investigaciones sobre la toxicidad de sales de lantánidos, los cloruros, nitratos y citratos de la serie lantánida poseen el mismo nivel de toxicidad que el cloruro sódico. Esto indica que los lantánidos no son tóxicos por vía oral. De todas maneras, debe evitarse el contacto con los ojos y los pulmones.

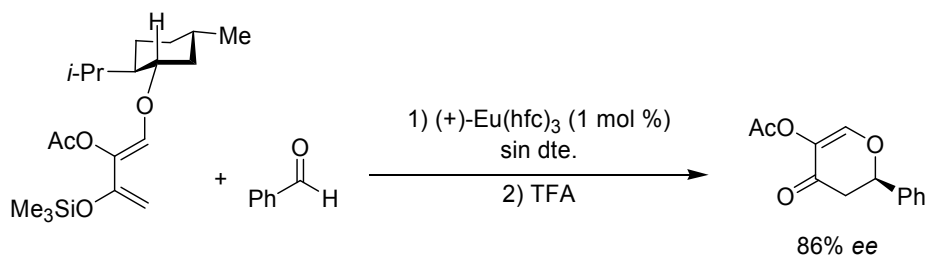
Lewis en 1983.<sup>29</sup> La reacción hetero-Diels-Alder fue catalizada por  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  y el uso de su análogo quiral tris[3-(heptafluoropropilhidroximetileno)-(+)-alcanforato] de europio (III) ((+)- $\text{Eu}(\text{hfc})_3$ ) en la reacción entre benzaldehído y un silioxidieno permitió la obtención del correspondiente aducto con un exceso enantiomérico (*ee*) del 33% (Esquema 1.1).



**Esquema 1.1. Primer ejemplo de catálisis enantioselectiva promovida por una sal lantánida quiral.**

La subsiguiente optimización de las condiciones de reacción (-10 °C, sin disolvente) incrementaron el exceso enantiomérico hasta el 58%. El incremento de la cantidad de catalizador, aunque aumentó la velocidad de la reacción, no mejoró la enantioselectividad.<sup>30</sup>

La introducción del auxiliar quiral L-mentilo en el carbono 1 del dieno usado en la reacción hetero-Diels-Alder catalizada por (+)- $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  dio lugar a una mayor diastereo y enantioselectividad, obteniéndose el aducto con un 86% *ee* (Esquema 1.2). Paralelamente, al usar el catalizador aquiral  $\text{Eu}(\text{fod})_3$  el producto solamente se obtuvo con un 10% *ee*, demostrándose la importancia de la interacción entre el sustrato y catalizador quirales (doble estereoselección).



**Esquema 1.2. La introducción del auxiliar quiral L-mentilo en el dieno usado en la reacción hetero-Diels-Alder catalizada por (+)- $\text{Eu}(\text{hfc})_3$  condujo a una mejora en la enantioselectividad.**

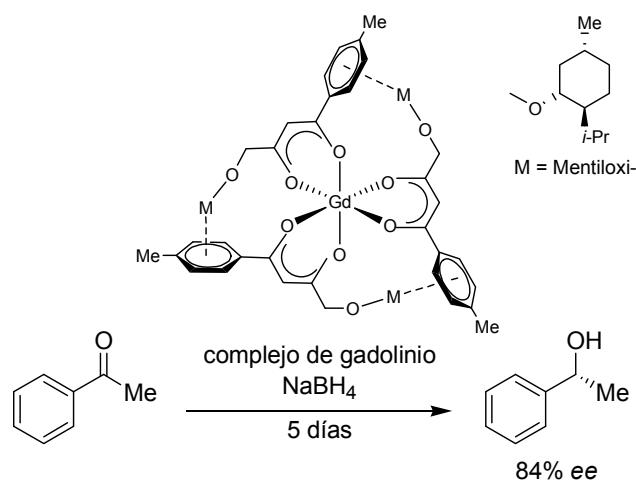
El auxiliar quiral L-mentilo también se utilizó para preparar derivados del ligando  $\beta$ -dicetonato que se usaron en un complejo quiral lantánido tris( $\beta$ -dicetonato) en donde las interacciones no covalentes entre estos fijan la conformación del complejo.<sup>31</sup> El complejo de gadolinio catalizó enantioselectivamente la reducción de cetonas con borohidruro sódico (Esquema 1.3). Aunque fue

<sup>29</sup> Bednarski, M.; Danishefsky, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 3716.

<sup>30</sup> Bednarski, M.; Maring, C.; Danishefsky, S. *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 3451.

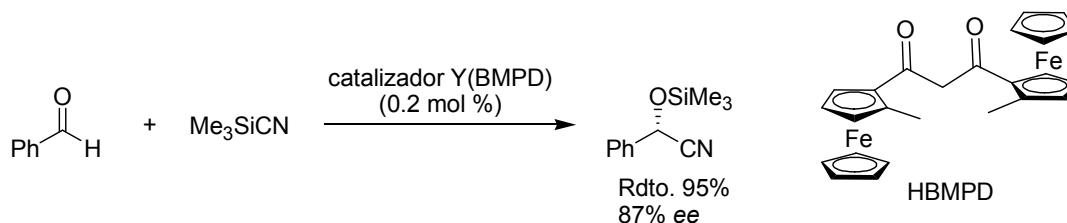
<sup>31</sup> Okawa, H.; Tokunaga, H.; Katsuki, T.; Koikawa, M.; Kida, S. *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 4373.

necesaria una cantidad estequiométrica de complejo, este pudo ser recuperado inalterado al final de la reacción.



**Esquema 1.3. Reducción de cetonas con borohidruro sódico catalizada por un complejo de gadolinio.**

Otro derivado de  $\beta$ -dicetonatos consistió en la bis(ferrocenil)dicetona quiral (*R,R*)-1,3-bis(2-metilferrocenil)propan-1,3-diona (HBMPD) que reaccionó con  $Y(OPr^i)_3$  (probablemente mejor formulado como  $[Y_5O(OPr^i)_{13}]$ ) para dar un complejo activo en la sililcianación enantioselectiva de aldehídos<sup>32</sup> (Esquema 1.4). Aunque la naturaleza exacta del catalizador no se determinó, una proporción ligando-lantánido 1:1 fue la que permitió obtener una elevada enantioselectividad.<sup>33</sup>



**Esquema 1.4. Sililcianación enantioselectiva de aldehídos catalizada por un complejo quiral de ytrio.**

### 1.1.3. Complejos derivados de alcóxidos de lantánidos

Los alcóxidos de lantánidos<sup>34</sup> pueden actuar simultáneamente como ácido de Lewis (debido a que el lantánido central está coordinativamente insaturado) y como base de Brönsted (debido a la naturaleza iónica del enlace lantánido-alcóxido). Muestran actividad catalítica en muchas reacciones

<sup>32</sup> Abiko, A.; Wang, G.-q. *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 2264.

<sup>33</sup> Abiko, A.; Wang, G.-q. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 11405.

<sup>34</sup> Para una excelente revisión de los alcóxidos de lantánidos, véase: Mehrota, R. C.; Singh, A.; Tripathi, U. M. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1287.

racémicas y, actualmente, hay muchos ejemplos de catálisis enantioselectiva promovida por alcóxidos de lantánidos quirales como se muestra a continuación.

### 1.1.3.1. Complejos heterobimetálicos de Shibasaki

Especialmente brillante es la labor realizada por el grupo de investigación del Prof. Masakatsu Shibasaki. Este grupo de trabajo ha sido el responsable del desarrollo de complejos heterobimetálicos como catalizadores en síntesis asimétrica a partir de alcóxidos de lantánidos.<sup>35</sup>

La mayoría de sistemas catalíticos tradicionales presentan un único centro de reacción útil para la catálisis. Durante la catálisis, reactivo o sustrato se coordinan a dicho centro, activándose y orientándose, de manera que el otro reactivo puede atacarlo selectivamente, dando lugar al producto de reacción. También existen sistemas en los que reactivo y sustrato se coordinan a un mismo centro de reacción, normalmente un metal de transición, lo que hace posible, gracias a su disposición espacial adecuada, que reaccionen rápida y selectivamente.

No obstante, la mayoría de catalizadores artificiales se encuentran aún lejos de ofrecer las selectividades, reactividades y altas especificidades de los enzimas, así como sus suaves condiciones de reacción. Una de las ventajas de los enzimas frente a la mayoría de los catalizadores artificiales es que disponen de dos o más sitios activos para la catálisis (Figura 1.5). La función sinérgica de los sitios activos convierten a los sustratos en especies más reactivas en el estado de transición y controlan la disposición de los grupos funcionales en el espacio situándolos próximos entre sí. Este concepto, denominado catálisis multifuncional, es clave para incrementar las posibilidades de los catalizadores artificiales.<sup>36</sup>

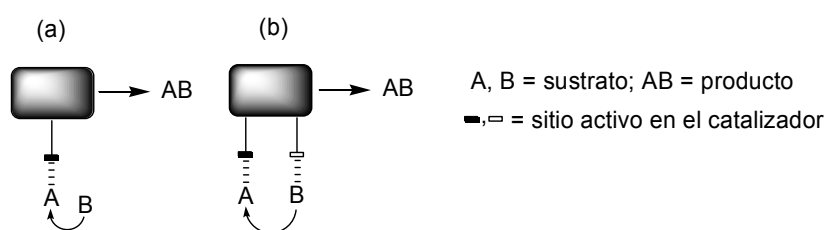


Figura 1.5. (a) Catalizadores con un sitio activo y (b) catalizadores multifuncionales.

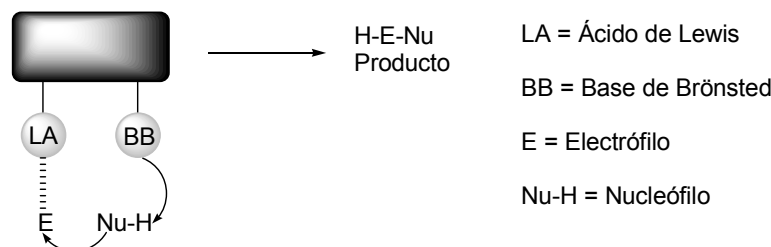
Fundamentándose en este concepto, Shibasaki ha desarrollado nuevos e innovadores sistemas catalíticos multifuncionales que se caracterizan por poseer dos centros de coordinación de diferente categoría, lo que hace posible que los dos reactivos (nucleófilo y electrófilo) se coordinen y orienten en

<sup>35</sup> Shibasaki, M.; Sasai, H.; Arai, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1236.

<sup>36</sup> Para algunas revisiones sobre enzimas artificiales, véase: (a) Kirby, A. J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 707. (b) Breslow, R.; Dong, S. D. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 1997. (c) Williams, N. H.; Takahashi, B.; Wall, M.; Chin, J. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 485. (d) Molenveld, P.; Engbersen, J. F. J.; Reindhoudt, D. N. *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 75.

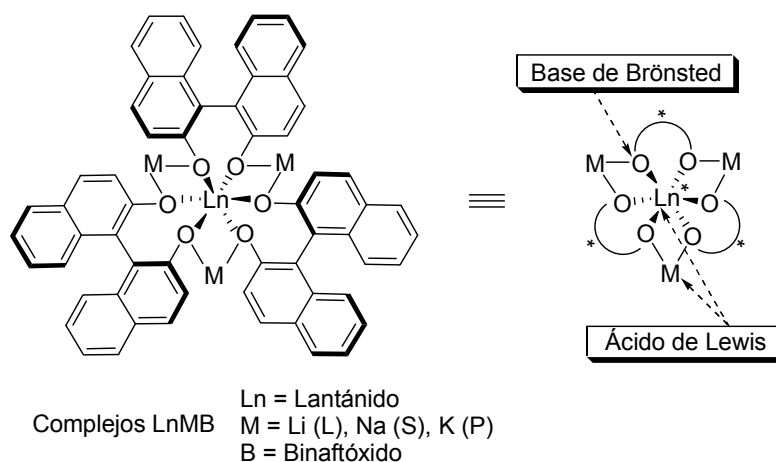


dos centros próximos diferentes. De esta forma, se pueden llevar a cabo transformaciones químicas que no hubieran sido posibles usando tan sólo catalizadores ácidos de Lewis convencionales. Este tipo de sistemas en el que existe más de un centro activo (Figura 1.6), característica muy común en los sistemas biológicos, han aparecido en el campo de la catálisis asimétrica durante los últimos años recibiendo el nombre de catalizadores multifuncionales.<sup>37</sup>



**Figura 1.6. Catálisis multifuncional empleando las funciones sinérgicas de un ácido de Lewis (LA) y una base de Brønsted (BB).**

Los complejos heterobimetálicos diseñados por Shibasaki (denominados genéricamente LnMB)<sup>38</sup> están formados por un lantánido central, tres metales alcalinos idénticos (sodio, litio o potasio) situados en la periferia del catalizador y tres unidades de binaftóxido que son las encargadas de dar quiralidad al sistema (Figura 1.7). Pueden clasificarse como arilóxidos covalentes de lantánido y metal alcalino.



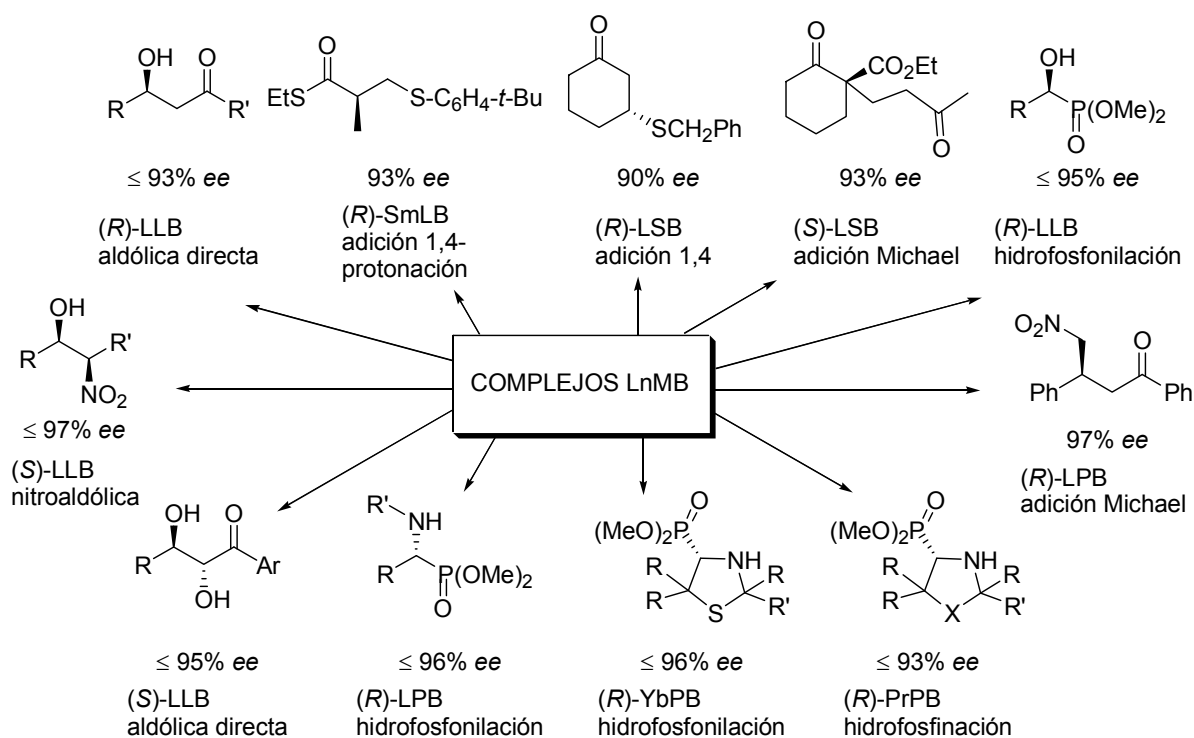
**Figura 1.7. Catalizadores heterobimetálicos (LnMB) desarrollados por Shibasaki.**

<sup>37</sup> Para algunas revisiones sobre distintos tipos de catalizadores multifuncionales, véase: (a) Sawamura, M.; Ito, Y. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 857. (b) Steinhagen, H.; Helmchen, G. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 2339. (c) van den Beuken, E. K.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 12985. (d) Rowlands, G. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 1865. (e) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4566.

<sup>38</sup> La terminología LnMB hace referencia a un complejo de estequiometría 3:1, en donde Ln = lantánido; M = metal alcalino: litio (L), sodio (S), potasio (P); B = (binaftóxido)<sub>3</sub>.

Estos catalizadores presentan basicidad de Brønsted en los oxígenos del binaftóxido, así como carácter ácido de Lewis en los metales alcalinos y en el lantánido por lo que son catalizadores que, a priori, pueden actuar de forma multifuncional.<sup>39</sup> Además, toda esta biblioteca de complejos isoestructurales proporcionan una estructura versátil para que las propiedades del catalizador puedan modularse con precisión en función de la combinación adecuada del lantánido central y del metal alcalino de la periferia.

Durante la última década, Shibasaki ha puesto de manifiesto su utilidad en la catálisis de un gran número de reacciones orgánicas (Figura 1.8), incluyendo la mayoría de las reacciones “clásicas” de formación de enlaces carbono-carbono como, por ejemplo, la reacción nitroaldólica, la reacción de adición de Michael, la condensación aldólica e, incluso, reacciones de oxidación y de formación de enlaces carbono-fósforo, en todos los casos obteniendo excelentes rendimientos químicos y estereoselectividades.<sup>40</sup>



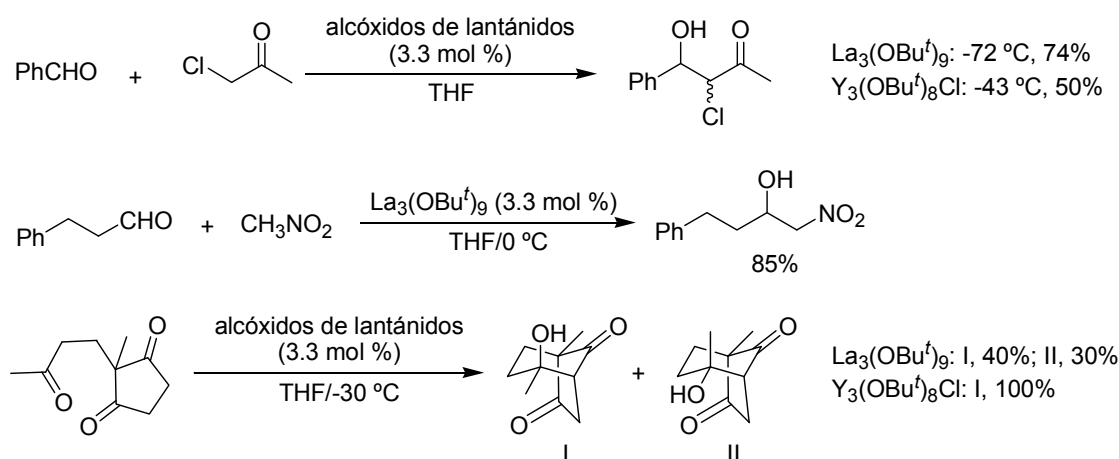
**Figura 1.8. Ejemplos representativos de reacciones enantioselectivas catalizadas por los complejos heterobimetálicos (LnMB).**

### 1.1.3.1.1. Diseño, desarrollo y análisis estructural de los complejos heterobimetálicos

<sup>39</sup> *Multimetallic Catalysts in Organic Synthesis*; Shibasaki, M.; Yamamoto, Y., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2004.

<sup>40</sup> Para una revisión de las aplicaciones de los complejos LnMB, véase: (a) Shibasaki, M.; Gröger, H. En *Lanthanides: Chemistry and Use in Organic Synthesis*; Kobayashi, S., Ed.; Springer: Berlin, Germany, 1999; pp. 200-232. (b) Shibasaki, M.; Yoshikawa, N. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2187. (c) Kanai, M.; Kato, N.; Ichikawa, E.; Shibasaki, M. *Synlett* **2005**, 1491. (d) Shibasaki, M.; Kanai, M.; Matsunaga, S. *Aldrichimica Acta* **2006**, *39*, 31.

El desarrollo de estos complejos se inició con el uso de *tert*-butóxido de circonio (IV) como promotor de enolatos en reacciones de condensación aldólica.<sup>41</sup> Aunque estas reacciones procedían de forma eficaz con cantidades estequiométricas de *tert*-butóxido de circonio (IV), no funcionaban cuando éste se empleaba de forma catalítica. Los alcóxidos de lantánidos debían ser bases más fuertes que los alcóxidos de los metales del grupo IV,<sup>42</sup> debido al bajo potencial de ionización (5.4-6.4 eV) y a la baja electronegatividad (1.1-1.3) de los lantánidos,<sup>43</sup> por lo que los utilizaron con éxito, como promotores de reacciones aldólicas y análogas (Esquema 1.7), lo que les sugirió la posibilidad de desarrollar especies quirales básicas a partir de alcóxidos de lantánidos.



**Esquema 1.7. Reacciones aldólicas catalizadas por alcóxidos de lantánidos.**

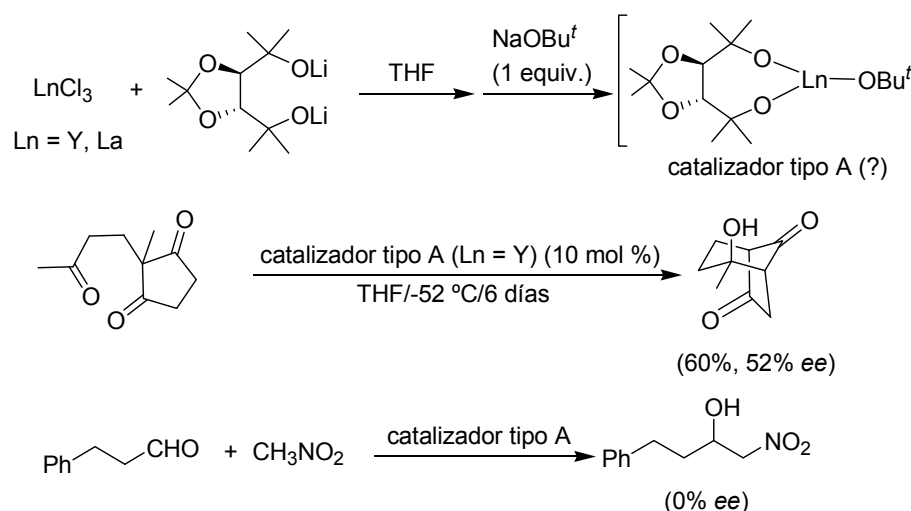
En primer lugar, Shibasaki y colaboradores prepararon catalizadores asimétricos tipo A a partir de tricloruros de lantánidos (LnCl<sub>3</sub>, Ln = Y, La) y como fuente quiral emplearon dioles bidentados ópticamente activos.<sup>44</sup> Las primeras reacciones que realizaron con el catalizador tipo A, de estructura desconocida, condujeron a resultados mediocres. Así, para la condensación aldólica intramolecular de 2-(3-oxobutil)-2-metil-ciclopentan-1,3-diona obtuvieron un exceso enantiomérico del 52%, mientras que la reacción nitroaldólica entre hidrocinaldehído y nitrometano dio lugar a una mezcla racémica (Esquema 1.8).

<sup>41</sup> Sasai, H.; Kirio, Y.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 5306.

<sup>42</sup> Titanio, circonio y hafnio.

<sup>43</sup> *Lange's Handbook of Chemistry*; Dean, J. A., Ed.; McGraw-Hill: New York, 1972.

<sup>44</sup> Beck, A. K.; Bastani, B.; Plattner, D. A.; Petter, W.; Seebach, D.; Braunschweiger, H.; Gysy, P.; Vecchia, L. L. *Chimia* **1991**, *45*, 238.

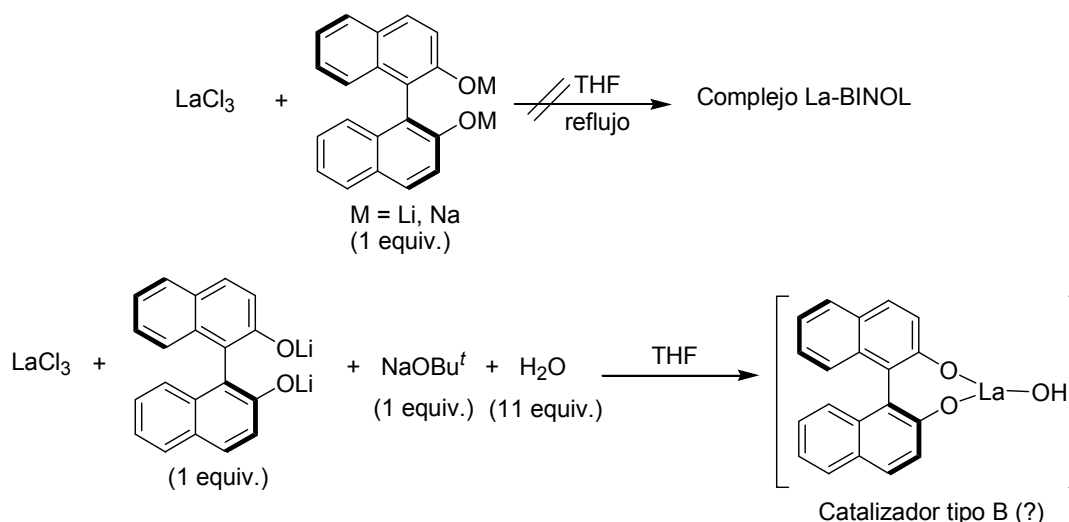


**Esquema 1.8. Preparación de catalizadores asimétricos tipo A y su aplicación en reacciones aldólicas y análogas.**

En el estudio mecanístico posterior se observó que al tratar el producto de la condensación aldólica con el catalizador tipo A a  $-30^\circ\text{C}$  la pureza enantiomérica del aldol disminuía. Este hecho sugería la existencia de una reacción retroaldólica competitiva debida al fácil intercambio entre el ligando quiral del catalizador y el producto de la reacción. A su vez, el espectro  $^{13}\text{C}$  NMR de una mezcla del catalizador tipo A y nitrometano reveló un intercambio del ligando quiral por éste último, lo que provocaba que la reacción evolucionase a través de un nitronato aquiral.

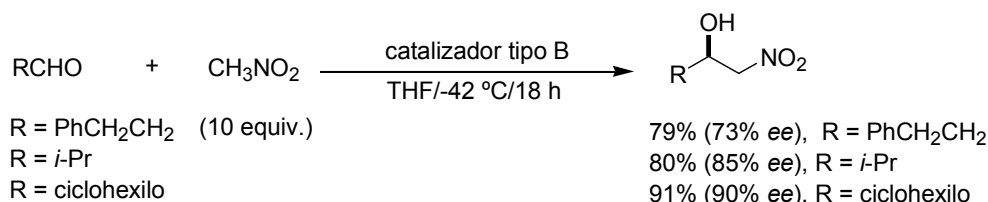
Para suprimir este desfavorable intercambio de ligando, Shibasaki propuso utilizar ligandos quirales bidentados más ácidos, como 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno (BINOL o binaftol). En función de los resultados obtenidos anteriormente con diferentes alcóxidos de lantánidos seleccionaron como metal central al lantano.

Los primeros intentos de preparación del nuevo catalizador consistieron en hacer reaccionar tricloruro de lantano anhidro con las sales metálicas dialcalinas de BINOL en tetrahidrofurano. Sin embargo, la reacción no funcionó y se recuperaron los productos de partida incluso tras haber refluído la mezcla. Contrariamente a lo esperado, la reacción de tricloruro de lantano anhidro con las sales metálicas dialcalinas de BINOL transcurrió suavemente en presencia de pequeñas cantidades de agua (Esquema 1.9).



**Esquema 1.9. Preparación de los catalizadores asimétricos tipo B. La estructura propuesta para el catalizador tipo B es meramente especulativa.**

Con el catalizador tipo B preparado a partir de tricloruro de lantano, 1 equiv. de (*S*)-binaftóxido de litio, 1 equiv. de *tert*-butóxido sódico<sup>45</sup> y 11 equiv. de agua llevaron a cabo la primera reacción nitroaldólica catalítica asimétrica.<sup>46</sup> Aunque el catalizador se utilizó en cantidad subestequiométrica, los autores no precisaron la cantidad exacta del mismo, ya que al ser desconocida su estructura y estequiometría, la cantidad empleada era incierta (Esquema 1.10).



**Esquema 1.10. Primera reacción nitroaldólica asimétrica catalizada por el catalizador tipo B.**

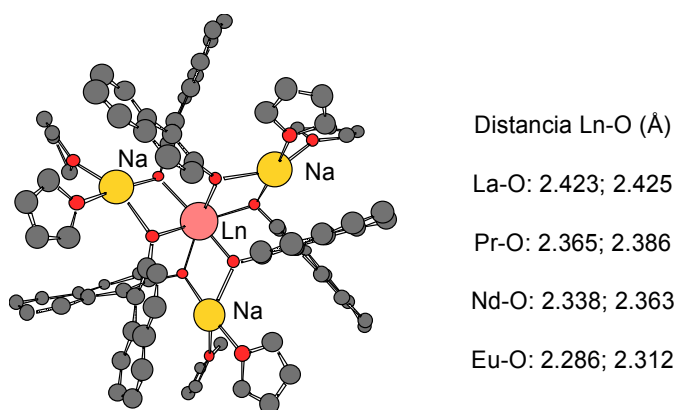
Para explicar los excelentes niveles de enantioselección obtenidos se precisaba conocer la estructura del catalizador tipo B. Si bien como hipótesis de partida se había especulado con la formación de un hidróxido de lantano quiral, los estudios por espectrometría de masas (LDI-TOF) revelaron que la estructura del catalizador consiste en un complejo heterobimetálico formado por un átomo de lantano, tres átomos de litio y tres unidades de binaftóxido. Esta propuesta también estaba fundamentada en la gran similitud existente en los espectros de masas de otros complejos de lantánidos, con sus correspondientes masas atómicas y distribuciones isotópicas.

<sup>45</sup> Alternativamente se puede usar hidróxido sódico. Sin embargo, los autores recomiendan utilizar una disolución de *tert*-butóxido sódico en tetrahidrofurano, ya que de esta forma se puede medir la cantidad añadida con una mayor precisión.

<sup>46</sup> Sasai, H.; Susuki, T.; Arai, S.; Arai, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 4418.

No obstante, la confirmación inequívoca de la estructura del catalizador precisaba de la obtención de un cristal con la suficiente calidad para realizar una difracción de rayos X. Para ello, se llevaron a cabo numerosos intentos infructuosos de obtención de un cristal. Una de las razones del bajo carácter cristalino de estos complejos es atribuible a la contaminación con cloruro de litio en la disolución de catalizador. Para suprimir este efecto, planearon preparar cristales a partir de los complejos que no contuvieran sales de litio.

Partiendo de tricloruros de lantánidos, (*R*)-binaftóxido de sodio, *tert*-butóxido sódico y agua, cristalizaron en tetrahidrofurano varios complejos de lantánidos. El análisis elemental de estos cristales sugirió que se trataba de una estequiometría  $\text{LnNa}_3(\text{binaftóxido})_3 \cdot 6\text{THF} \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , la cual fue confirmada por análisis de la difracción de rayos X de los complejos de lantano, europio, praseodimio y neodimio.<sup>25,47</sup> La morfología de cada uno de los complejos es prácticamente idéntica y la única diferencia entre ellos es la distancia entre cada uno de los ligandos y el átomo central (Figura 1.9).



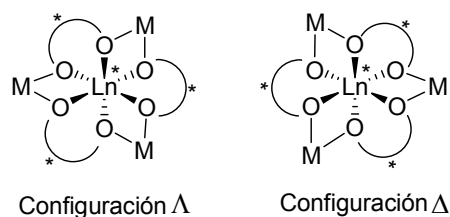
**Figura 1.9.** Estructura de difracción de rayos X de los complejos (3:1) de lantánido, sodio y binaftóxido (LnSB).

A todo ello hay que añadir un dato estructural relevante. Aunque cada complejo tenga un centro quiral en el lantánido y, por lo tanto, pueda dar lugar a dos diastereoisómeros, las estructuras de difracción de rayos X revelan que sólo existe la forma  $\Lambda$ <sup>48</sup> de los mismos.<sup>49</sup> Ello puede ser debido a la mayor estabilidad termodinámica de esta forma sobre la forma  $\Delta$  (Figura 1.10).

<sup>47</sup> Sasai, H.; Arai, T.; Satow, Y.; Houk, K. N.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6194.

<sup>48</sup> En química inorgánica se emplea la nomenclatura  $\Lambda$  y  $\Delta$  para designar la quiralidad de centros metálicos en complejos. Es equivalente a la quiralidad de hélice que emplea los términos M (*left-handed*) y P (*right-handed*) respectivamente. Véase: Cahn, R. S.; Ingold, C.; Prelog, V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1966**, *5*, 385.

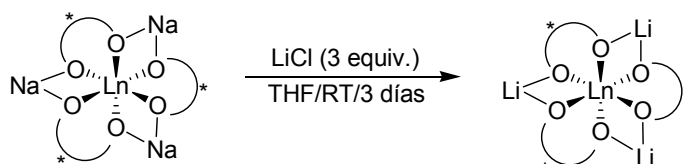
<sup>49</sup> Este fenómeno se denomina *predetermined chirality in metal centers*, véase: Knof, U.; Zelewsky, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 302.



**Figura 1.10. Dos posibles configuraciones de los complejos heterobimetálicos.**

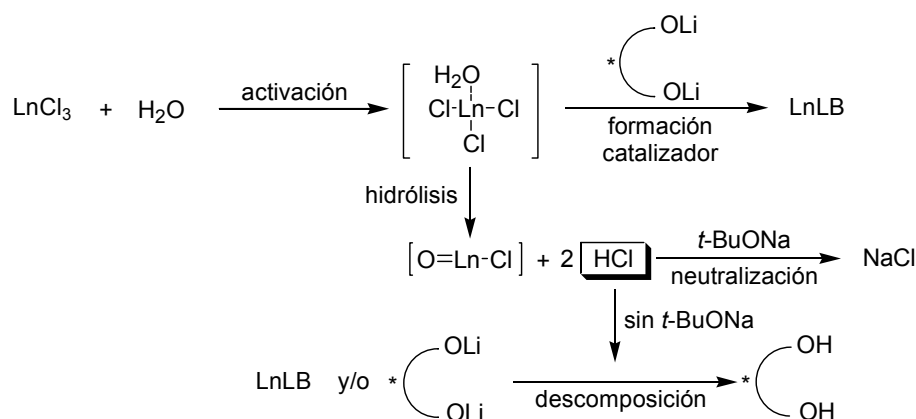
Los cristales de los complejos LnSB mostraron patrones de masa similares a los de los complejos LnLB, con la única diferencia que contienen sodio en lugar de litio. Curiosamente, catalizaron de igual forma la reacción nitroaldólica aunque produjeron mezclas racémicas. Esto parecía poner en evidencia que las especies verdaderamente activas debían ser los complejos LnLB, por lo que se intentó su preparación a partir de los complejos LnSB y cloruro de litio (Esquema 1.11).

La espectrometría de masas (LDI-TOF) permitió seguir la evolución del proceso anterior. De hecho, bajo esas condiciones se detectó por dicha técnica un completo intercambio de sodio por litio. Tal y como se había previsto, el complejo LnLB preparado a partir de LnSB dio idénticos resultados en la reacción nitroaldólica que el complejo LnLB preparado de manera directa a partir de tricloruro de lantánido y binaftóxido de litio. Por lo tanto, aunque la estructura de los complejos LnSB y LnLB parecía ser la misma, sólo este último se comportaba como un catalizador eficaz de la reacción nitroaldólica asimétrica, sugiriendo que el metal alcalino debía desempeñar algún papel en la reacción.



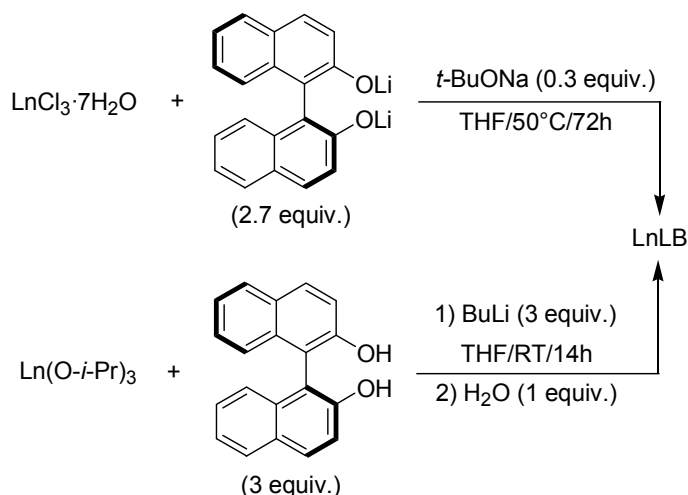
**Esquema 1.11. Preparación de los complejos LnLB a partir de los complejos LnSB.**

Respecto al rol que juegan tanto el agua como el *tert*-butóxido sódico en la formación del catalizador, los autores postulan que la presencia de agua acelera la formación del complejo (posiblemente debido a que destruye la estructura polimérica del tricloruro de lantánido, dando lugar a especies reactivas frente al binaftóxido) y el *tert*-butóxido sódico es necesario para neutralizar el ácido clorhídrico que se pudiese formar por la hidrólisis indeseada del tricloruro de lantánido al reaccionar con el agua (Esquema 1.12).



**Esquema 1.12.** Visión esquemática del rol del agua y del *terc*-butóxido sódico en la formación de los complejos LnLB.

Una vez determinada la estructura de los complejos y conocido el papel del agua y del *terc*-butóxido en la formación de la misma, se optimizaron las condiciones de preparación (Esquema 1.13). Después de muchas pruebas encontraron dos maneras alternativas de obtener los complejos de una forma eficaz. La primera consiste en la reacción de tricloruro de lantánido heptahidratado con 2.7 equiv. de binaftóxido de litio y 0.3 equiv. de *terc*-butóxido sódico en tetrahidrofurano a 50 °C durante unas 72 horas. En la segunda emplean el triisopropóxido de lantánido comercial que reacciona con 3 equiv. de binaftol y 3 equiv. de butil litio en tetrahidrofurano a 0 °C durante unas 14 horas. La adición de 1 equiv. de agua incrementa la actividad del catalizador.<sup>50</sup>



**Esquema 1.13.** Procedimientos optimizados por Shibasaki para la preparación de los complejos LnLB.

Con estos dos procedimientos pudieron preparar los complejos LnLB de praseodimio, neodimio, samario, europio, gadolinio, yterbio y lantano. Esta gran variedad de complejos heterobimetálicos son

<sup>50</sup> Sasai, H.; Watanabe, S.; Shibasaki, M. *Enantiomer* **1997**, 2, 267.

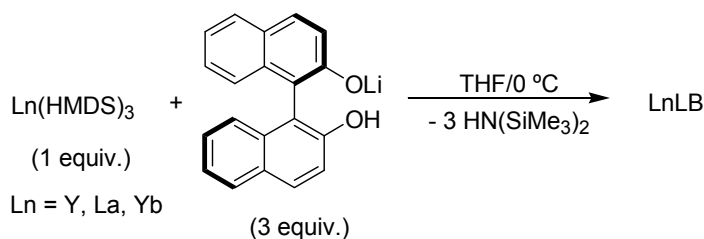


insensibles al oxígeno, almacenables sin ninguna precaución especial y estables en disolventes orgánicos que contengan pequeñas cantidades de agua, como tetrahydrofurano, tolueno y diclorometano.

El enorme éxito alcanzado por los complejos LnMB en la catálisis de un gran número de reacciones orgánicas suscitó el interés de otros grupos de investigación en cuanto a su estructura, tanto en estado sólido como en disolución, así como en su capacidad para actuar de forma multifuncional.

Aspinall y colaboradores realizaron estudios estructurales detallados de los complejos heterobimetálicos.<sup>51</sup> Como punto de partida, estaban interesados en la obtención de reactivos organocéricos quirales para la alquilación de compuestos carbonílicos. Para ello, consideraron que se podrían generar más fácilmente a partir de los complejos heterobimetálicos que de tricloruro de cerio. No obstante, la presencia de moléculas de agua de coordinación en la estructura cristalina de los complejos es incompatible con la generación de especies organolantánidas. Por este motivo, decidieron preparar los correspondientes análogos anhidros a partir de bis(trimetilsilil)azidas de lantánidos (III) como precursores solubles, anhidros y libres de metales alcalinos y cloruros.

Al adicionar 3 equiv. de (*R*)-binaftóxido de litio a una disolución de una bis(trimetilsilil)azida de lantánido (III) en tetrahydrofurano, a 0 °C, obtuvieron cuantitativamente los complejos (Esquema 1.14). El subproducto que se genera (hexametildisilazano) es volátil y se puede eliminar con facilidad evaporando a presión reducida.

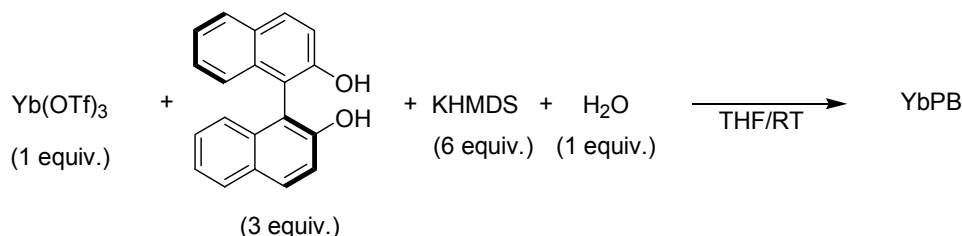


**Esquema 1.14. Preparación de los complejos heterobimetálicos anhidros por Aspinall a partir de bis(trimetilsilil)azidas de lantánidos (III).**

Los complejos obtenidos se cristalizaron a partir de una mezcla tetrahydrofurano/*n*-hexano a -20 °C y se caracterizaron por difracción de rayos X. Obedecen a la estequiometría LnLi<sub>3</sub>(binaftóxido)<sub>3</sub>·6THF sin moléculas de agua de coordinación, hecho confirmado por la inexistencia de la banda ν(OH) en el espectro infrarrojo (IR). Las diferencias entre las estructuras cristalinas de los complejos anhidros y los hidratados no son especialmente significativas, aunque la coordinación de una molécula de agua al lantánido central en los complejos hidratados provoca que el sitio de coordinación sea más reducido. Este efecto podría tener repercusiones a la hora de llevar a cabo un ajuste fino de la enantioselectión en las reacciones catalizadas por estos complejos.

<sup>51</sup> (a) Aspinall, H. C.; Dwyer, J. L. M.; Greeves, N.; Steiner, A. *Organometallics* **1999**, *18*, 1366. (b) Aspinall, H. C.; Bickley, J. F.; Dwyer, J. L. M.; Greeves, N.; Kelly, R. V.; Steiner, A. *Organometallics* **2000**, *19*, 5416.

Salvadori y colaboradores también sintetizaron los complejos heterobimetálicos de Shibasaki utilizando triflato de yterbio (III) como fuente del metal.<sup>52</sup> A una disolución de 3 equiv. de (*S*)-binaftol en tetrahidrofurano se añadieron, sucesivamente, 1 equiv. de triflato de yterbio (III), 6 equiv. de bis(trimetilsilil)azida de potasio (o *tert*-butóxido sódico) y 1 equiv. de agua. Tras dejar en agitación a temperatura ambiente durante 1 hora obtuvieron cuantitativamente el complejo YbPB (Esquema 1.15).



**Esquema 1.15. Preparación del complejo heterobimetálico YbPB por Salvadori a partir de triflato de yterbio (III).**

El complejo preparado mediante esta metodología se cristalizó en pentano para, posteriormente, realizar el análisis por difracción de rayos X obteniendo una estructura análoga a los complejos heterobimetálicos anhidros sintetizados por Aspinall.

Con todos los métodos preparativos descritos anteriormente por Shibasaki, Aspinall y Salvadori se puede considerar que se accede, al menos esencialmente, a los mismos complejos heterobimetálicos. De todas maneras, se debe tener en cuenta que las cantidades de subproductos contaminantes, como haluros de metales alcalinos, varían dependiendo del procedimiento empleado. Debido a que aditivos quirales como el cloruro de litio tienen a menudo una influencia significativa en la reactividad y enantioselectividad de los procesos catalíticos, la elección del mejor método para preparar los complejos heterobimetálicos dependerá de la reacción a catalizar.

Aunque los estudios en estado sólido de los complejos heterobimetálicos de Shibasaki eran muy completos, existía muy poca información respecto a su comportamiento en disolución. Por este motivo, el grupo de investigación de Salvadori y Di Bari decidió realizar estudios estructurales en disolución de estos complejos utilizando las técnicas de espectroscopia ultravioleta (UV), dicroísmo circular (NIR-CD) y espectroscopia NMR de núcleos paramagnéticos.<sup>53</sup>

Mediante un exhaustivo análisis de los datos obtenidos por espectroscopia NMR de núcleos paramagnéticos para el complejo de yterbio se determinó su estructura en disolución y se comparó con la estructura en estado sólido obtenida mediante difracción de rayos X. Se encontraron diferencias significativas, importantes para la posterior aplicación de estos complejos como catalizadores enantioselectivos. Por una parte, se demostró que al disolver el complejo tiene lugar un reordenamiento

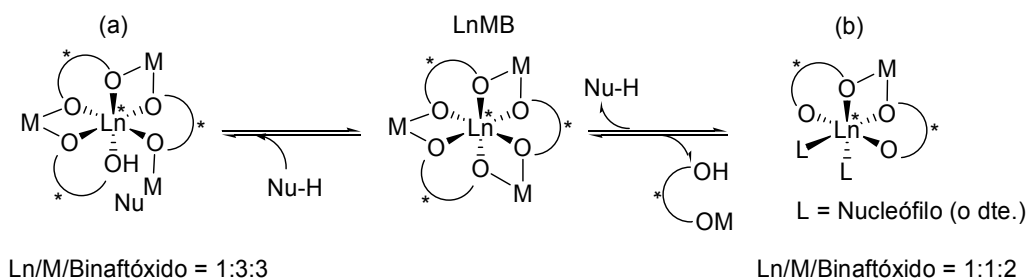
<sup>52</sup> (a) Di Bari, L.; Lelli, M.; Pintacuda, G.; Pescitelli, G.; Marchetti, F.; Salvadori, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5549. (b) Di Bari, L.; Lelli, M.; Salvadori, P. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 4595.

<sup>53</sup> Para una revisión de la utilidad de estas técnicas en el estudio de complejos quirales de lantánidos en disolución, véase: Di Bari, L.; Salvadori, P. *Coord. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 2854.

estructural de los ligandos quirales, pasando de tener una simetría  $C_3$  en estado sólido a una simetría  $D_3$  en disolución. Por otra, mediante un experimento bidimensional EXSY se puso de manifiesto que el enlace Yb-BINOL es cinéticamente lábil, indicativo de que en disolución tiene lugar un proceso de intercambio de ligando. Además, en disolución, el agua no se encuentra coordinada al lantánido incluso en presencia de hasta 3 equiv. de agua libre.

Los autores consideraron que estas observaciones eran importantes a la hora de interpretar la catálisis promovida por estos complejos ya que las estructuras cristalinas deberían ser tenidas en cuenta sólo como una primera aproximación de la auténtica estructura real del catalizador en disolución. Por tanto, en los ciclos catalíticos que involucrasen complejos LnMB debería tenerse en cuenta que la ausencia de agua de coordinación en la estructura debería descartar cualquier mecanismo de reacción que otorgase un rol al ligando axial. Además, la naturaleza lábil del enlace entre el lantánido central y los ligandos, sugiere que la activación de los sustratos por coordinación al lantánido ocurriría solamente después de haberse liberado uno de los ligandos quirales.

Estas observaciones causaron cierta controversia ya que especulaban con la posibilidad de que las auténticas especies catalíticas no obedecieran a la estequiometría propuesta por Shibasaki, insinuando que los complejos heterobimetálicos se trataban, meramente, de precatalizadores (Figura 1.11). Por este motivo, Shibasaki decidió realizar estudios mecanísticos detallados para determinar las especies cinéticamente activas en las reacciones catalizadas por los complejos heterobimetálicos.<sup>54</sup>



**Figura 1.11. Estructuras propuestas por (a) Shibasaki y por (b) Salvadori y Di Bari para las especies activas de los complejos heterobimetálicos.**

Como reacción patrón eligió la reacción de adición 1,4 de *o*-metilhidroxilamina a compuestos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados catalizada por el complejo YbLB. Se realizaron estudios cinéticos detallados y diferentes análisis por NMR que revelaron que la especie catalítica activa en esta reacción consiste en el complejo YbLB coordinado con *o*-metilhidroxilamina, aunque bajo las condiciones de reacción utilizadas se observara labilidad cinética en el complejo de yterbio (-20 °C).

De todas formas, no se puede considerar el estudio efectuado por Shibasaki como definitivo ya que es probable que las especies activas difieran considerablemente en función del lantánido, metal

<sup>54</sup> Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4493.

alcalino y nucleófilo empleados. En consecuencia, para cada reacción catalítica asimétrica se deben realizar, necesariamente, estudios cinéticos que determinen cual es la especie activa en cada caso.

Otro aspecto relevante de la actividad catalítica de estos complejos consiste en el doble comportamiento como ácido de Lewis y como base de Brønsted. La mayoría de las propuestas mecanísticas presentadas consideran que se produce una activación del sustrato por efecto del lantánido central que actúa como ácido de Lewis. Sin embargo, los esfuerzos realizados para detectar las interacciones lantánido-sustrato no han aportado pruebas experimentales positivas concluyentes. Es por ello que es importante demostrar la capacidad del lantánido central para coordinar y activar sustratos en reacciones catalíticas asimétricas.

Una de las aproximaciones más usadas para intentar probar las interacciones lantánido-sustrato consiste en la utilización de complejos con lantánidos paramagnéticos como praseodimio, europio e yterbio. Los complejos paramagnéticos provocan una mayor dispersión del desplazamiento químico que sus análogos diamagnéticos, permitiendo el estudio de interacciones metal-sustrato que no serían observables en condiciones normales.<sup>9c</sup>

Obviamente, Shibasaki fue el primero en intentar clarificar el origen de la actividad catalítica y el modo de enantioselectión de los complejos heterobimetálicos.<sup>47</sup> Para ello, eligió la reacción Michael enantioselectiva de enonas cíclicas y dialquil malonatos catalizada por el complejo LSB. Mediante el análisis por <sup>1</sup>H NMR (Figura 1.12) de una mezcla de ciclohexenona y el complejo LSB observó que se inducía un pequeño desplazamiento químico (*lanthanide induced shift*, LIS) a campo bajo del protón en  $\alpha$  al grupo carbonilo de ciclohexenona (aproximadamente de 0.02 ppm). Cuando empleó el complejo PrSB paramagnético detectó una inducción en el desplazamiento químico a campo alto de 0.1 ppm.<sup>55</sup> Incluso ácidos de Lewis ordinarios como triflato de lantano (III) inducían un desplazamiento químico a campo bajo. Mientras que al utilizar los complejos EuSB o LLB, que también catalizaban la reacción Michael pero dando los aductos racémicos, no se observaron cambios en el valor del desplazamiento químico del protón en  $\alpha$  al grupo carbonilo.<sup>56</sup>

---

<sup>55</sup> El efecto contrapuesto de los complejos de praseodimio y europio en los desplazamientos químicos de los sustratos coordinados a baja o alta frecuencia, respectivamente, está bien documentado. Véase: Horrocks, W. D.; Sipe, J. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 6800.

<sup>56</sup> Las sales mono y dialcalinas de BINOL y el propio BINOL tampoco inducen ningún desplazamiento químico en el protón en  $\alpha$  al grupo carbonilo de ciclohexenona.

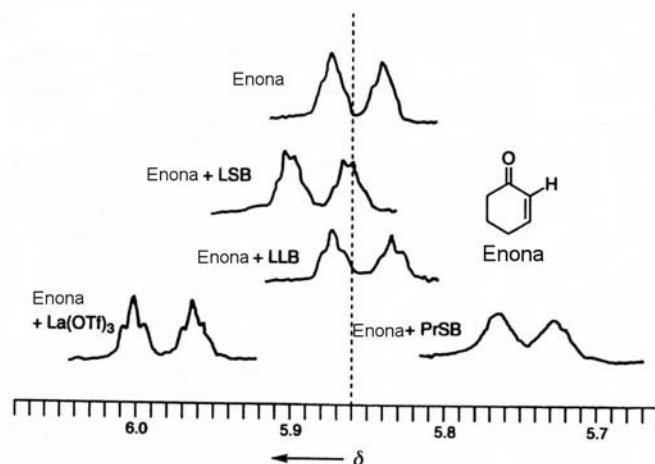


Figura 1.12. Desplazamiento químico del protón en  $\alpha$  al grupo carbonilo de ciclohexenona.

En función de los resultados obtenidos por espectroscopia NMR, Shibasaki calificó a los complejos heterobimetálicos como especies catalíticas bifuncionales del tipo LABB (ácido de Lewis-base de Brønsted) ya que el grupo carbonilo de la enona se coordinaría al lantánido central (ácido de Lewis, LA) controlando su disposición espacial. Además, la baja electronegatividad del sodio (0.9) en comparación con la del lantano (1.1) sugería que los correspondientes enolatos sódicos deberían generarse por la acción de los ligandos binaftóxido que actuarían como base de Brønsted (BB).

De manera análoga, para la reacción de condensación aldólica entre aldehídos y cetonas no modificadas repitió el análisis por  $^1\text{H}$  NMR (Figura 1.13) de una mezcla de pivalaldehído y el complejo PrLB observando, de nuevo, una inducción en el desplazamiento químico a campo alto de la señal del hidrógeno del aldehído de 0.1 ppm.<sup>57</sup>

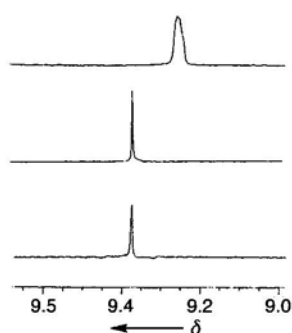


Figura 1.13. Desplazamiento químico del protón formílico de pivalaldehído en THF (abajo), así como en presencia de 60 mol % de (*R*)-binaftóxido de dilitio (centro) y 20 mol % del complejo (*R*)-PrLB (arriba).

Pese a las pruebas positivas aportadas por Shibasaki, los valores de desplazamiento químico inducidos son tan pequeños que podrían ser atribuibles a la coordinación del grupo carbonilo a los

<sup>57</sup> Yamada, Y. M. A.; Yoshikawa, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1997**, *36*, 1871.

metales alcalinos del complejo en vez de al metal lantánido. Asimismo, podrían indicar que se trataría de una interacción débil y fácilmente reversible.

Recientemente, el grupo de trabajo de Walsh ha aportado pruebas experimentales definitivas acerca de la capacidad de los complejos heterobimetálicos para actuar como ácidos de Lewis activando sustratos orgánicos.<sup>58</sup> Como punto de partida se asume que el estudio en disolución de las interacciones metal-sustrato en presencia de dos centros metálicos con carácter ácido de Lewis diferente (lantánido y metal alcalino) es complicado ya que los desplazamientos químicos inducidos pueden ser atribuidos indistintamente a cualquiera de los dos centros metálicos.

Para simplificar el análisis, Walsh y colaboradores prepararon complejos heterobimetálicos análogos a los sintetizados por Shibasaki en los que se inhibió el carácter ácido de Lewis en los cationes metálicos alcalinos mediante la adición de una amina con alta capacidad coordinante, como es el caso de *N,N'*-dimetiletilendiamina (DMEDA). Con estos complejos, cuya estequiometría es  $\text{LnLi}_3(\text{DMEDA})_3(\text{binaftóxido})_3$  ( $\text{Ln} = \text{La}, \text{Eu}$ ), y los complejos  $\text{LnLB}$  se pudo realizar un análisis comparativo por  $^1\text{H}$  NMR de los desplazamientos químicos inducidos en cada caso en los hidrógenos vinílicos de ciclohexenona (Tabla 1.2).

**Tabla 1.2. Desplazamientos químicos inducidos en los hidrógenos vinílicos de ciclohexenona por varios complejos de lantánidos.**

Complejo + sustrato	[complejo]/[sustrato] (M/M)	LIS	
		$\Delta\delta H_\alpha$ (ppm)	$\Delta\delta H_\beta$ (ppm)
EuLB + ciclohexenona	0.032/0.193	0.56	0.16
EuLB* <sup>a</sup> + ciclohexenona	0.037/0.186	0.66	0.18
PrLB + ciclohexenona	0.032/0.193	0.46	0.28
Eu(hfc) <sub>3</sub> + ciclohexenona	0.032/0.193	0.05	0
LLB* <sup>a</sup> + ciclohexenona	0.032/0.194	0.03	0.02

<sup>a</sup> Complejo en los que se inhibió el carácter ácido de Lewis en los cationes metálicos alcalinos mediante la adición de *N,N'*-dimetiletilendiamina (DMEDA).

Para ambos tipos de complejos encontraron valores de LIS bastante similares lo cual es indicativo de que la interacción con el grupo carbonilo tiene lugar en el metal lantánido y no en los metales alcalinos de la periferia. Además, como información adicional que apoyaba las observaciones anteriores, probaron que el complejo que contiene los átomos de litio coordinativamente saturados actuaba como catalizador enantioselectivo en las reacciones de hidrofosfonilación de aldehídos, nitroaldólica o Diels-Alder. En todos los casos, consiguieron rendimientos químicos y enantioselectividades similares a los obtenidos cuando se utilizaron los complejos  $\text{LnLB}$ .

Una vez demostrada la interacción lantánido-sustrato en disolución se prestó atención a las estructuras en estado sólido. Mediante la difusión de pentano en una disolución de los complejos  $\text{LnLB}$  ( $\text{Ln} = \text{La}, \text{Eu}$ ) en tetrahidrofurano a temperatura ambiente se obtuvieron cristales cuya estructura se determinó mediante difracción de rayos X. La estequiometría de estos complejos corresponde a

<sup>58</sup> Wooten, A. J.; Carroll, P. J.; Walsh, P. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 2549.

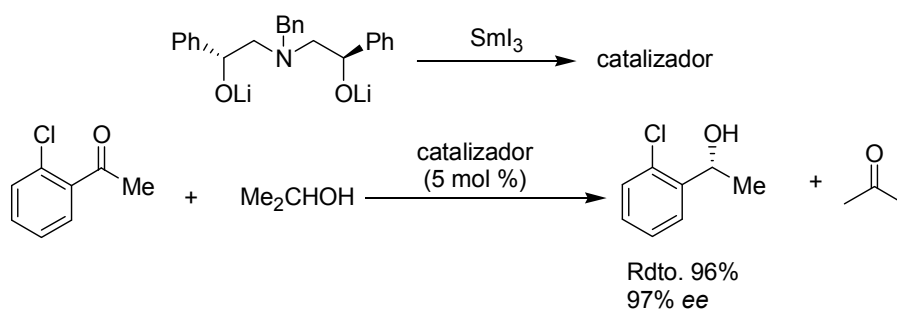
$\text{LnLi}_3(\text{binaftóxido})_3 \cdot 5\text{THF}$  en donde una de las moléculas de tetrahidrofurano se encuentra coordinada al lantánido central. Estas estructuras son consistentes con la existencia de procesos competitivos entre disolventes con cierta capacidad coordinante (como es el caso de tetrahidrofurano) y sustratos orgánicos.

Para probar la coordinación de ligandos blandos al lantánido central se consiguió cristalizar el complejo  $\text{LaLi}_3(\text{binaftóxido})_3(\text{py})_7$  (py = piridina) mediante la difusión de pentano en una disolución del complejo LLB en tetrahidrofurano a temperatura ambiente. El complejo obtenido muestra que al lantano central se coordinan dos moléculas de piridina demostrándose, claramente, que los complejos LnLB pueden adquirir índices de coordinación de hasta ocho a pesar de que se encuentren impedidos estéricamente. Probablemente, en disolución coexisten varios equilibrios rápidos (desde el punto de vista de la escala de tiempos de la NMR) entre complejos hexa, hepta y octacoordinados que dan como resultado una única señal en el espectro NMR.<sup>59</sup>

En consecuencia, las estructuras en disolución y en estado sólido de los complejos heterobimetálicos hepta y octacoordinados descritos por Walsh y sus colaboradores consisten en las primeras pruebas definitivas que muestran la capacidad de estas especies para coordinar sustratos orgánicos debido a que los lantánidos más voluminosos pueden expandir sus índices de coordinación por encima incluso de siete, el máximo propuesto para este tipo de complejos.<sup>60</sup>

### 1.1.3.2. Otros complejos derivados de alcóxidos de lantánidos

La reducción Meerwein-Ponndorf-Verley de cetonas promovida por un alcohol está catalizada por pequeñas cantidades de alcóxidos de lantánidos. Una versión altamente enantioselectiva de esta reacción fue llevada a cabo por Evans.<sup>61</sup> El catalizador se preparó *in situ* por reacción de 1 equiv. de un aminoalcóxido dilítico quiral con 1 equiv. de triioduro de samario (Esquema 1.16).



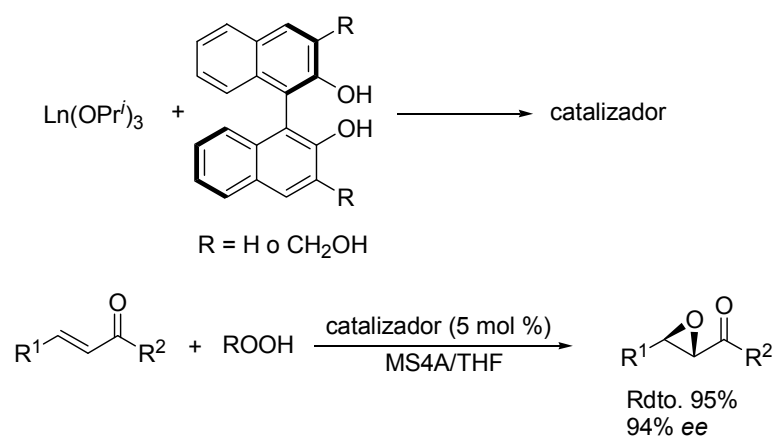
**Esquema 1.16. Reducción Meerwein-Ponndorf-Verley enantioselectiva de cetonas catalizada por un ioduro de samario quiral.**

<sup>59</sup> Kowall, T.; Foglia, F.; Helm, L.; Merbach, A. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 3790.

<sup>60</sup> Yamagiwa, N.; Tian, J.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 3413.

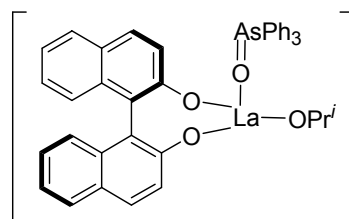
<sup>61</sup> Evans, D. A.; Nelson, S. G.; Gagne, M. R.; Muci, A. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 9800.

También se han preparado catalizadores a partir de isopropóxidos de lantánidos (III) y 1 equiv. de binaftol, activos en la oxidación enantioselectiva de enonas.<sup>62</sup> El catalizador resultante, cuya estructura no se ha determinado, se mostró efectivo en la epoxidación de un amplio rango de sustratos (Esquema 1.17). A su vez, se investigó el efecto en la enantioselectividad al variar los sustituyentes en las posiciones 3 y 6 del esqueleto de binaftol encontrando que sustituyentes voluminosos como, por ejemplo, trimetilsililo o bromo en las posiciones 3 y 3' daban lugar a enantioselectividades muy bajas (8 y 14% *ee*, respectivamente),<sup>62b</sup> mientras que al disponer un sustituyente metoximentilo en la posición 3 se obtenían excelentes resultados. La enantioselección también resultó sensible a la sustitución en las posiciones remotas 6 y 6' del binaftol. Los ligandos quirales 6,6'-dibromo y 6,6'-difenilbinaftol permitieron incrementar la enantioselectividad respecto al binaftol no sustituido.



**Esquema 1.17. Reacción de epoxidación enantioselectiva de enonas catalizada por un isopropóxido de lantánido quiral.**

La adición de óxido de trifenilfosfina<sup>63</sup> o u óxido de trifenilarsina<sup>64</sup> durante la preparación del catalizador también produjo una mejora en la enantioselección. Este catalizador modificado no se ha caracterizado pero se ha propuesto que posee una estructura monomérica (Figura 1.14).



**Figura 1.14. Estructura monomérica postulada para el catalizador activo en la epoxidación enantioselectiva de enonas.**

<sup>62</sup> (a) Bougauchi, M.; Watanabe, S.; Arai, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 2329. (b) Chen, R.; Qian, C.; de Vries, J. G. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 9837. (c) Chen, R.; Qian, C.; de Vries, J. G. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6919.

<sup>63</sup> Daikai, K.; Kamaura, M.; Inanaga, J. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 7321.

<sup>64</sup> Nemoto, T.; Ohshima, T.; Yamaguchi, K.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 2725.



El grupo de investigación de Collin estudió los triioduros de lantánidos y sus derivados como un nuevo tipo de catalizadores ácidos de Lewis.<sup>65</sup> Mediante la reacción de la sal monosódica de (*R*)-binaftol con ioduros de lantánidos trivalentes accedieron a unos iodobinaftóxidos de lantánidos quirales que resultaron ser ineptos como catalizadores enantioselectivos en diferentes reacciones. Siguiendo un procedimiento similar al anterior, sintetizaron otros complejos de iodobinaftóxido de samario (III) quirales a partir de (*R*)-binaftóxido de potasio y (*S*)-3,3'-bis(2-metoxifenil)binaftol, respectivamente, con triioduro de samario (Figura 1.15).

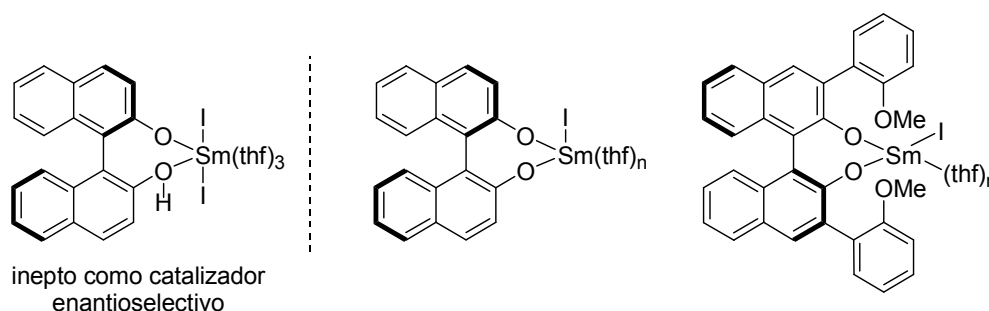
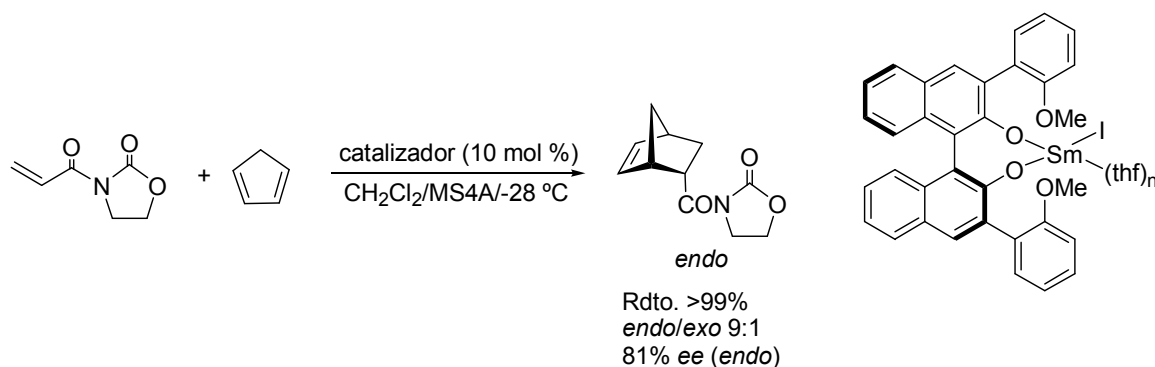


Figura 1.15. Complejos de iodobinaftóxido de samario (III) quirales desarrollados por Collin.

Estos complejos de samario (III) con ligandos binaftóxido demostraron ser efectivos en la reacción hetero-Diels-Alder entre acil oxazolidinonas insaturadas y ciclopentadieno (Esquema 18). Cuando se utilizó un binaftóxido no sustituido como ligando quiral en el complejo, la enantioselectividad fue mediocre (28% *ee*, a -25 °C), mientras que al emplear un binaftóxido cuyas posiciones 3 y 3' presentaban sustituyentes voluminosos como grupos *o*-anisilo, la enantioselectividad se incrementó considerablemente (81% *ee*, a -28 °C).<sup>66</sup> Los catalizadores fueron caracterizados espectroscópicamente pero no mediante difracción de rayos X.



Esquema 1.18. Reacción hetero-Diels-Alder entre aciloxazolidinonas insaturadas y ciclopentadieno catalizada por un iodobinaftóxido de samario (III) quiral.

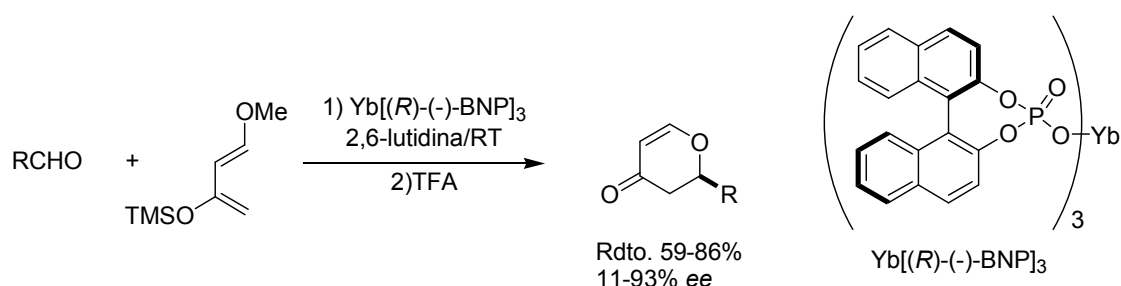
<sup>65</sup> Collin, J.; Giuseppone, N.; Van de Weghe, P. *Coord. Chem. Rev.* **1998**, 178-180, 117.

<sup>66</sup> Giuseppone, N.; Santos, I.; Collin, J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, 41, 639.

### 1.1.4. Complejos derivados de fosfatos de lantánidos

Inanaga y colaboradores desarrollaron complejos de fosfatos de lantánidos quirales utilizando para ello el ácido fosfórico quiral (*R*)-(-)-1,1'-binaftil-2,2'-diilfosfórico (BNP). Los complejos se prepararon a partir de 1 equiv. de tricloruro de lantánido (Ln = Sc, Y, Yb) y 3 equiv. de la sal sódica de BNP en disolución acuosa.<sup>67</sup> Los fosfatos quirales resultantes demostraron actuar eficazmente como ácidos de Lewis en la reacción hetero-Diels-Alder entre benzaldehído y el dieno de Danishefsky (1-metoxi-3-trimetilsililoxi-1,3-butadieno).<sup>68</sup>

El grado de inducción asimétrica en la reacción demostró ser muy sensible al radio iónico del lantánido central del catalizador, siendo el complejo de yterbio el que mejor enantioselectividad mostró (70% *ee*). Como la reacción transcurría en condiciones heterogéneas se estudió el efecto de la adición de aminas. Mediante la adición de derivados de piridina se consiguió una mezcla de reacción homogénea a la vez que se mejoró la enantioselectividad. La 2,6-lutidina fue la amina que permitió obtener la enantioselectividad más elevada (89% *ee*) (Esquema 1.19).



**Esquema 1.19. Reacción hetero-Diels-Alder asimétrica catalizada por un fosfato quiral de yterbio (III).**

La estructura precisa del catalizador es desconocida aunque la especie activa que dio la enantioselectividad más elevada fue aquella resultado de mezclar 1 equiv. del complejo de yterbio y 1 equiv. de 2,6-lutidina. El bajo exceso enantiomérico obtenido cuando se utilizó un aldehído alifático sugirió que no sólo es importante la interacción del grupo carbonilo con el átomo de yterbio central, sino que la interacción  $\pi$ - $\pi$  entre el sistema  $\pi$  del sustrato y los anillos aromáticos del binaftol del catalizador debían jugar un papel importante en la orientación espacial del sustrato para obtener una buena enantioselectividad.

### 1.1.5. Complejos derivados de ligandos -O/-N neutros

<sup>67</sup> Inanaga, J.; Sugimoto, Y.; Hanamoto, T. *New J. Chem.* **1995**, *19*, 707.

<sup>68</sup> Hanamoto, T.; Furuno, H.; Sugimoto, Y.; Inanaga, J. *Synlett* **1997**, 79.

La utilización de ácidos de Lewis en la catálisis de un gran número de reacciones ha jugado un papel muy importante durante los últimos años. Las suaves condiciones de reacción alcanzadas y la elevada reactividad y selectividad<sup>69</sup> que presentan estos compuestos han hecho posible que muchas de estas reacciones hayan sido aplicadas en la industria. Tradicionalmente, ácidos de Lewis como, por ejemplo, tricloruro de aluminio, trifluoruro de boro, tetracloruro de titanio o tetracloruro de estaño han sido empleados para promover estas reacciones. Sin embargo, su utilización se ha visto limitada por la necesidad de llevarlas a cabo en condiciones estrictamente anhidras. La presencia de pequeñas cantidades de agua hace que la reacción se pare debido a que la mayoría de ácidos de Lewis reaccionan más rápidamente con agua que con las sustancias implicadas en la reacción. Además, en la mayoría de los casos se precisan cantidades estequiométricas del ácido de Lewis siendo imposible recuperarlo y reutilizarlo una vez ha acabado la reacción.

Al principio de la década de los 90 el grupo de investigación dirigido por el profesor Shu Kobayashi inició la búsqueda y desarrollo de un nuevo tipo de ácido de Lewis que pudiese ser empleado en medio acuoso. Los triflatos de algunos metales, que ya se habían empleado como ácidos de Lewis en algunas reacciones,<sup>70</sup> aunque siempre bajo condiciones anhidras, habían sido objeto de estudio del grupo de Mukaiyama durante los últimos años.<sup>71</sup> Uno de los ejemplos más representativos fue el uso de una diamina quiral coordinada a triflato de estaño (II) como ácido de Lewis quiral en reacciones aldólicas asimétricas.<sup>72</sup> En el transcurso de estas investigaciones dirigidas a la búsqueda de triflatos metálicos no hidrolizables, Kobayashi y sus colaboradores fueron los primeros en centrarse en el estudio de los triflatos de lantánidos (III).<sup>73</sup>

Kobayashi eligió las sales de lantánidos trivalentes ( $\text{LnX}_3$ ) como ácidos de Lewis, debido a su carácter duro y a su gran afinidad hacia los átomos de oxígeno. De entre todos los compuestos de este tipo, los triflatos ( $\text{X} = \text{CF}_3\text{SO}_3$ ) debían ser los ácidos de Lewis más fuertes, gracias al efecto del grupo trifluorometanosulfonato, que actúa como un gran aceptor de electrones. Por otra parte, la hidrólisis de los triflatos de lantánidos (III) se suponía lenta, tomando como argumento sus energías de hidratación y sus constantes de hidrólisis.<sup>74</sup> Por ello, mientras la mayoría de los triflatos de metales se preparan en condiciones estrictamente anhidras, los triflatos de lantánidos (III) se preparan en disolución acuosa.<sup>75</sup>

---

<sup>69</sup> (a) Santelli, M.; Pons, J.-M. *Lewis Acids and Selectivity in Organic Synthesis*; CRC Press: Boca Raton, FL, 1995. (b) *Selectivities in Lewis Acid Promoted Reactions*; Schinzer, D., Ed.; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, Holland, 1989.

<sup>70</sup> (a) Howells, R. D.; McCown, J. C. *Chem. Rev.* **1977**, *77*, 69. (b) Stang, P. J.; Hanack, M.; Subramanian, L. R. *Synthesis* **1982**, 85. (c) Stang, P. J.; White, M. R. *Aldrichimica Acta* **1983**, 15.

<sup>71</sup> (a) Kobayashi, S.; Tamura, M.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1988**, 91. (b) Mukaiyama, T.; Shimpuku, T.; Takashima, T.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1989**, 145.

<sup>72</sup> (a) Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Fujishita, Y.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4247. (b) Kobayashi, S.; Uchiro, H.; Shiina, I.; Mukaiyama, T. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 1761. (c) Kobayashi, S.; Kawasuji, T. *Synlett* **1993**, 911.

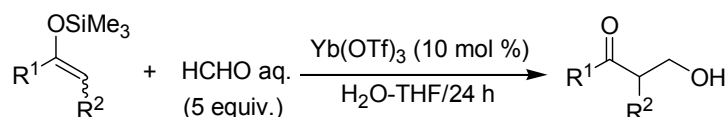
<sup>73</sup> Thom, K. F., US Patent 3615169, 1971.

<sup>74</sup> Baes, C. F. Jr.; Mesmer, R. E. En *The Hydrolysis of Cations*; John Wiley & Sons: New York, 1976; p. 129.

<sup>75</sup> Las formas hidratadas de los triflatos de lantánidos (III) se preparan por reacción del correspondiente óxido con ácido triflico en agua. Para disponer de los sólidos anhidros se han de calentar a unos 200 °C, con un vacío de 0.5

Todos estos factores hicieron que Kobayashi y su grupo considerasen los triflatos de lantánidos (III) como candidatos ideales para actuar como ácidos de Lewis en medio acuoso.<sup>76</sup>

En 1991, Kobayashi demostró que los triflatos de lantánidos (III) actuaban como ácidos de Lewis en medio acuoso (Esquema 1.20). Así, llevó a cabo la primera reacción de condensación aldólica en medio acuoso entre una disolución comercial de formaldehído y un silil enol éter, promovida por una cantidad catalítica de triflato de yterbio (III).<sup>77</sup>



**Esquema 1.20. Reacción de condensación aldólica en medio acuoso entre un silil enol éter y una disolución comercial de formaldehído, catalizada por triflato de yterbio (III).**

Los rendimientos que obtuvo fueron buenos (77-94%) y dependieron, casi exclusivamente, del silil enol éter empleado en cada caso. La cantidad de catalizador utilizada no afectaba en exceso al rendimiento del proceso, ya que la reacción se producía incluso con 1 mol % de triflato de yterbio (III) (Tabla 1.3).

**Tabla 1.3. Estudio del efecto de la cantidad de triflato de yterbio (III) en el rendimiento de la reacción de condensación aldólica en medio acuoso entre el trimetilsilil enol éter de la propiofenona y una disolución comercial de formaldehído.**

Yb(OTf) <sub>3</sub> (mol %)	Rdto. (%)
1	90
5	90
10	94
20	94
100	94

Hasta ese momento, si bien los triflatos de lantánidos (III) eran compuestos conocidos, su uso en síntesis orgánica era muy limitado. Anteriormente, tan sólo habían sido utilizados como catalizadores en la reacción de aminas con nitrilos en condiciones estrictamente anhidras.<sup>78</sup>

mm de Hg, durante unas 40 horas. Los triflatos anhidros son altamente higroscópicos por lo que deben almacenarse en un desecador.

<sup>76</sup> Kobayashi, S.; Nagayama, S.; Busujima, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 8287.

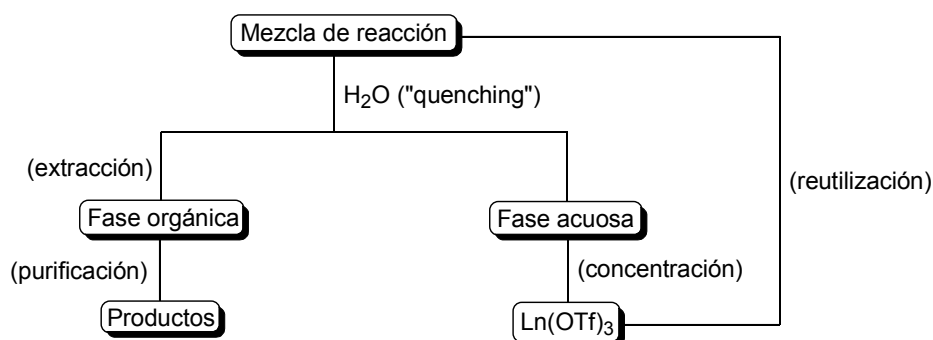
<sup>77</sup> Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1991**, 2187.

<sup>78</sup> Forsberg, J. H.; Spaziano, V. T.; Balasubramanian, T. M.; Liu, G. K.; Kinsley, S. A.; Duckworth, C. A.; Poteruca, J. J.; Brown, P. S.; Miller, J. L. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 1017.

Por consiguiente, la principal novedad de este trabajo era que los triflatos de lantánidos (III) se podían emplear como ácidos de Lewis en medio acuoso, contrariamente a lo postulado hasta ese momento en el que se asumía que la catálisis por ácidos de Lewis precisaba condiciones anhidras.

Además, existía otra ventaja añadida. Dado que no había hidrólisis del ácido de Lewis, una vez finalizada la reacción se podía recuperar el catalizador para volver a utilizarlo de nuevo. Esto se conseguía con suma facilidad aprovechando que los triflatos de lantánidos (III) eran más solubles en agua que en disolventes orgánicos. Por ello, al añadir agua y algún disolvente orgánico cuando la reacción había finalizado (por ejemplo, diclorometano), los triflatos de lantánidos (III) iban a la fase acuosa y los productos de reacción a la fase orgánica, con lo que era suficiente separar las fases y concentrar la fase acuosa para recuperar los triflatos de lantánidos (III). Estos se podían utilizar de nuevo para catalizar la reacción sin pérdida de actividad (Figura 1.16).

Por tanto, teniendo en cuenta que con una cantidad subestequiométrica es suficiente para promover las reacciones y que su reutilización es fácil, los triflatos de lantánidos (III) se han convertido en una seria alternativa a los catalizadores ácido de Lewis tradicionales empleados en la industria, cuya utilización lleva asociada el tratamiento de grandes cantidades de residuos que generan problemas medioambientales severos.



**Figura 1.16. Recuperación y reutilización de los triflatos de lantánidos (III) una vez terminada la reacción.**

Interesantemente, los triflatos de lantánidos (III) no sólo presentan actividad en medio acuoso, sino que también son activos en la mayoría de disolventes orgánicos, incluso coexistiendo junto a bases de Lewis que contienen átomos de nitrógeno, oxígeno, fósforo y azufre. Este hecho ha permitido su uso en un amplio rango de transformaciones orgánicas.<sup>79</sup> Entre ellas se encuentran, por una parte, las reacciones clásicas de formación de enlaces carbono-carbono como, por ejemplo, las reacciones de condensación aldólica, alilación, cianación y adición Michael. Por otra, las reacciones de cicloadición como, por ejemplo, la reacción de Diels-Alder, aza-Diels-Alder, hetero-Diels-Alder o cicloadiciones 1,3-dipolares. El trabajo pionero de Kobayashi, junto al realizado, posteriormente, por otros muchos

<sup>79</sup> (a) Kobayashi, S. *Synlett* **1994**, 689. (b) Kobayashi, S. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 15. (c) Kobayashi, S.; Sugiura, M.; Kitagawa, H.; Lam, W. W.-L. *Chem. Rev.* **2002**, 102, 2227.

autores,<sup>80</sup> ha contribuido al desarrollo, en un tiempo relativamente corto, de la química de los triflatos de lantánidos (III) como ácidos de Lewis en síntesis orgánica.

#### 1.1.5.1. Complejos derivados de triflatos de lantánidos (III) con ligandos binaftol neutros

Numerosos ácidos de Lewis quirales han sido empleados de forma eficaz como catalizadores en reacciones de síntesis asimétrica.<sup>81</sup> Estos catalizadores se basan generalmente en ácidos de Lewis tradicionales, sensibles a la hidrólisis, como titanio, boro o aluminio y son capaces de promover determinados tipos de reacciones asimétricas con una elevada enantioselectividad. Teniendo en cuenta que los triflatos de lantánidos (III) se revelaron con unas propiedades únicas como ácidos de Lewis tanto en medio acuoso como orgánico, el objetivo a desarrollar era obvio: emplear los triflatos de lantánidos (III) en presencia de ligandos quirales oportunos como ácidos de Lewis quirales capaces de catalizar de forma enantioselectiva alguna de las reacciones mencionadas anteriormente.

Uno de los pioneros del uso de estos compuestos como ácidos de Lewis quirales fue, de nuevo, Kobayashi que, impulsado por los buenos resultados obtenidos en la catálisis de la reacción de Diels-Alder mediante triflatos de lantánidos (III), decidió diseñar un ácido de Lewis quiral basado en estos compuestos, con el fin de catalizar de forma enantioselectiva esta reacción.

Inicialmente tomó el triflato de yterbio (III) como representante del conjunto de los triflatos de lantánidos (III) y la reacción de 3-(2-butenoil)-1,3-oxazolidin-2-ona con ciclopentadieno como modelo de reacción de Diels-Alder asimétrica. El triflato de yterbio quiral se prepara *in situ*, en diclorometano, a partir de triflato de yterbio (III), (*R*)-(+)-binaftol (1.2 equiv.) y una amina terciaria (2.4 equiv.), a 0 °C, durante 0.5 horas.<sup>82</sup> Mientras que el triflato de yterbio (III) o el (*R*)-(+)-binaftol se disuelven parcialmente en diclorometano, la mezcla de ambos y una amina terciaria produce una disolución casi perfecta. Esta disolución preparada *in situ* fue utilizada para catalizar la reacción de Diels-Alder asimétrica antes mencionada. El uso de tamiz molecular, así como el tipo de amina empleada, fueron dos factores que influyeron de manera determinante, tanto en el rendimiento como en la diastereo y enantioselectividad del proceso. Los mejores resultados (95% *ee*) se obtuvieron con las aminas más voluminosas (*cis*-1,2,6-trimetilpiperidina), baja temperatura (0 °C) y MS4Å (Tabla 1.4).

La reacción de Diels-Alder anterior resultó ser enormemente sensible a numerosas variables. Durante la optimización de las condiciones de reacción, Kobayashi y colaboradores se dieron cuenta que las selectividades bajaban si se incrementaba el tiempo inicial en la preparación del catalizador o se aumentaba la temperatura aplicada durante este espacio de tiempo. Así, por ejemplo, con el triflato de yterbio quiral preparado durante 0.5 horas a 0 °C el exceso enantiomérico era del 95%. En cambio, al

<sup>80</sup> Marshman, R. W. *Aldrichimica Acta* **1995**, 28, 77.

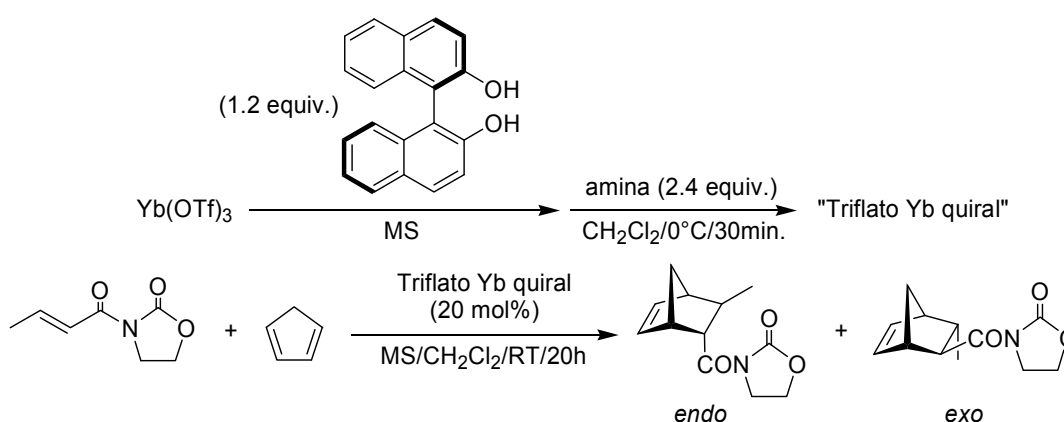
<sup>81</sup> (a) Narasaka, K. *Synthesis* **1991**, 1. (b) Kagan, H. B.; Riant, O. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 1007.

<sup>82</sup> Kobayashi, S.; Hachiya, I.; Ishitani, H.; Araki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 4535.

preparar el triflato de yterbio quiral durante 5 horas a 0 °C el exceso enantiomérico pasaba a ser del 78% y si se preparaba durante 5 horas a temperatura ambiente el exceso enantiomérico descendía al 65%.<sup>83</sup>

Por lo tanto, aunque parecía evidente que existía un efecto de envejecimiento del catalizador, había una aparente contradicción, ya que el tiempo de reacción típico de la reacción de Diels-Alder era de unas 20 horas y se había llegado a obtener un 95% de exceso enantiomérico. Dado que no se observaba aquí el efecto de envejecimiento, postularon que, o bien los productos de partida, o bien los productos finales, modificaban de alguna manera el catalizador, dando lugar a alguna otra especie catalítica mucho más estable, o quizás, más reactiva que la primera.

**Tabla 1.4. Reacción hetero-Diels-Alder asimétrica de 3-(2-butenoil)-1,3-oxazolidin-2-ona con ciclopentadieno catalizada por triflato de yterbio (III), (R)-(+)-binaftol y una serie de aminas.**



Amina	MS <sup>a</sup>	Rdto. (%)	endo/exo <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
Et <sub>3</sub> N	-	87	76/24	33
<i>n</i> -Bu <sub>3</sub> N	-	100	83/17	68
<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	-	82	85/15	70
<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	MS3Å	84	87/13	80
<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	MS4Å	88	87/13	83
<i>i</i> -Pr <sub>2</sub> NEt	MS5Å	82	86/14	76
2,2,6,6-tetrametilpiperidina	-	93	80/20	51
1,2,2,6,6-pentametilpiperidina	-	96	85/15	69
1,2,2,6,6-pentametilpiperidina	MS4Å	92	86/14	76
<i>cis</i> -1,2,6-trimetilpiperidina	-	96	85/15	71
<i>cis</i> -1,2,6-trimetilpiperidina	MS4Å	91	86/14	90
<i>cis</i> -1,2,6-trimetilpiperidina	MS4Å	77	89/11	95 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Tamiz molecular. <sup>b</sup> Determinado por análisis de <sup>1</sup>H NMR. <sup>c</sup> Exceso enantiomérico de los aductos *endo* determinado por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AD). <sup>d</sup> La reacción se llevó a cabo a 0 °C.

En el subsiguiente estudio de este efecto (Tabla 1.5), los autores comprobaron que al utilizar una serie de aditivos en la preparación del catalizador, entre los que se encontraba el propio producto de partida 3-(2-butenoil)-1,3-oxazolidin-2-ona, no sólo se modificaba el catalizador, dando lugar a otra

<sup>83</sup> En los tres casos la reacción de Diels-Alder se llevó a cabo a 0 °C durante un periodo de 20 horas, haciendo uso de MS4Å y empleando la *cis*-1,2,6-trimetilpiperidina como amina en la preparación del catalizador.

especie catalítica mucho más estable o más reactiva, sino que también había un control de la selectividad enantiofacial dependiendo del aditivo añadido.<sup>84</sup>

Así, utilizando como aditivo 3-(2-butenoil)-1,3-oxazolidin-2-ona o 3-acetil-1,3-oxazolidin-2-ona se eliminaba el efecto de envejecimiento del catalizador y se obtenían los resultados habituales en cuanto al exceso enantiomérico del aducto mayoritario *endo*, de configuración absoluta (2*S*,3*R*). En cambio, al utilizar aditivos del tipo acetilacetona, aunque también se eliminaba el efecto de envejecimiento, se obtenía mayoritariamente el aducto *endo* con la configuración absoluta (2*R*,3*S*). Es decir, utilizando la misma fuente de quiralidad se podían obtener cualquiera de los dos enantiómeros de un mismo aducto con sólo cambiar el ligando aquiral utilizado en la preparación del catalizador, lo que sin duda es uno de los resultados más valiosos en la investigación de Kobayashi. Conviene recordar que en los métodos tradicionales se necesita de ambos enantiómeros de la fuente quiral para obtener cada uno de los enantiómeros de un producto<sup>85</sup> y, en ocasiones, conseguir los dos enantiómeros de la fuente quiral puede no resultar una tarea fácil.

**Tabla 1.5. Efecto de aditivos en la reacción de Diels-Alder asimétrica de 3-(2-butenoil)-1,3-oxazolidin-2-ona con ciclopentadieno catalizada por un triflato de yterbio quiral.**

Aditivo	Rdto. (%)	<i>endo/exo</i>	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )/(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )	<i>ee</i> (%) <sup>b</sup>
	66	87/13	94/6	88
	77	89/11	96.5/3.5	93
-----				
	80	88/12	22.5/77.5	55
	36	81/19	19/81	62
	69	88/12	15.5/84.5	69
	83	93/7	9.5/90.5	81 <sup>c</sup>

<sup>a</sup> El triflato de yterbio quiral tratado con aditivo se preparó a 0 °C durante 5 horas, utilizando como amina la *cis*-1,2,6-trimetilpiperidina. <sup>b</sup> Exceso enantiomérico de los aductos *endo*. <sup>c</sup> Se usó como amina 1,2,2,6,6-pentametilpiperidina y el catalizador tratado con aditivo se preparó a 40 °C durante 3 horas.

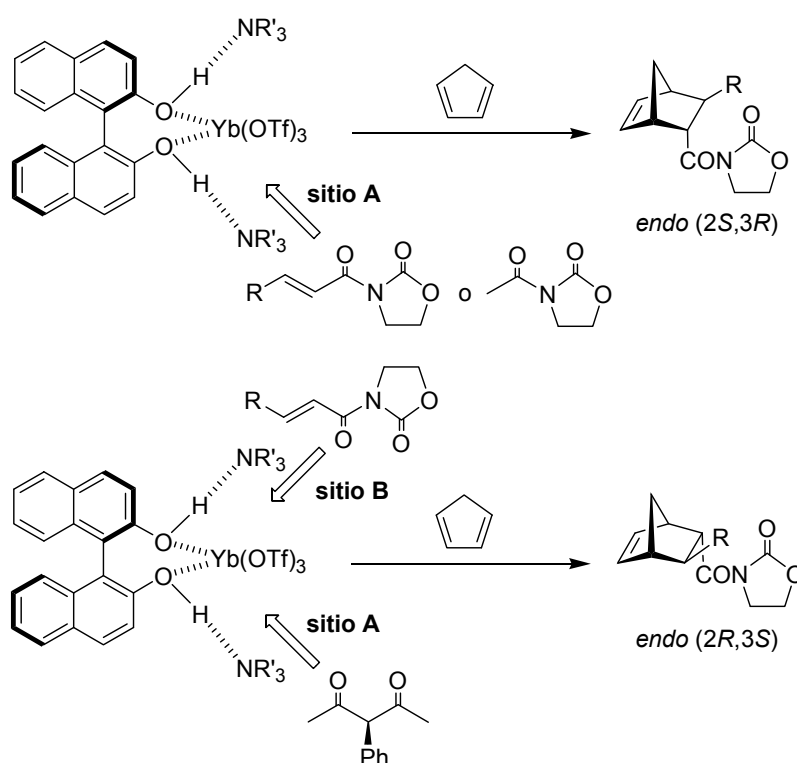
El mismo control de la enantioselectividad se puso de manifiesto cuando otras 3-acil-1,3-oxazolidin-2-onas se emplearon como dienófilos en la reacción de Diels-Alder.

<sup>84</sup> Kobayashi, S.; Ishitani, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 4083.

<sup>85</sup> Stinson, S. C. *Chem. Eng. News* 27 de Septiembre, 1993, p. 38.



Los autores pensaron que la causa de este curioso efecto podría estar relacionada con el elevado número de coordinación del yterbio.<sup>86</sup> Postularon que en el complejo de yterbio debía haber dos sitios de coordinación diferentes, siendo uno de ellos de más fácil acceso que el otro. De esta forma, al emplear como aditivo el propio dienófilo o 3-acetil-1,3-oxazolidin-2-ona se coordinaban por el sitio de más fácil acceso (sitio A) y la reacción se producía de la forma habitual. En cambio, al utilizar aditivos del tipo acetilacetona, que son mejores coordinantes que el dienófilo, el sitio A se encontraba ya ocupado por éstos y, por lo tanto, el dienófilo debía coordinarse por el sitio de más difícil acceso (sitio B), lo que producía una inversión en la enantioselectión del proceso (Esquema 1.21).



**Esquema 1.21. Síntesis de ambos enantiómeros usando la misma fuente quirale.**

Aparte de los estudios realizados con el triflato de yterbio (III) también examinaron el efecto de otros lantánidos en la reacción de 3-(2-butenilo)-1,3-oxazolidin-2-ona con ciclopentadieno. Al igual que en el caso del yterbio observaron el efecto de envejecimiento del catalizador, así como una fuerte dependencia de los rendimientos y selectividades según el lantánido empleado. El efecto de los aditivos también se apreciaba, aunque no era tan determinante como en el caso del yterbio. En cualquier caso, con ninguno de los lantánidos empleados consiguieron alcanzar los excelentes resultados obtenidos con el yterbio, ya fuese en términos de enantioselectión debida al aditivo utilizado o en lo referido al propio rendimiento de la reacción.

<sup>86</sup> Cotton, F. A. En *Advanced Inorganic Chemistry*; 5th ed.; Wilkinson, G., Ed.; John Wiley & Sons: New York, 1988; p. 973.

De forma análoga, Kobayashi y colaboradores prepararon un triflato quirral de escandio por tratamiento de triflato de escandio (III) con (*R*)-(+)-binaftol y una amina terciaria, el cual utilizaron para catalizar la reacción de Diels-Alder de acil-1,3-oxazolidin-2-onas con dienos de forma asimétrica.<sup>87</sup> Al igual que con triflato de yterbio (III), las aminas empleadas influyeron notablemente en la enantioselectividad del proceso. El efecto de envejecimiento del catalizador también se puso de manifiesto, así como el efecto de algunos aditivos como 3-acetil-1,3-oxazolidin-2-ona, los cuales modifican de alguna manera el catalizador dando lugar a otra especie mucho más estable o más reactiva que la primera. En este caso, sin embargo, no observaron reversibilidad en la selección enantiofacial en función del aditivo empleado. Esto podía ser debido a que el escandio posee sólo 6 ó 7 posiciones de coordinación mientras el yterbio puede llegar a tener 12.<sup>88</sup>

Los autores postularon una posible estructura (Figura 1.17) para las especies catalíticas quirales de los triflatos de escandio y de lantánidos (III).<sup>89</sup> Esta estructura se propuso solamente sobre la base de los espectros de <sup>13</sup>C NMR e IR (Tabla 1.6). El dato más relevante de la estructura del catalizador, deducido de dicho estudio, es la existencia de enlaces de hidrógeno entre los hidrógenos fenólicos del (*R*)-(+)-binaftol y los nitrógenos de las aminas terciarias. Los espectros de <sup>13</sup>C NMR indicaban estas interacciones y la existencia de enlaces de hidrógeno fue, además, confirmada a través de los espectros de IR.<sup>90</sup>

**Tabla 1.6. Comparación de los desplazamientos químicos de las señales de <sup>13</sup>C NMR de los carbonos de los grupos *N*-metil de la *cis*-1,2,6-trimetilpiperidina (TMP) y de los números de onda del espectro de IR en la región 930-100 cm<sup>-1</sup>.**

	$\delta$ (ppm)	Número de onda (cm <sup>-1</sup> )
TMP	38.2	947
TMP + ( <i>R</i> )-(+)-binaftol	35.1	989, 947
TMP + TfOH	34.1	958
TMP + Yb(OTf) <sub>3</sub> + ( <i>R</i> )-(+)-binaftol	37.5	997, 955
TMP + Sc(OTf) <sub>3</sub> + ( <i>R</i> )-(+)-binaftol	37.5	997, 956

Hay que destacar que la estructura propuesta es bastante diferente a la de los ácidos de Lewis quirales basados en aluminio,<sup>91</sup> boro<sup>92</sup> o titanio.<sup>93</sup> En esta especie catalítica la quiralidad del binaftol se ha transferido a las aminas a través de los enlaces de hidrógeno y son éstas las que dejan impedida estéricamente una de las caras del dienófilo. Esta explicación concuerda con los resultados

<sup>87</sup> Kobayashi, S.; Araki, M.; Hachiya, I. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 3758.

<sup>88</sup> Hart, F. A. En *Comprehensive Coordination Chemistry*; Wilkinson, G., Ed.; Pergamon Press: New York, 1987; Vol. 3, p. 1059.

<sup>89</sup> Kobayashi, S.; Ishitani, H.; Araki, M.; Hachiya, I. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6325.

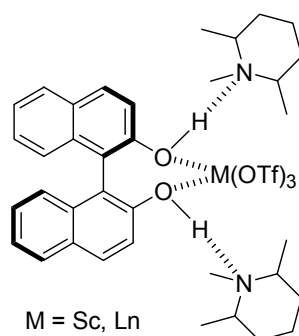
<sup>90</sup> Fritsch, J.; Zundel, G. *J. Phys. Chem.* **1981**, *85*, 556.

<sup>91</sup> (a) Maruoka, K.; Yamamoto, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 789. (b) Bao, J.; Wulff, W. D.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 3814.

<sup>92</sup> Hattori, K.; Yamamoto, H. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 3264.

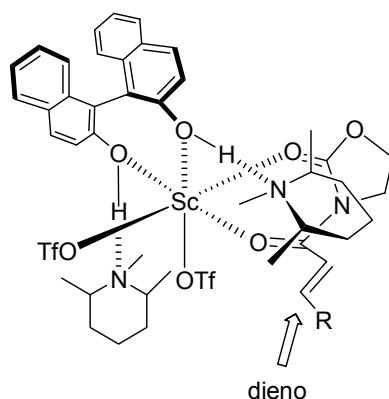
<sup>93</sup> (a) Reetz, M. T.; Kyung, S.-H.; Bolm, C.; Zierke, T. *Chem. Ind.* **1986**, 824. (b) Mikami, K.; Terada, M.; Nakai, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 3949.

experimentales, ya que las aminas influyen notablemente en las selectividades y, además, las más voluminosas son las que dan lugar a los mejores resultados.



**Figura 1.17. Posible estructura para las especies catalíticas quirales de los triflato de escandio y de lantánidos (III).**

Pese a que el estado de transición para estas reacciones catalizadas por los triflato quirales de lantánidos debía ser complejo, teniendo en cuenta el elevado índice de coordinación de estos elementos, la inducción de quiralidad con el triflato de escandio quiral la pudieron racionalizar asumiendo la existencia de un intermedio octaédrico (Figura 1.18). La quiralidad axial del (*R*)-(+)-binaftol se transferiría a las aminas, provocando que la cara *re* de la acil-1,3-oxazolidin-2-ona se encontrara impedida estéricamente por la amina haciendo que sólo la cara *si* del dienófilo fuera accesible para el dieno, dando así el aducto con una elevada enantioselectividad.



**Figura 1.18. Presumible estado de transición para la reacción de Diels-Alder catalizada por el triflato de escandio quiral.**

De todas formas no dejaba de ser una propuesta meramente especulativa, ya que no había datos suficientes que la corroborasen. Sin embargo, de todo este análisis se puede concluir que, sea cual sea la explicación real, parece claro que la clave del éxito radica en el control de las posiciones de

coordinación. Por lo tanto, cuanto mayor sea el índice de coordinación del metal, más difícil y complicado será conseguirlo.<sup>94</sup>

El mismo sistema catalítico compuesto por triflato de yterbio (III), (*R*)-(+)-binaftol y una amina voluminosa fue utilizado por Kobayashi para llevar a cabo algunas variantes de la reacción de Diels-Alder.

Las reacciones asimétricas catalizadas por ácidos de Lewis quirales en los que se usan sustratos que contengan nitrógeno son poco habituales, probablemente, debido a que la mayoría de ácidos de Lewis son atrapados por el átomo de nitrógeno básico, con lo que se desactivan y el ciclo catalítico acaba bloqueándose. En particular, la reacción de Diels-Alder de iminas (denominada también aza-Diels-Alder) permite el fácil acceso a heterociclos de seis miembros que contienen nitrógeno.<sup>95</sup>

Kobayashi fue, de nuevo, pionero en realizar el primer ejemplo de una reacción aza-Diels-Alder asimétrica usando un triflato de yterbio (III) quiral.<sup>96</sup> Apoyado en los prometedores resultados que demostraban que los triflatos de lantánidos (III) eran unos catalizadores efectivos para promover la reacción aza-Diels-Alder aquiral, preparó un triflato de yterbio quiral a partir de triflato de yterbio (III), (*R*)-(+)-binaftol (1.2 equiv.) y 1,3,5-trimetilpiperidina (TMP) (2.4 equiv.). Al llevar a cabo la reacción de *N*-bencilidenanilina y ciclopentadieno usando un 20 mol % del triflato de yterbio quiral se obtuvo el correspondiente aducto con un rendimiento del 53%, pero sin ningún tipo de inducción asimétrica.

En este punto, Kobayashi consideró indispensable para obtener un grado de inducción asimétrica razonable que existiera una coordinación bidentada entre el sustrato y el ácido de Lewis quiral. Para ello, se preparó la *N*-benciliden-2-hidroxianilina que se evaluó como sustrato en la reacción aza-Diels-Alder con ciclopentadieno. Si bien el rendimiento químico obtenido era elevado, el exceso enantiomérico del aducto *cis* fue solo del 6%.

Al igual que en la reacción de Diels-Alder descrita anteriormente, el efecto de las aminas en la enantioselectividad fue muy acusado. La selectividad se incrementó considerablemente cuando se sustituyó la 1,3,5-trimetilpiperidina por 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU). Para evitar que la amina añadida interaccionara preferentemente con el hidrógeno fenólico de la imina frente al hidrógeno del (*R*)-(+)-binaftol, con la consiguiente pérdida de enantioselectividad, se vieron forzados a adicionar otra amina como aditivo. Tras probar diferentes aminas se seleccionó la 2,6-di-*tert*-butil-4-metilpiridina (DTBMP) como la que conducía a los mejores rendimientos químicos y enantioselectividades.

Una vez determinadas las mejores condiciones para la preparación del triflato de yterbio quiral y el aditivo más adecuado se evaluó el alcance de la reacción. En todos los casos se obtuvieron los

<sup>94</sup> Para la topología de las posiciones de coordinación en complejos metálicos que poseen ligandos con un eje  $C_2$  de simetría, véase: Moberg, C. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 248.

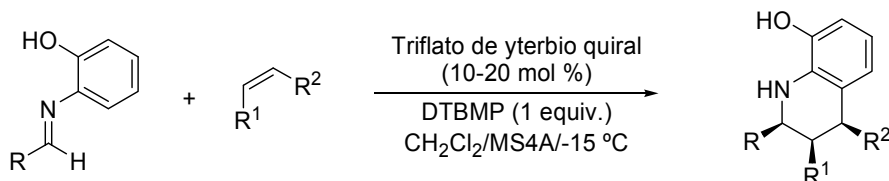
<sup>95</sup> (a) Weinreb, S. M. En *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Schreiber, S. L., Eds.; Pergamon Press: London, 1991; Vol. 5, p. 231. (b) Boger, D. L.; Weinreb, S. M. En *Organic Chemistry; Hetero Diels-Alder Methodology in Organic Synthesis*; Academic Press: San Diego, CA, 1987; Vol. 47, Cap. 2 y 9.

<sup>96</sup> Ishitani, H.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 7357.

derivados de 8-hidroxiquinolina con buenos rendimientos químicos y elevadas diastéreo y enantioselectividades (Tabla 1.7).

Para explicar la inducción asimétrica obtenida en esta reacción los autores asumieron un estado de transición muy similar al postulado para la reacción de Diels-Alder. El triflato de yterbio (III), (*R*)-(+)-binaftol y DBU formaría un complejo con dos enlaces de hidrógeno. La quiralidad axial del (*R*)-(+)-binaftol sería transferida a las aminas a través de los enlaces de hidrógeno. El aditivo debería interaccionar con el hidrógeno fenólico de la imina, la cual se encontraría coordinada de manera bidentada al átomo de yterbio central. De esta forma, la cara de arriba de la imina estaría impedida por acción de la amina favoreciéndose el ataque del dienófilo por la cara de abajo.

**Tabla 1.7. Reacción aza-Diels-Alder enantioselectiva catalizada por un triflato de yterbio quiral.**



R	R <sub>1</sub> , R <sub>2</sub>	Cantidad de catalizador (mol %)	Rdto. (%)	cis/trans	ee (%) <sup>a</sup>
Ph	H, OEt	10	52	94/6	77
1-naftilo	H, OEt	20	74	>99/1	91
1-naftilo	H, OEt	10	62	98/2	82
1-naftilo	H, OBU	20	80	66/34	70
1-naftilo	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> O-	20	90	91/9	78
1-naftilo	-CH <sub>2</sub> CH=CH-	20	69	>99/1	68
<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> <sup>b</sup>	-CH <sub>2</sub> CH=CH-	20 <sup>c</sup>	58	>99/1	73

<sup>a</sup> Exceso enantiomérico del isómero *cis*. <sup>b</sup> La reacción se llevó a cabo con ciclohexancarboxaldehído y 2-aminofenol a -45 °C con 2,6-di-*tert*-butilpiridina como aditivo en vez de DTBMP. <sup>c</sup> Se empleó triflato de escandio (III) para preparar el catalizador.

Insistiendo en el mismo modelo de sistema catalítico, Kobayashi exploró también las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares asimétricas entre nitronas y alquenos en función de los excelentes resultados obtenidos para la versión aquiral de esta reacción cuando se emplearon triflatos de lantánidos (III).<sup>97</sup>

En primer lugar, se eligió la *N*-bencilidenbencilamina *N*-óxido y 3-(2-butenoil)-1,3-oxazolidin-2-ona como sustratos patrón y se llevó a cabo la reacción de cicloadición 1,3-dipolar en presencia de un triflato de yterbio quiral preparado a partir de triflato de yterbio (III), (*S*)-(-)-binaftol y *cis*-1,2,6-trimetilpiperidina (*cis*-1,2,6-TMP).<sup>98</sup> La reacción transcurría suavemente a temperatura ambiente obteniendo el correspondiente derivado de isoxazolidina con un rendimiento del 73%, una elevada selectividad *endo/exo* (99/1) y un buen exceso enantiomérico para el aducto *endo* (78% *ee*).

Se encontró, de nuevo, que al usar aminas quirales durante la preparación del catalizador se influía notablemente en la selectividad de la reacción, de manera que la elección de la quiralidad del

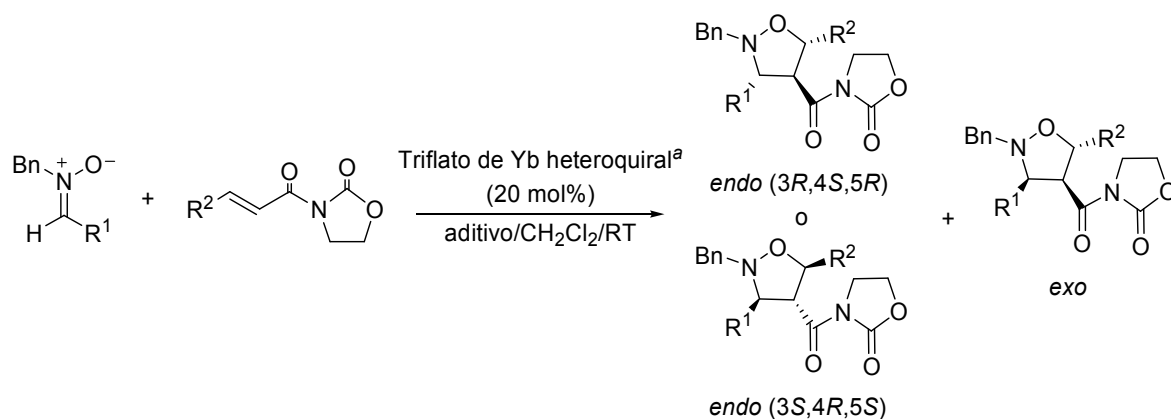
<sup>97</sup> Kobayashi, S.; Akiyama, R.; Kawamura, M.; Ishitani, H. *Chem. Lett.* **1997**, 1039.

<sup>98</sup> Kawamura, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 5840.

binaftol y de la amina era crucial. Así, se aumentó el exceso enantiomérico del aducto *endo* hasta el 96%, manteniendo el excelente rendimiento y diastereoselectividad cuando se empleó para preparar el catalizador una combinación de (*S*)-(-)-binaftol y una nueva amina quiral preparada expresamente, la *N*-metil-bis-[(*R*)-1-(1-naftil)etilamina] ((*R*)-MNEA). El triflato de yterbio quiral resultante presenta dos entidades con distinta quiralidad, por lo que Kobayashi designó a este catalizador como un triflato de yterbio heteroquiral. La inducción asimétrica se encuentra determinada, principalmente, por el binaftol, mientras que la amina quiral regula la obtención de una mayor o menor grado de inducción.

Se probaron diferentes sustratos en las reacciones de cicloadición 1,3-dipolares entre nitronas y 3-(2-alquenoil)-1,3-oxazolidin-2-onas catalizadas por el triflato de yterbio quiral. En la mayoría de los casos los rendimientos y las diastereo y enantioselectividades fueron excelentes (Tabla 1.8). Los derivados de oxazolidinas obtenidos son intermedios de reacción útiles porque son convertidos fácilmente a 1,3-aminoalcoholes bajo suaves condiciones de reducción.<sup>99</sup>

**Tabla 1.8. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar asimétrica catalizada por un triflato de yterbio heteroquiral.**



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	aditivo	Rdto. (%)	<i>endo/exo</i>	<i>ee</i> (%) <sup>b</sup>
Ph	CH <sub>3</sub>	MS4Å	92	99/1	96
<i>p</i> -Cl-Ph	CH <sub>3</sub>	MS4Å	83	99/1	92
<i>p</i> -MeO-Ph	CH <sub>3</sub>	MS4Å	82	95/5	90
2-furilo	CH <sub>3</sub>	MS4Å	89	95/5	89
1-naftilo	CH <sub>3</sub>	MS4Å	88	98/2	85
Ph	H	MS4Å	91	>99/1	79
Ph	C <sub>3</sub> H <sub>7</sub>	MS4Å	89	98/2	93
C <sub>2</sub> H <sub>5</sub>	CH <sub>3</sub>	MS4Å	88	53/47	96
Ph	CH <sub>3</sub>	-	83	98/2	50 <sup>d</sup>
Ph	CH <sub>3</sub>	NMO <sup>c</sup>	68	98/2	81 <sup>d</sup>
Ph	CH <sub>3</sub>	bencilidenbencilamina <i>N</i> -óxido	90	99/1	83 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> El triflato de yterbio heteroquiral se preparó a partir de triflato de yterbio (III) (1 equiv.), (*S*)-(-)-binaftol (1 equiv.) y (*R*)-MNEA (2 equiv.). <sup>b</sup> Exceso enantiomérico del aducto *endo* (3*R*,4*S*,5*R*). <sup>c</sup> *N*-metilmorfolina *N*-óxido. <sup>d</sup> Se observa enantioselectividad reversa, obteniéndose el aducto *endo* (3*S*,4*R*,5*S*).

<sup>99</sup> (a) Tufariello, J. J. En *1,3-Dipolar Cycloaddition Chemistry*; Padwua, A., Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, England, 1984; Vol. 2, p. 83. (b) Torssell, K. B. G. *Nitrile Oxides, Nitrones and Nitronates in Organic Synthesis*; VCH: Weinheim, Germany, 1988.

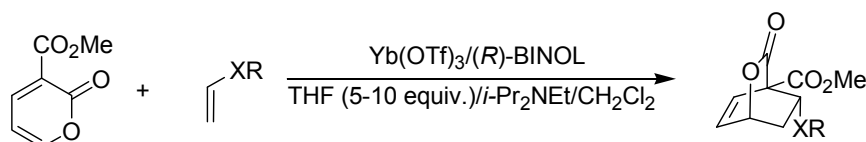
Curiosamente, al igual que en la reacción de Diels-Alder, se observó que también había control de la selectividad enantiofacial dependiendo del aditivo añadido.<sup>100</sup> Por el mero hecho de eliminar o cambiar el tamiz molecular 4Å por *N*-metilmorfolina *N*-óxido o bencilidenbencilamina *N*-óxido se variaba la selectividad enantiofacial. Si bien no está claro cual es el rol del tamiz molecular en el mecanismo de la reacción, estos resultados sugieren nuevas aplicaciones para el tamiz molecular aparte de su uso habitual como agente deshidratante en síntesis orgánica.

La estructura postulada para el triflato de yterbio heteroquiral es análoga a las estructuras propuestas para los anteriores triflatos de lantánidos quirales descritos. A partir de los datos obtenidos del espectro IR del catalizador se confirmó la existencia de enlaces de hidrógeno entre los hidrógenos fenólicos del (*S*)-(-)-binaftol y los nitrógenos de (*R*)-MNEA.

En vista del éxito obtenido por Kobayashi y colaboradores en las reacciones de Diels-Alder aplicando el sistema catalítico triflato de yterbio (III), (*R*)-(+)-binaftol y una amina voluminosa, otros autores adaptaron este modelo y lo usaron en otras reacciones catalíticas asimétricas.

Aquí, cabe destacar el trabajo desarrollado por Markó en las reacciones de Diels-Alder de demanda electrónica inversa (Tabla 1.9). Mediante la utilización de triflato de yterbio (III), (*R*)-(+)-binaftol y diisopropilamina como aditivo catalizó enantioselectivamente la cicloadición de 3-metoxicarbonil-2-pirona con varios vinil éteres y tioéteres para dar lactonas bicíclicas con buenos rendimientos químicos y enantioselectivades.<sup>101</sup>

**Tabla 1.9. Reacción de Diels-Alder de demanda electrónica inversa asimétrica de derivados de 2-pirona catalizada por un complejo quiral de yterbio.**



XR	THF (equiv.)	Rdto. (%)	ee (%) <sup>a</sup>
BuO	5	81	65
BuS	10	85	74
<i>c</i> -HexO	10	90	96
<i>c</i> -HexS	10	67	>95
PhS	10	92	>95

<sup>a</sup> Exceso enantiomérico medido mediante <sup>1</sup>H NMR usando Eu(hfc)<sub>3</sub> y mediante análisis de HPLC.

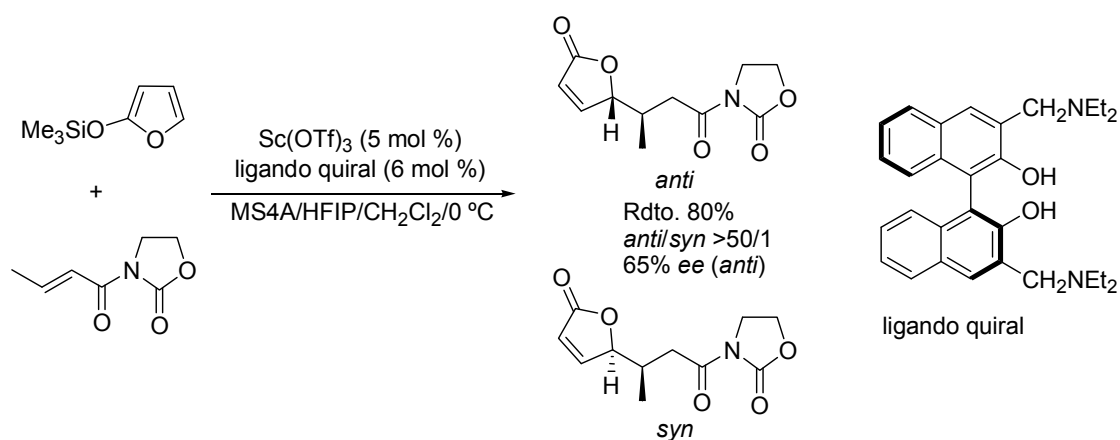
Por norma general, y teniendo en consideración los ejemplos descritos anteriormente, se puede afirmar que el ligando quiral binaftol se muestra poco efectivo, *per se*, en reacciones catalíticas asimétricas si se prescinde de la utilización de aminas como aditivo. Para solucionar este problema

<sup>100</sup> Kawamura, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3213.

<sup>101</sup> (a) Markó, I. E.; Evans, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 2771. (b) Markó, I. E.; Evans, G. R.; Declerq, J.-P. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4557. (c) Markó, I. E.; Chelle-Regnaut, I.; Leroy, B.; Warriner, S. L. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 4269.

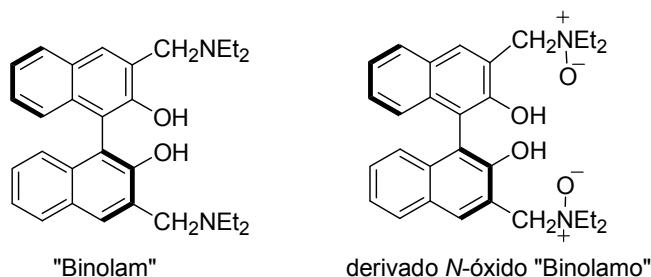
algunos autores han introducido sustitución en las posiciones 3 y 3' del binaftol para mejorar los niveles de enantioselectión.

Es el caso del grupo de trabajo de Katsuki, que inspirado en el trabajo desarrollado por Kobayashi en la reacción de Diels-Alder, sintetizó una serie de derivados de binaftol con grupos aminometil terciarios en los carbonos 3 y 3'. Mediante la combinación de triflato de escandio (III) (1 equiv.) y 1.2 equiv. del ligando quiral 3,3'-bis[(dietilaminometil)]-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno catalizó enantioselectivamente la reacción de adición de Michael entre 2-(trimetilsiloxi)furano y 3-(2-butenoil)-1,3-oxazolidin-2-ona.<sup>102</sup> La reacción transcurrió con selectividad *anti* dando lugar al producto con una enantioselectividad moderada (65% *ee*) (Esquema 1.22).



**Esquema 1.22.** Reacción de adición de Michael asimétrica entre 2-(trimetilsiloxi)furano y 3-(2-butenoil)1,3-oxazolidin-2-ona.

De manera paralela e independiente al trabajo efectuado por Katsuki, J. González en su tesis doctoral,<sup>103</sup> preparó una serie de ligandos quirales derivados de binaftol en donde las posiciones 3 y 3' están ocupadas por grupos amino o *N*-óxido. Entre ellos, se encuentra la binaftolamina preparada por Katsuki, que denominamos “Binolam”, y su derivado *N*-óxido denominado “Binolamo” (Figura 1.19).



**Figura 1.19.** Ligandos quirales derivados de binaftol sustituidos en 3 y 3' preparados por J. González en su tesis doctoral.

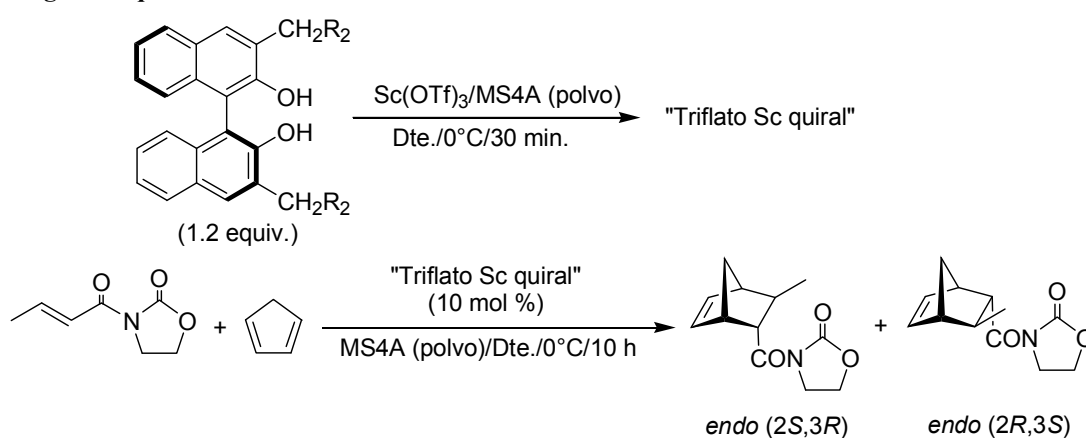
<sup>102</sup> (a) Kitajima, H.; Katsuki, T. *Synlett* **1997**, 568. (b) Kitajima, H.; Ito, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1997**, 53, 17015.

<sup>103</sup> González, J. Tesis Doctoral, Universitat de les Illes Balears, Palma de Mallorca, 1999.



Estudió la capacidad de complejación de estos ligandos con triflato de lantánidos (III), y finalmente, abordó su aplicabilidad en la catálisis enantioselectiva de reacciones de Diels-Alder. Mediante mezclas equimoleculares de triflato de escandio (III) y una binaftolamina bidentada como “Binolam” accedió a complejos de estequiometría 1:1, de estructura imprecisa, capaces de catalizar la reacción de Diels-Alder asimétrica entre 3-(2-butenoil)-1,3-oxazolidin-2-ona y ciclopentadieno con rendimientos químicos excelentes y enantioselectividades moderadas (Tabla 1.10).

**Tabla 1.10. Reacción de Diels-Alder asimétrica de 3-(2-butenoil)-1,3-oxazolidin-2-ona con ciclopentadieno catalizada por un triflato de escandio quirral preparado *in situ* a partir de triflato de escandio (III) y una serie de ligandos quirales.**



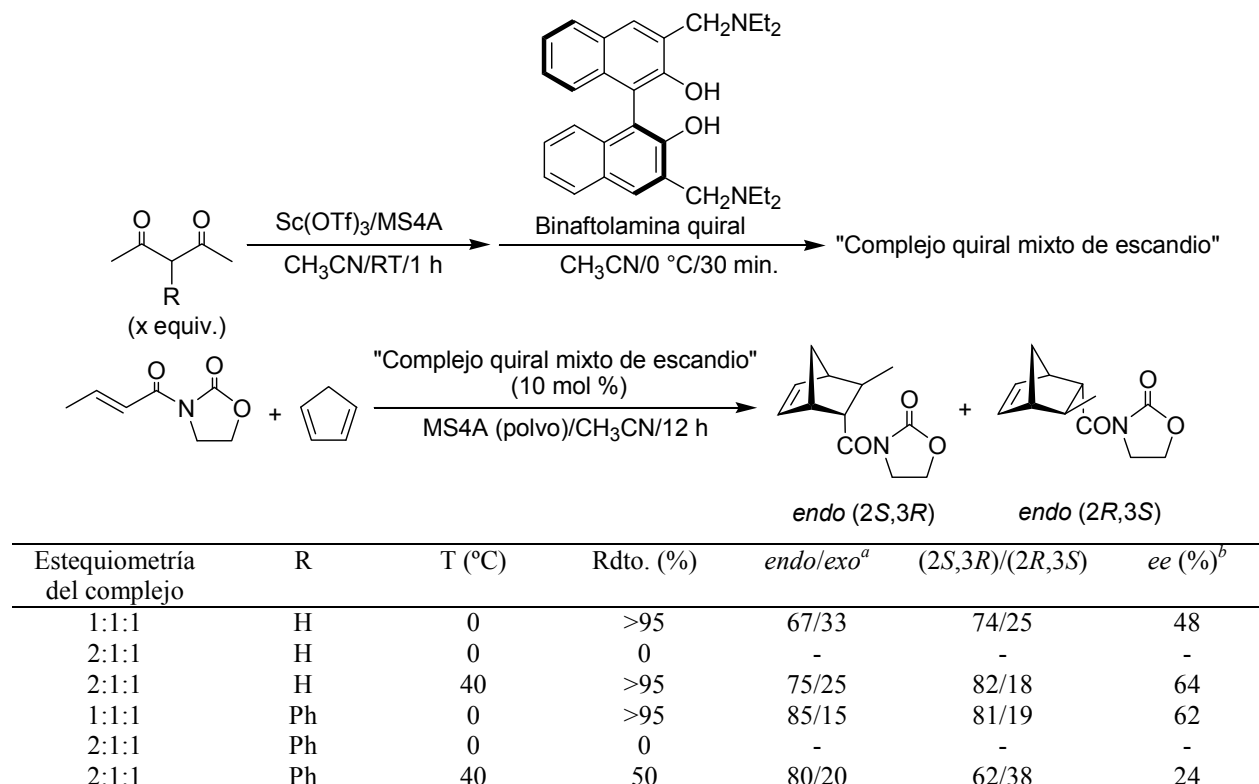
Entrada	R	Disolvente	Rdto. (%)	<i>endo/exo</i> <sup>a</sup>	(2 <i>S</i> ,3 <i>R</i> )/(2 <i>R</i> ,3 <i>S</i> )	<i>ee</i> (%) <sup>b</sup>
1	NEt <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	>95	60/40	89/11	78
2	Et <sub>2</sub> N <sup>+</sup> O <sup>-</sup>	CH <sub>3</sub> CN	>95	67/33	81/19	62
3	Et <sub>2</sub> N <sup>+</sup> O <sup>-</sup>	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	>95	81/19	47/53	6

<sup>a</sup> Determinado por análisis de <sup>1</sup>H NMR. <sup>b</sup> Exceso enantiomérico de los aductos *endo* determinado por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AD).

Asimismo, estudió la influencia de diferentes acetilacetonas como aditivos,<sup>104</sup> tanto en la estructura como en la capacidad catalítica de los complejos 1:1 binaftolamina/triflato de escandio (III). Así, pudo determinar la formación de una especie constituida por dos unidades de acetilacetona, una unidad de binaftolamina y una unidad de triflato de escandio (III). Este complejo mixto presentó una capacidad catalítica en la reacción de Diels-Alder asimétrica, próxima a la obtenida con los complejos 1:1 (Tabla 1.11).

<sup>104</sup> Para la coordinación de derivados de acetilacetona en complejos metálicos, véase: (a) Kawaguchi, S. *Coord. Chem. Rev.* **1986**, 51. (b) Anderson, T. J.; Neuman, M. A.; Melson, G. A. *Inorg. Chem.* **1973**, 12, 927. (c) Solomons, T. W. G.; Voigt, C. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 5254.

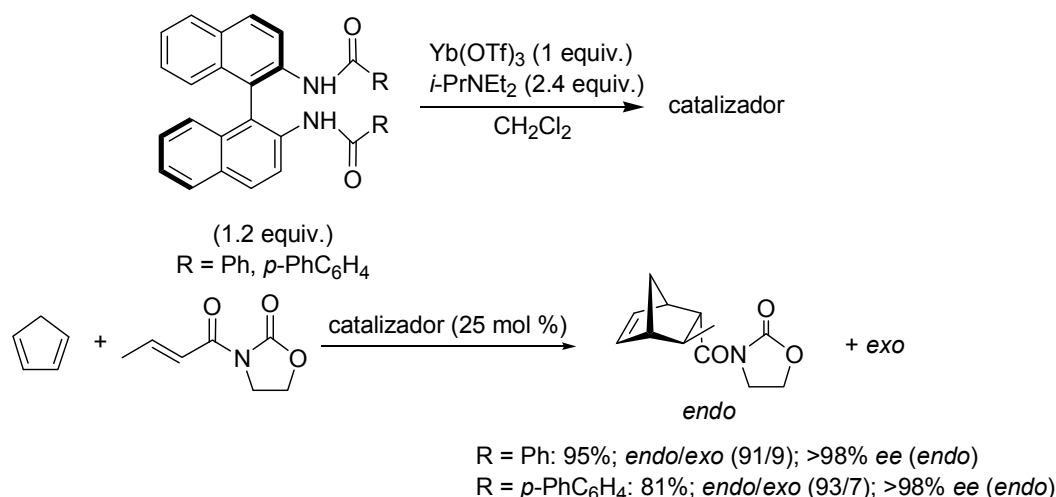
**Tabla 1.11.** Reacción de Diels-Alder asimétrica de 3-(2-butenoil)-1,3-oxazolidin-2-ona con ciclopentadieno catalizada por el complejo quiral mixto de escandio preparado a partir de acetilacetonas, una binaftolamina quiral y triflato de escandio (III).



<sup>a</sup> Determinado por análisis de  $^1\text{H NMR}$ . <sup>b</sup> Exceso enantiomérico de los aductos *endo* determinado por análisis de HPLC (Daicel Chiralpak AD).

Otra variante introducida en el esqueleto de binaftol es la propuesta por Nakagawa y colaboradores que prepararon un complejo a partir de triflato de yterbio (III), el ligando quiral 1,1'-(2,2'-bisacilamino)binaftaleno (BINAMIDE) y etildiisopropilamina (Esquema 1.23). La mezcla resultante es capaz de promover enantioselectivamente la reacción de Diels-Alder de la 3-(2-butenoil)-1,3-oxazolidin-2-ona con ciclopentadieno.<sup>105</sup>

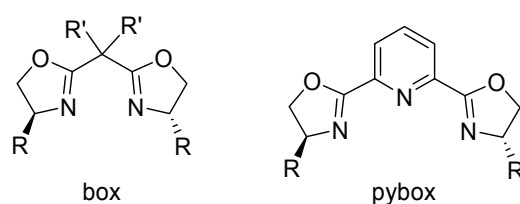
<sup>105</sup> Nishida, A.; Yamanaka, M.; Nakagawa, M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1555.



**Esquema 1.23.** Reacción de Diels-Alder enantioselectiva catalizada por un complejo 1,1'-(2,2'-bisacilamino)binaftaleno- $\text{Yb(OTf)}_3$ .

### 1.1.5.2. Complejos derivados de cloruros y triflatos de lantánidos (III) con ligandos bis(oxazolina)

Los ligandos quirales derivados de bis(oxazolina) (box) y de 2,6-bis[4'-feniloxazolin-2'-il]piridina (pybox) (Figura 1.20) fueron desarrollados por primera vez por Nishiyama en 1989 para la hidrosililación de aril cetonas catalizada por rodio.<sup>106</sup> Posteriormente, han sido utilizados con gran éxito en reacciones enantioselectivas catalizadas por metales de transición.<sup>107</sup> Incluso las estructuras de la mayoría de especies catalíticas se han podido determinar mediante difracción de rayos X.



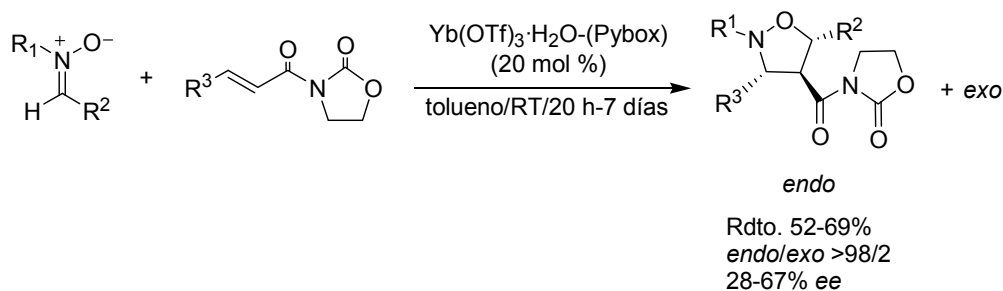
**Figura 1.20.** Ligandos quirales bis(oxazolina) (box) y derivados (pybox).

No obstante, su utilización como ligando quiral de sales de lantánidos (III) es relativamente reciente. En líneas generales, puede decirse que la efectividad del ligando pybox es muy superior a la del ligando box. Mientras que la combinación del ligando pybox con los lantánidos (III) de menor tamaño (Sc, Yb) constituyen la manera más efectiva para obtener buenas enantioselectividades, el ligando box fracasa estrepitosamente en términos de enantioselección en la mayoría de aplicaciones con lantánidos.

<sup>106</sup> Nishiyama, H.; Sakaguchi, H.; Nakamura, T.; Horiata, M.; Kondo, M.; Itoh, K. *Organometallics* **1989**, *8*, 846.

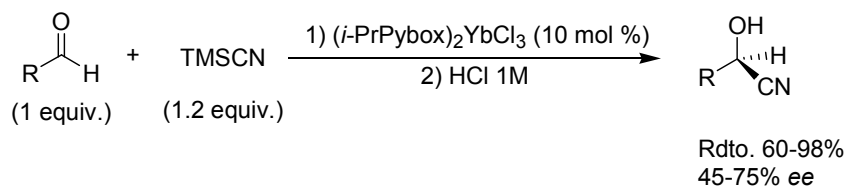
<sup>107</sup> Para una revisión de las reacciones catalizadas por complejos bis(oxazolina) quiral-metal, véase: Ghosh, A. K.; Mathivanan, P.; Cappiello, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1.

En 1997, el grupo de trabajo de Jørgensen publicó la primera aplicación del ligando pybox como componente de un catalizador lantánido. Mediante triflato de yterbio (III) (1 equiv.) y el ligando pybox (1 equiv.) preparó un complejo *in situ* que sirvió para catalizar enantioselectivamente la reacción de cicloadición 1,3-dipolar entre nitronas y 3-(2-alkenoil)1,3-oxazolidin-2-onas.<sup>108</sup> Si bien los resultados obtenidos en cuanto a rendimiento químico y enantioselección son discretos constituye el primer ejemplo que utiliza un compuesto quiral de nitrógeno como ligando en un catalizador lantánido (Esquema 1.24).



**Esquema 1.24. Reacción de cicloadición 1,3-dipolar asimétrica catalizada por Yb(OTf)<sub>3</sub>·H<sub>2</sub>O-pybox.**

Otra particularidad del uso de ligandos derivados de bis(oxazolina) reside en que la fuente del metal lantánido no se reduce exclusivamente a triflatos de lantánidos (III) sino que es posible emplear otras sales como, por ejemplo, cloruros. De esta manera, Aspinnall obtuvo cianohidrinas enantioméricamente puras (Esquema 1.25) mediante el uso del complejo (*i*-PrPybox)<sub>2</sub>YbCl<sub>3</sub>.<sup>109</sup> Si bien la estructura del catalizador activo no ha quedado totalmente clarificada (aunque se obtuvieron análisis elementales y se caracterizó mediante espectrometría de masas FAB-MS), se cree que la especie activa podría ser un complejo de cianuro, generado por reacción del tricloruro de yterbio (III) con cianuro de trimetilsilano. Aunque tampoco es descartable que se trate de una reacción de hidrocianación debido a la formación de ácido cianhídrico.

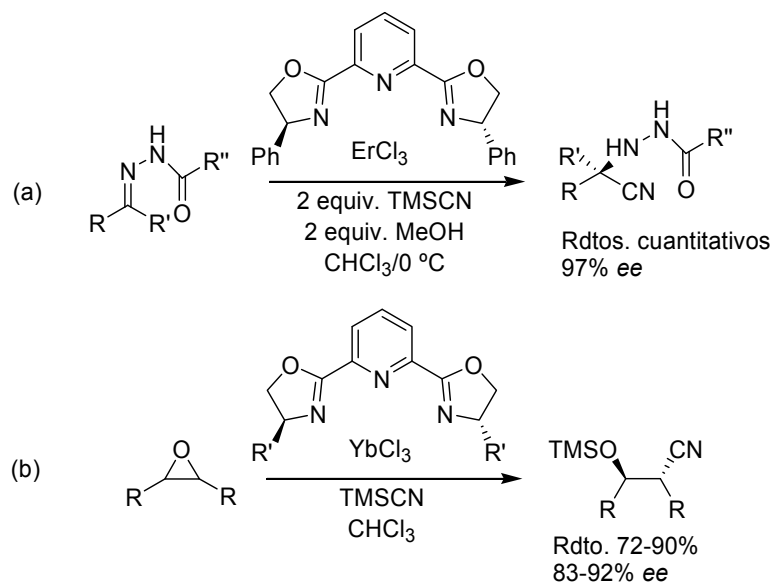


**Esquema 1.25. Adición enantioselectiva de TMSCN a aldehídos usando el complejo (*i*-PrPybox)<sub>2</sub>YbCl<sub>3</sub>.**

<sup>108</sup> Sánchez-Blanco, A. I.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 7923.

<sup>109</sup> Aspinnall, H. C.; Greeves, N.; Smith, P. M. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 1763.

Tras el trabajo de Aspinall, Jacobsen demostró la utilidad de los complejos tipo  $(\text{Pybox})_2\text{LnCl}_3$  ( $\text{Ln} = \text{Yb}, \text{Er}$ ) en el primer ejemplo de adición asimétrica de cianuro de hidrógeno a hidrazonas<sup>110</sup> y en la reacción de apertura asimétrica de epóxidos *meso* con cianuro de trimetilsilano,<sup>111</sup> obteniendo acil hidracino nitrilos y  $\beta$ -trimetilsililoxinitrilos respectivamente, con buenos rendimientos químicos y enantioselectividades (Esquema 1.26).



**Esquema 1.26. Complejos tipo  $(\text{Pybox})_2\text{LnCl}_3$  como catalizadores enantioselectivos en: (a) Reacción de hidrocianación de hidrazinas. (b) Reacción de apertura de epóxidos *meso*.**

La experiencia acumulada por el grupo de investigación de Evans en el uso de catalizadores ácidos de Lewis quirales a partir de la combinación del ligando bis(oxazolona) con sales de cobre (II), estaño (II) y zinc (II) en numerosas reacciones catalíticas asimétricas<sup>112</sup> hizo que se aprovechara la elevada acidez de Lewis del escandio (III) y la versatilidad de los ligandos quirales derivados de pybox para sintetizar complejos derivados de triflato de escandio (III). El complejo preparado (Esquema 1.27) se mostró muy efectivo en la reacción de adición y anillación de alenilsilanos con glioxilato de etilo.<sup>113</sup>

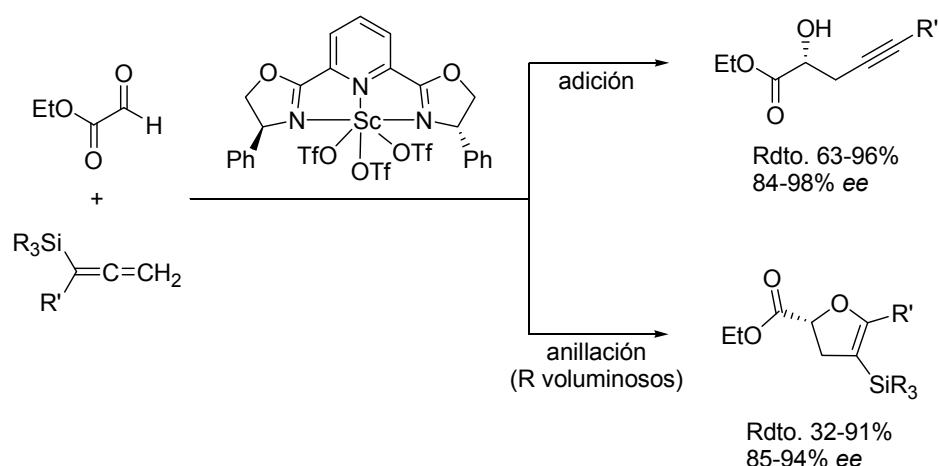
A partir de una mezcla equimolecular de triflato de escandio (III) y  $(S,S)$ -Ph-pybox se obtuvieron cristales mediante la difusión lenta de pentano en una disolución de diclorometano. El complejo se caracterizó estructuralmente mediante difracción de rayos X. Obedece a una estequiometría  $\text{Sc}[(S,S)\text{-Ph-pybox}(\text{H}_2\text{O})](\text{OTf})_3$ . El metal central presenta una geometría de bipirámide pentagonal en donde los tres contraiones triflato se encuentran unidos directamente al centro metálico. Posiblemente durante la cristalización se adsorbe una molécula de agua quedando localizada en el plano ecuatorial definido por el ligando tridentado.

<sup>110</sup> Schaus, S. E.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 1001.

<sup>111</sup> Keith, J. M.; Jacobsen, E. N. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 153.

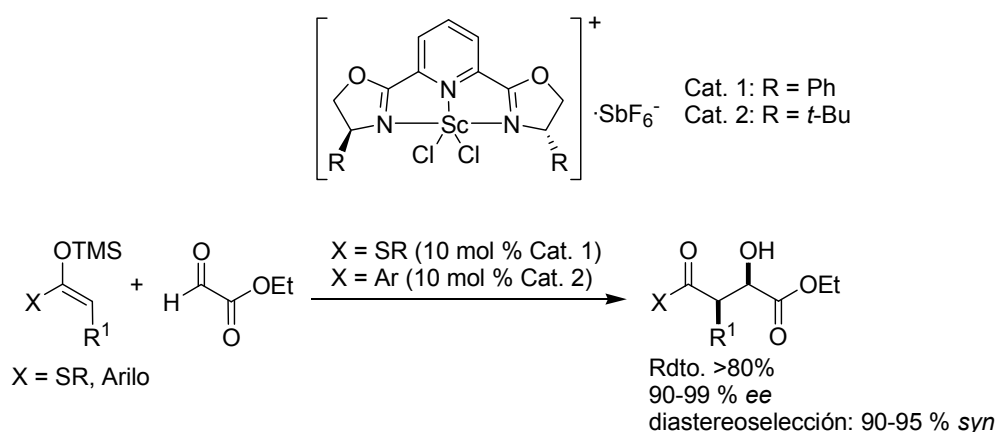
<sup>112</sup> Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325.

<sup>113</sup> Evans, D. A.; Sweeney, Z. K.; Rovis, T.; Tedrow, J. S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 12095.



**Esquema 1.27.** Reacción de adición y anillación de alenilsilanos catalizada por el complejo  $\text{Sc}[(S,S)\text{-Ph-pybox}(\text{H}_2\text{O})](\text{OTf})_3$ .

Posteriormente evaluaron el efecto del contraión en diferentes reacciones catalíticas. Para ello, sintetizaron los complejos catiónicos del tipo  $[\text{Sc-pybox}](\text{Cl})_2^+\text{X}^-$  a partir del complejo  $[\text{Sc-pybox}](\text{Cl})_3$  preparado *in situ* y posteriormente tratado con 1 equiv. de hexafluoroantimoniato de plata ( $\text{AgSbF}_6$ ). Se observó que tras cambiar el contraión los complejos resultantes se mostraban muy efectivos en la reacción de condensación aldólica entre glioxilatos y silil enol éteres.<sup>114</sup> De esta forma, se obtuvieron  $\alpha$ -hidroxi- $\gamma$ -cetoésteres con un elevado rendimiento químico y estereoquímico (Esquema 1.28). Estos productos son de considerable utilidad en síntesis orgánica como precursores de agentes medicinales.<sup>115</sup>

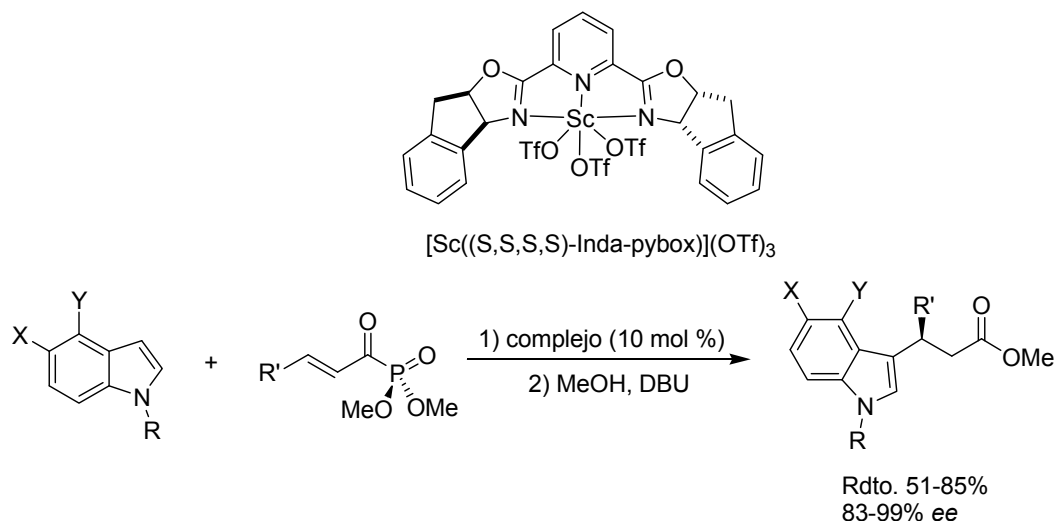


**Esquema 1.28.** Reacción de condensación aldólica entre etilglioxilato y distintos silil enol éteres catalizada por complejos catiónicos ácidos de Lewis  $[\text{Sc}(\text{piridil-bis}(\text{oxazolinil}))(\text{Cl}_2)]\text{SbF}_6$ .

<sup>114</sup> Evans, D. A.; Masse, C. E.; Wu, J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3375.

<sup>115</sup> Para la síntesis asimétrica de derivados de pantolactona, véase: Evans, D. A.; Wu, J.; Masse, C. E.; MacMillan, D. W. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3379.

Mediante la modificación del esqueleto del ligando pybox, pudo acceder a otros complejos quirales de escandio (III) (Esquema 1.29) que demostraron ser eficientes como ácidos de Lewis quirales en la alquilación Friedel-Crafts de indoles a acil fosfonatos  $\alpha,\beta$ -insaturados.<sup>116</sup> La estructura del complejo se determinó mediante difracción de rayos X y es análoga a la del complejo Sc[(S,S)-Ph-pybox(H<sub>2</sub>O)](OTf)<sub>3</sub>. Los intermedios obtenidos presentan utilidad sintética como agentes acilantes.



**Esquema 1.29. Reacción de alquilación Friedel-Crafts de indoles con acil fosfonatos  $\alpha,\beta$ -insaturados.**

### 1.1.5.3. Complejos derivados de triflatos de lantánidos (III) con otros ligandos *N*-dadores

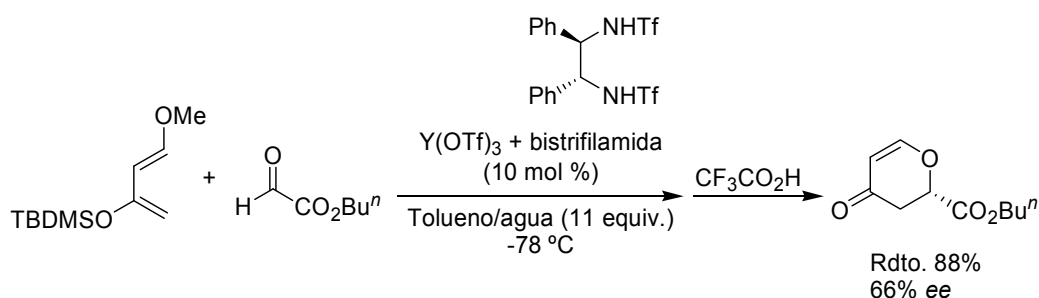
También han sido investigados como catalizadores asimétricos la combinación de los ligandos bistrifluorometanosulfonilamidas (bistrifilamidas) quirales con triflatos de lantánidos (III). Independientemente, Mikami y Shibasaki desarrollaron varias aplicaciones de complejos derivados del ligando bistrifilamida.

Por una parte, Mikami desarrolló bistrifilamidas de lantánidos (III) que se mostraron efectivas como catalizadores asimétricos en la reacción hetero-Diels-Alder del dieno de Danishefsky y glioxilato de butilo.<sup>117</sup> Las bistrifilamidas demostraron ser ligandos bidentados eficientes para incrementar la acidez de Lewis de su complejos quirales metálicos debido a la elevada acidez de sus ácidos conjugados, por encima de los dioles alifáticos y aromáticos, habitualmente usados como ligandos quirales bidentados. Los catalizadores se prepararon a partir de triflatos de lantánidos (III) (Ln = Sc, Y, Yb) y bistrifilamidas quirales, las cuales se desprotonaron mediante la adición de 2 equiv. de hidruro de sodio en tetrahidrofurano. La mezcla resultante catalizó la reacción hetero-Diels-Alder del dieno de Danishefsky y glioxilato de butilo con unos rendimientos químicos aceptables aunque con una

<sup>116</sup> Evans, D. A.; Scheidt, K. A.; Fandrick, K. R.; Lam, H. W.; Wu, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10780.

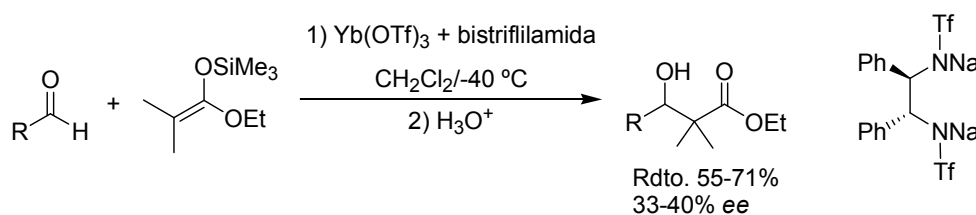
<sup>117</sup> Mikami, K.; Kotera, O.; Motoyama, Y.; Sakaguchi, H. *Synlett* **1995**, 975.

enantioselectividad moderada. Sorprendentemente, la adición de agua a la mezcla de reacción condujo a una mejora en los niveles de enantioselección y en el rendimiento químico (Esquema 1.30).



**Esquema 1.30. Reacción hetero-Diels-Alder entre el dieno de Danishefsky y glioxilato de butilo catalizada por  $\text{Y}(\text{OTf})_3$ :bistrifilamida en presencia de agua como aditivo.**

A su vez, Shibasaki aplicó el mismo sistema catalítico a la reacción de Mukaiyama.<sup>118</sup> No obstante, los resultados obtenidos fueron muy discretos, principalmente en términos de enantioselección (Esquema 1.31).



**Esquema 1.31. Reacción aldólica asimétrica catalizada por una bistrifilamida de yterbio (III).**

#### 1.1.5.4. Complejos derivados de haluros y triflatos de lantánidos (III) con ligandos biperidina, óxido de fosfina u óxido de piridina

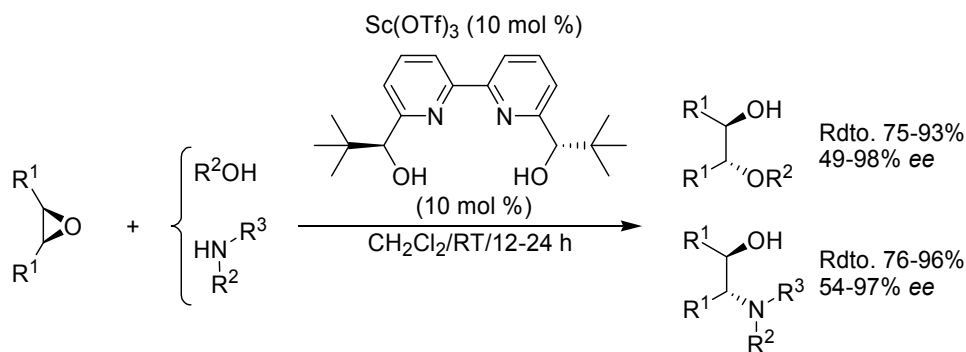
El ligando quiral 2,2'-biperidina introducido por Bolm y colaboradores<sup>119</sup> ha sido utilizado recientemente como ligando quiral en complejos derivados de triflato de escandio (III). Por una parte, el grupo de investigación de Schneider preparó, por primera vez, un complejo quiral de escandio (III) a partir de una mezcla 1:1 entre triflato de escandio (III) y el ligando quiral 2,2'-biperidina. Este complejo se mostró efectivo en la adición enantioselectiva de alcoholes y aminas a epóxidos *meso*,<sup>120</sup> en ambos casos, obteniéndose unos rendimientos químicos elevados y una enantioselección excelente (Esquema 1.32).

<sup>118</sup> Uotsu, K.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 71.

<sup>119</sup> (a) Bolm, C.; Zehnder, M.; Bur, D. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1990**, *29*, 205. (b) Bolm, C.; Ewald, M.; Felder, M.; Schingloff, G. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1169.

<sup>120</sup> (a) Schneider, C.; Sreekanth, A. R.; Mai, E. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5691. (b) Mai, E.; Schneider, C. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 2729.



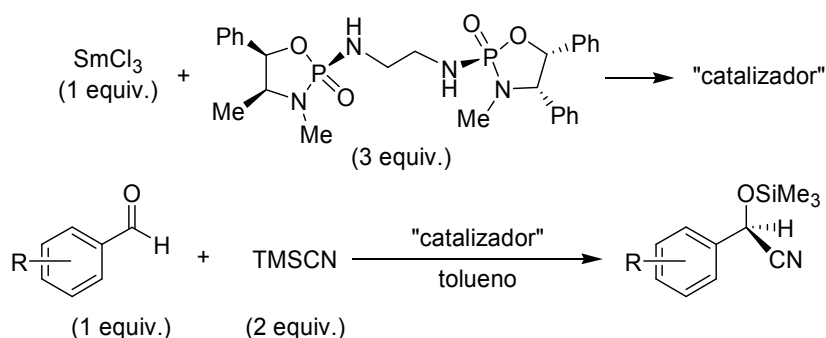


**Esquema 1.32.** Alcohólisis y aminólisis de epóxidos *meso* catalizada por el complejo triflato de escandio (III):2,2'-bipiridina.

De manera paralela, Kobayashi utilizó este mismo tipo de complejos para llevar a cabo versiones enantioselectivas, en medio acuoso, de la hidroximetilación de enolatos de silicio<sup>121</sup> y de la apertura de epóxidos *meso* con aminas aromáticas.<sup>122</sup>

Por otra parte, es bien conocido que los óxidos de fosfina y de piridina son unos ligandos útiles en la química de coordinación de lantánidos. A partir de derivados quirales de estos ligandos se han desarrollado complejos de lantánidos y se ha evaluado su utilidad como catalizadores enantioselectivos.

Así, por ejemplo, la mezcla formada por tricloruro de samario (III) (1 equiv.) con el ligando bisfosforamidato (2*S*,2'*S*,4*S*,4'*S*,5*R*,5'*R*)-*N,N'*-bis(3,4-dimetil-2-oxo-5-fenil-1,3,2-oxazafosfolan-2-il)etan-1,2-diamina (3 equiv.) cataliza la sililcianación enantioselectiva de aldehídos con una enantioselectividad moderada (hasta un 84% *ee*).<sup>123</sup> No obstante, la estructura de la especie catalítica activa no se ha podido determinar con precisión (Esquema 1.33).



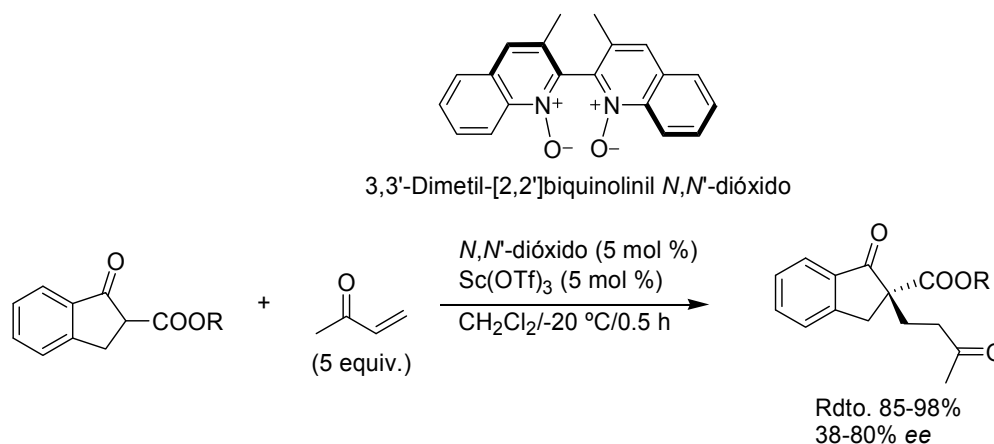
**Esquema 1.33.** Reacción de sililcianación de aldehídos catalizada por un complejo quiral derivado de tricloruro de samario (III) y un óxido de fosfina quiral.

<sup>121</sup> Ishikawa, S.; Hamada, T.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 12236.

<sup>122</sup> Azoulay, S.; Manabe, K.; Kobayashi, S. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 4593.

<sup>123</sup> Yang, W.-B.; Fang, J.-M. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1356.

También se ha demostrado que el grupo funcional *N*-óxido forma complejos con varios metales gracias a su elevada capacidad electrodonante. Pese a ello, su utilización como componente de un catalizador quiral se reduce a unos pocos ejemplos. De entre todos ellos, cabe destacar el complejo formado a partir de un *N,N'*-dióxido quiral y triflato de escandio (III), ambos en cantidades equimoleculares. Este complejo actúa como catalizador enantioselectivo en la adición Michael de  $\beta$ -cetoésteres a metil vinil cetona.<sup>124</sup> De esta forma, se obtienen los aductos con buen rendimiento químico y una enantioselectividad aceptable (Esquema 1.34).



**Esquema 1.34. Reacción de adición Michael enantioselectiva usando un complejo quiral *N,N'*-dióxido:triflato de escandio (III).**

#### 1.1.5.5. Complejos derivados de triflatos de lantánidos (III) con ligandos macrocíclicos

Las exigencias sociales sobre la química actual hace que sea necesaria selectividad en todos y cada uno de los estadios de la producción química. Es preciso, como dice el Prof. Barry M. Trost: “hacer economía de átomos”.<sup>125</sup> Siguiendo estas premisas, la inevitable aparición de subproductos o residuos se minimizaría en los procesos de síntesis químico orgánicos. Por esta razón, la denominada “química verde”<sup>126</sup> se ha convertido en un área de vertiginoso crecimiento cuyo objetivo primordial consiste en el desarrollo de procedimientos sintéticos en los que se genere una nula (o mínima) cantidad de subproductos.

En este contexto, las transformaciones químicas en medio acuoso son de extraordinario interés puesto que ofrecen ventajas frente a los métodos sintéticos tradicionales que operan bajo condiciones

<sup>124</sup> Nakajima, M.; Yamaguchi, Y.; Hashimoto, S. *Chem. Commun.* **2001**, 1596.

<sup>125</sup> (a) Trost, B. M. *Science* **1991**, *254*, 1471. (b) Trost, B. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1995**, *34*, 259.

<sup>126</sup> (a) Anastas, P.; Warner, J. C. *Green Chemistry: Theory and Practice*; Oxford University Press: Oxford, England, 1998. (b) Tundo, P.; Anastas, P.; Black, D. StC.; Breen, J.; Collins, T.; Memoli, S.; Miyamoto, J.; Polyakoff, M.; Tumas, W. *Pure Appl. Chem.* **2000**, *72*, 1207. (c) Anastas, P.; Kirchoff, M. *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 686.

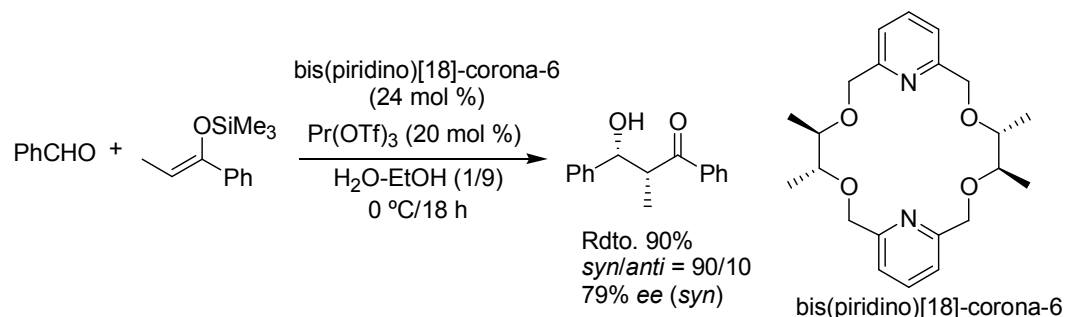
anhidras.<sup>127</sup> El agua es un disolvente seguro, inocuo y respetuoso con el medio ambiente. Además, desde el punto de vista práctico y sintético, los beneficios de la utilización de agua son evidentes. No es necesario el secado de disolventes ni reactivos, pudiéndose usar directamente disoluciones acuosas de los reactivos o reactivos hidratados.

Teniendo en cuenta las excelentes propiedades de los lantánidos como ácidos de Lewis sería primordial disponer de complejos quirales de base lantánida estables, solubles en agua, de estructura conocida y con la suficiente acidez de Lewis para promover transformaciones asimétricas.

Sin embargo, hasta el momento no se han podido encontrar catalizadores de base lantánida suficientemente estables que operen en medio acuoso. La dificultad de llevar a cabo reacciones enantioselectivas en estas condiciones radica en el intercambio competitivo entre los ligandos quirales y las moléculas de agua del disolvente, lo que provoca la fuerte competencia de la reacción racémica frente a la enantioselectiva.

Hasta ahora, solamente Kobayashi ha desarrollado unas pocas reacciones enantioselectivas en mezclas disolvente orgánico-agua (generalmente con menos de un 10% de agua)<sup>128</sup> aprovechando que los triflatos de lantánidos (III) se mostraron activos como ácidos de Lewis en medio acuoso.

Teniendo en cuenta que los triflatos de lantánidos (III) catalizaron eficazmente la reacción de Mukaiyama en medio acuoso, desarrolló el primer ejemplo de este tipo de reacción<sup>129</sup> (Esquema 1.35) usando como ligando quiral bis(piridino)[18]-corona-6.<sup>130</sup>



**Esquema 1.35. Reacción de condensación aldólica entre benzaldehído y un silil enol éter (Reacción de Mukaiyama) catalizada por el complejo bis(piridino)[18]-corona-6:Pr(OTf)<sub>3</sub>.**

El uso de los cationes lantánidos más voluminosos (La, Pr, Nd, Ce) permitieron obtener β-hidroxicetonas con elevada diastereo y enantioselectividad, poniéndose de manifiesto que el uso de

<sup>127</sup> (a) Li, C.-J.; Chan, T.-H. *Organic Reactions in Aqueous Media*; Wiley: New York, 1997; (b) *Organic Synthesis in Water*; Grieco, P. A., Ed.; Blackie Academic and Professional: London, 1998. (c) Lindström, U. M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 2751; (d) Sinou, D. *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 221. (e) Li, C.-J. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 3095.

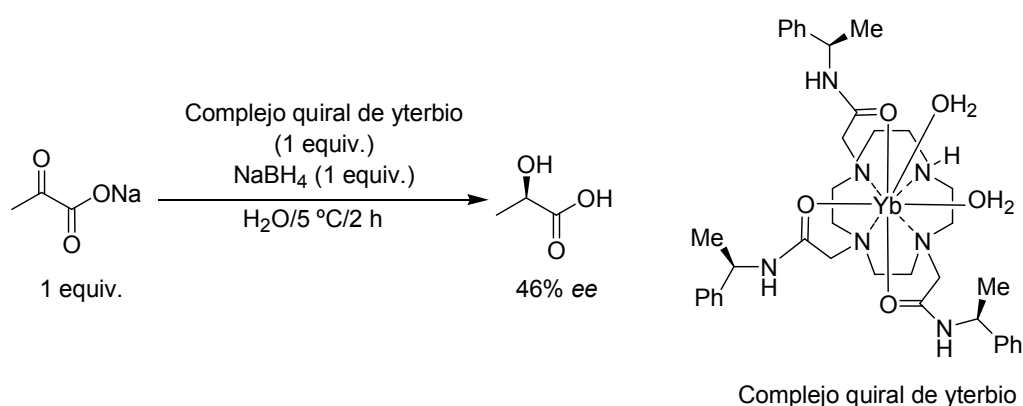
<sup>128</sup> (a) Hamada, T.; Manabe, K.; Ishikawa, S.; Nagayama, S.; Shiro, M.; Kobayashi, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2989. (b) Manabe, K.; Ishikawa, S.; Hamada, T.; Kobayashi, S. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 10439. (c) Kobayashi, S.; Hamada, T.; Nagayama, S.; Manabe, K. *J. Braz. Chem. Soc.* **2001**, *12*, 627.

<sup>129</sup> Kobayashi, S.; Hamada, T.; Nagayama, S.; Manabe, K. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 165.

<sup>130</sup> Bradshaw, J. S.; Huszthy, P.; McDaniel, C. W.; Zhu, C. Y.; Dalley, N. K.; Izatt, R. M.; Lifson, S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 3129.

éteres corona quirales no reducían significativamente la actividad de los triflatos de lantánidos (III) como ácidos de Lewis. Esta retención de la actividad, incluso en presencia de ligandos que contienen átomos de oxígeno y de nitrógeno, resultó fundamental para poder llevar a cabo la reacción. Es factible pensar que ligandos multidentados tipo éter corona pueden ser de gran utilidad como componentes de un catalizador quiral de base lantánida que se muestre activo en medio acuoso.

Muy recientemente, el grupo de trabajo de Dickins ha desarrollado, por primera vez, complejos quirales de lantánidos (III) estables en agua, capaces de actuar como ácidos de Lewis en la reacción de reducción asimétrica de  $\alpha$ -cetoácidos en medio acuoso.<sup>131</sup> Aunque sólo se obtuvieron enantioselectividades modestas (40-50% *ee*) constituyó el primer ejemplo de un catalizador ácido de Lewis quiral que opera en agua pura (Esquema 1.36).



**Esquema 1.36. Reacción de reducción de  $\alpha$ -cetoácidos en agua desarrollada por Dickins.**

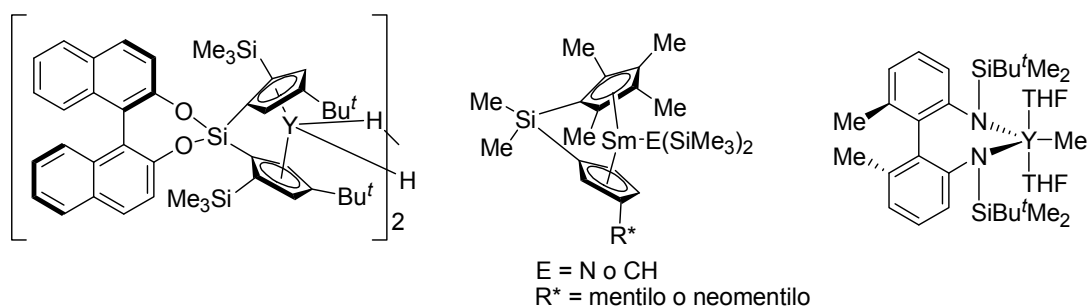
La robustez del complejo frente al agua proviene de la utilización de un ligando amida quiral derivado del ligando DOTA, ampliamente utilizado en combinación con gadolinio (III) para la síntesis de complejos estables en disolución acuosa. Además de ser usados como catalizadores enantioselectivos, se han aplicado, con éxito, como agentes de contraste paramagnéticos. Los compuestos usados en MRI requieren una extraordinaria estabilidad frente al agua y que posean una molécula de agua, como mínimo, en la primera esfera de coordinación, ya que son las propiedades de relaxatividad las que hacen útiles a estos complejos paramagnéticos.<sup>132</sup>

### 1.1.6. Complejos organolantánidos

<sup>131</sup> Dickins, R. S.; Gaillard, S.; Hughes, S. P.; Badari, A. *Chirality* **2005**, *17*, 357.

<sup>132</sup> (a) Aime, S.; Botta, M.; Fasano, M.; Terreno, E. *Chem. Soc. Rev.* **1998**, *27*, 19. (b) Caravan, P.; Ellison, J. J.; McMurry, T. J.; Lauffer, R. B. *Chem. Rev.* **1999**, *99*, 2293.

Los complejos organolantánidos, especialmente los bis(ciclopentadienil) lanfánidos desarrollados por Marks,<sup>133</sup> catalizan una amplia variedad de transformaciones químicas sobre alquenos incluyendo la hidrogenación, hidrosililación, hidroaminación y polimerización. La labilidad cinética habitualmente asociada a los enlaces lanfánido-ligando, da lugar a que este tipo de catalizadores puedan presentar actividades y números de recambio (*turnover number*, TON) muy elevados. La síntesis de bis(ciclopentadienil) lanfánidos quirales ha hecho posible llevar a cabo versiones enantioselectivas de las transformaciones anteriores. Sin embargo, debido al gran tamaño de los cationes lanfánidos y a la naturaleza poco rígida de la mayoría de sus complejos, la creación de un centro de coordinación quiral bien definido en el catalizador es una tarea compleja. Además, son muy sensibles a la hidrólisis. Es por ello que existen pocos ejemplos de catalizadores organolantánidos efectivos (Figura 1.21). La mayoría se han aplicado a reacciones de transformación de alquenos, mientras que solamente existen unos pocos ejemplos en reacciones de polimerización.



**Figura 1.21. Algunos complejos quirales organolantánidos usados en transformaciones enantioselectivas de alquenos.**

<sup>133</sup> (a) Gagne, M. R.; Stern, C. L.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 275. (b) Giardello, M. A.; Conticello, V. P.; Laurent, B.; Gagne, M. R.; Marks, T. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 10241. (c) Douglass, M. R.; Ogasawara, M.; Hong, S.; Metz, M. V.; Marks, T. J. *Organometallics* **2002**, *21* 283.

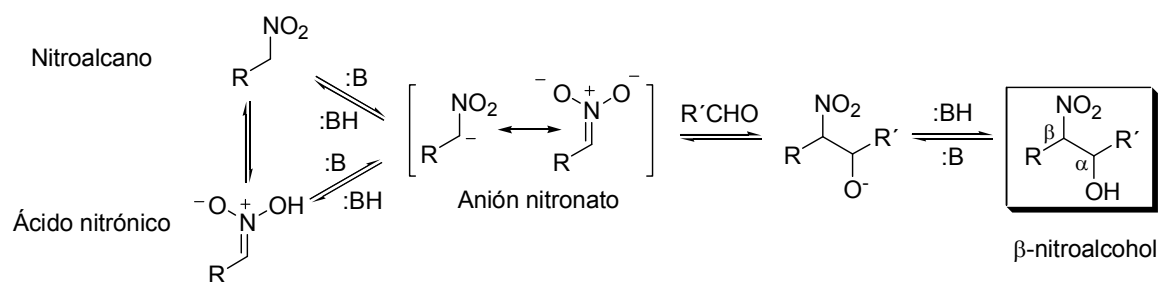
**CAPÍTULO 2.**  
**LA REACCIÓN NITROALDÓLICA Y ANÁLOGAS**

## 2. INTRODUCCIÓN

La reacción nitroaldólica,<sup>134</sup> también denominada reacción de Henry en honor a su descubridor, es una de las reacciones clásicas de formación de enlaces carbono-carbono en síntesis orgánica. Consiste en la adición de un nitroalcano primario o secundario a un grupo carbonilo de un aldehído o cetona para dar un  $\beta$ -nitroalcohol.<sup>135</sup>

La reacción Henry es formalmente análoga a una reacción de condensación aldólica típica en la que intervienen, bien el ácido nítrico (en medio neutro o ácido), o bien el anión nitronato (en medio básico), el cual se puede generar *in situ* como parte del ciclo catalítico a través de la acción de un catalizador adecuado. El grupo nitro es capaz de estabilizar de forma efectiva una carga negativa en el átomo de carbono adyacente. Los nitroalcanos poseen un valor de  $pK_a$  9-10 aproximadamente, mientras que sus correspondientes ácidos nítricos (o *aci*-nitrocompuestos) presentan una acidez similar a la de los ácidos carboxílicos ( $pK_a$  2-6). En ambos casos, pueden ser desprotonados con facilidad para dar una sal de nitronato. Los nitro y los *aci*-nitrocompuestos están relacionados entre sí a través de la tautomería nitro-*aci*-nitro, compartiendo como anión común al nitronato.

El mecanismo de la reacción nitroaldólica catalizada por una base (Esquema 2.1) consiste en: (a) desprotonación del nitroalcano por acción de una base para dar un anión nitronato, (b) ataque nucleófilo del anión nitronato al grupo carbonilo formándose un nitroalcóxido y (c) protonación de éste último para dar un  $\beta$ -nitroalcohol junto a la regeneración de la base para reiniciar de nuevo el ciclo catalítico. Habitualmente, los productos de la reacción nitroaldólica son una mezcla de diastereómeros *syn* y *anti* debido a la fácil epimerización del carbono enlazado al grupo nitro.<sup>136</sup>



**Esquema 2.1. Mecanismo de la reacción nitroaldólica en medio básico entre un nitroalcano ( $pK_a$  aprox. 9-10), en equilibrio ( $K_a$   $10^{-4}$ - $10^{-7}$ ) con su correspondiente ácido nítrico ( $pK_a$  2-6) y un aldehído.**

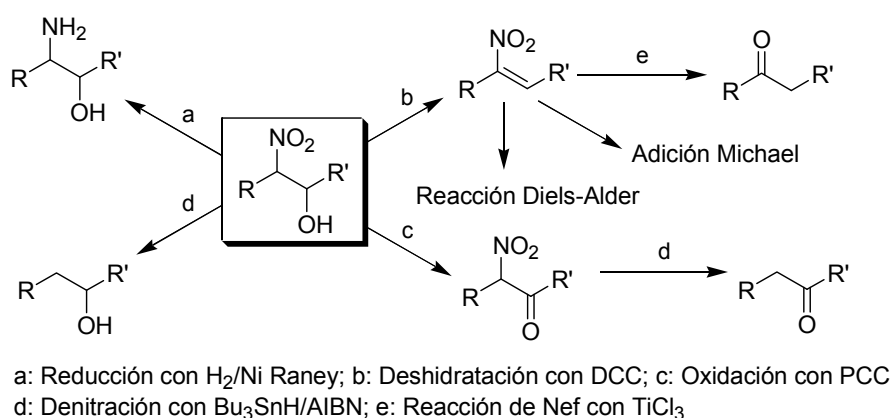
<sup>134</sup> Henry, L. C. *R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1895**, 120, 1265.

<sup>135</sup> Para una revisión general sobre la reacción nitroaldólica, véase: (a) Rosini, G.; Ballini, R. *Synthesis*, **1988**, 833. (b) Rosini, G. En *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I., Eds.; Pergamon Press: London, 1991; Vol. 2, pp. 321-340. (c) Luzzio, F. A. *Tetrahedron* **2001**, 57, 915. (d) Ono, N. *The Nitro Group in Organic Synthesis*; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2001; Cap. 3, pp. 30-68.

<sup>136</sup> Para una discusión teórica de la selectividad *syn/anti* en la reacción nitroaldólica, véase: Lecea, B.; Arrieta, A.; Morao, I.; Cossío, F. P. *Chem. Eur. J.* **1997**, 3, 20.

Por norma general, para promover la reacción nitroaldólica es suficiente emplear una cantidad subestequiométrica de una base. Para ello, se han utilizado una gran variedad de bases inorgánicas tales como hidróxidos alcalinos, carbonatos, bicarbonatos, alcóxidos, hidróxidos de bario o de calcio y etóxidos de magnesio o de aluminio en medio acuoso o etanol. También se han usado bases orgánicas que contienen nitrógeno como, por ejemplo, aminas primarias y terciarias, acetato y fluoruro de amonio, 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno (DBU), 1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-eno (DBN) e, incluso, otras bases fuertes no iónicas como proazafosfatano (PAP), también conocida como base de Verkade.

El principal interés en los productos de la reacción nitroaldólica reside en la diversidad de transformaciones sintéticas que pueden llevarse a cabo sobre ellos (Figura 2.1). Para muchas aplicaciones los nitroalcoholes son sometidos a reacciones de deshidratación para dar lugar a nitroalquenos, los cuales son importantes bloques de construcción en síntesis orgánica,<sup>137</sup> o bien, a reacciones de oxidación del grupo hidroxilo proporcionando las correspondiente cetonas. Por otra parte, el grupo nitro es enormemente versátil para el acceso a otros grupos funcionales. Así, el fragmento CH-NO<sub>2</sub> del nitroalcohol puede transformarse en una cetona, aldehído o ácido carboxílico<sup>138</sup> a través de la reacción de Nef y sus modificaciones recientes,<sup>139</sup> en aminas mediante reacciones de reducción<sup>140</sup> o en otros derivados mediante la sustitución del grupo nitro por varios nucleófilos adecuados.<sup>141</sup>



**Figura 2.1.** La reacción nitroaldólica y algunas de sus aplicaciones.

Pese a las analogías existentes entre la reacción nitroaldólica y la reacción de condensación aldólica, hay diferencias importantes entre ellas que justifican su distinto grado de desarrollo. En particular, el campo de las reacciones nitroaldólicas estereoselectivas ha sido menos estudiado que el de

<sup>137</sup> Berner, O. M.; Tedeschi, L.; Enders, D. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 1877.

<sup>138</sup> Coppola, G. M.; Schuster, H. F.  *$\alpha$ -Hydroxy Acids in Enantioselective Synthesis*; VCH: Weinheim, Germany, 1997.

<sup>139</sup> Para una revisión de la reacción de Nef, véase: (a) Pinnick, H. W. *Org. React.* **1990**, *38*, 655. (b) Ballini, R.; Petrini, M. *Tetrahedron* **2004**, *60*, 1017.

<sup>140</sup> Poupart, M.-A.; Fazal, G.; Goulet, S.; Mar, L. T. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1356.

<sup>141</sup> Tamura, R.; Kamimura, A.; Ono, N. *Synthesis* **1991**, 423.



las reacciones aldólicas estereoselectivas<sup>142</sup> si se hace una comparativa entre la cantidad de metodologías existentes para llevar a cabo una u otra reacción de forma estereocontrolada. Uno de los motivos reside en la dificultad para encontrar puntos de unión para formar enlaces covalentes entre auxiliares quirales y el nitroalcano (nucleófilo) o el grupo carbonilo (electrófilo).<sup>143</sup> Otro motivo es atribuible a la fácil reversibilidad de la reacción nitroaldólica y a la consiguiente relativa facilidad con que puede racemizar el centro quiral del carbono enlazado al grupo nitro.

## 2.1. Catálisis asimétrica de la reacción nitroaldólica

Durante la última década se han realizado numerosos esfuerzos para desarrollar versiones asimétricas de la reacción nitroaldólica y, muy especialmente, de aquellas que utilizan catalizadores quirales. El uso de catalizadores quirales presenta ventajas frente al empleo de auxiliares quirales debido a que se precisan, tan sólo, cantidades subestequiométricas de inductores quirales (habitualmente caros).

La catálisis asimétrica de la reacción nitroaldólica<sup>144</sup> se ha llevado a cabo siguiendo dos estrategias diferentes: (a) la condensación nitroaldólica indirecta, que exige de la preactivación del nitroalcano en una etapa previa a través de la formación irreversible y cuantitativa del correspondiente nitronato de sililo y (b) la reacción nitroaldólica directa que emplea, únicamente, nitroalcanos no modificados y aldehídos (o cetonas).

Obviamente, desde el punto de vista de economía sintética, la estrategia fundamentada en una reacción nitroaldólica directa es más atractiva, aunque para ello se requieran catalizadores con centros de activación poderosos (ácidos de Lewis) para el grupo carbonilo.

### 2.1.1. Reacciones nitroaldólicas enantioselectivas con nitronatos de sililo preformados

Este tipo de reacciones se caracterizan porque necesitan una preactivación del nitroalcano como etapa previa al ataque nucleófilo del nitrocompuesto al grupo carbonilo del aldehído o cetona.

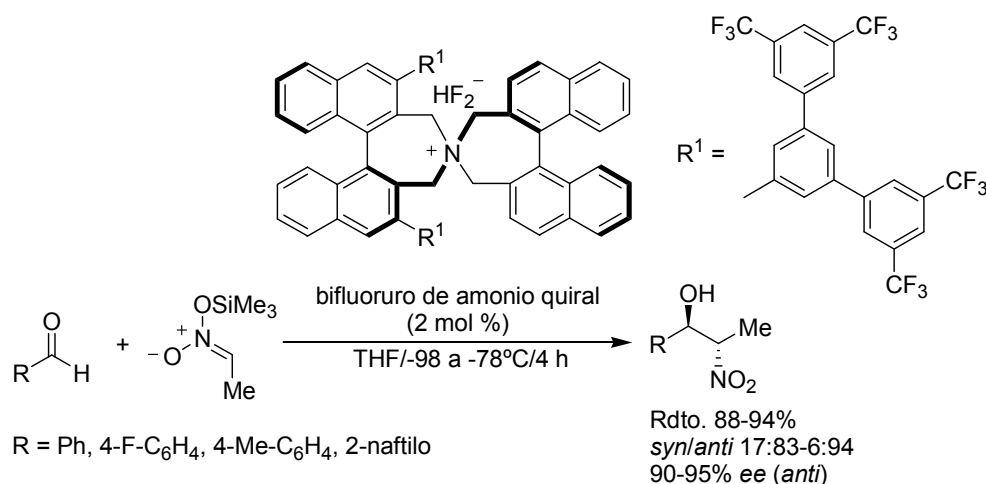
<sup>142</sup> Para algunas revisiones sobre la reacción de condensación aldólica, véase: (a) Carreira, E. M. En *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Heideberg, Germany, 1999; Vol. 3, pp. 997-1065. (b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; García, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65.

<sup>143</sup> Para ejemplos de reacciones nitroaldólicas asimétricas que utilizan auxiliares quirales, véase: (a) Solladiè-Cavallo, A.; Khiar, N. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 4750. (b) Kudyba, I.; Raczko, J.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 8681. (c) Kudyba, I.; Raczko, J.; Jurczak, J. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2844.

<sup>144</sup> Para una revisión de la reacción nitroaldólica catalítica asimétrica, véase: (a) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 2561. (b) Palomo, C.; Oiarbide, M.; Mielgo, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 5442. (c) Boruwa, J.; Gogoi, N.; Saikia, P.; Barua, N. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 3315. (d) Shibasaki, M.; Gröger, H. En *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlin, Germany, 1999; Vol. 3, pp. 1075-1090. (e) Shibasaki, M.; Gröger, H.; Kanai, M. En *Comprehensive Asymmetric Catalysis, Supplement 1*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Heideberg, Germany, 2004; pp. 131-133.

Hace años, Seebach describió que la formación cuantitativa de un nitronato de trialquilsililo y el subsiguiente tratamiento con un aldehído, en presencia de una fuente de ión fluoruro, proporciona irreversiblemente un  $\beta$ -nitroalcohol.<sup>145</sup>

Este método ha sido empleado por diferentes autores para desarrollar versiones enantioselectivas de la reacción nitroaldólica. Es el caso de Maruoka y colaboradores que demostraron que los fluoruros de amonio cuaternarios quirales son promotores eficaces de la reacción Henry entre nitronatos de sililo y aldehídos en condiciones de transferencia de fase.<sup>146</sup> La reacción entre un nitronato de sililo y diferentes aldehídos aromáticos en tetrahidrofurano, a  $-98/-78$  °C y usando tan sólo un 2 mol % de un bifluoruro de amonio cuaternario quiral con un eje de simetría  $C_2$  dio lugar a la formación de los nitroalcoholes *anti* con un buen rendimiento químico y una enantioselección elevada (Esquema 2.2). Desafortunadamente, los aldehídos alifáticos no fueron sustratos adecuados y los niveles de diastéreo y enantioselección descendieron considerablemente. Para justificar los resultados anteriores, los autores postularon la existencia de interacciones  $\pi$ - $\pi$  enlazantes entre los aldehídos aromáticos y los grupos  $R_1$  del catalizador, imprescindibles para alcanzar un alto grado de inducción asimétrica. Un hecho importante que habla de las limitaciones de la reacción fue que el tipo de grupo trialquilsililo empleado influyó de manera notable en el rendimiento y la selectividad de la reacción. Así, mientras que los nitronatos de trimetilsililo y trietilsililo dieron buenos resultados, cuando se utilizó un nitronato de sililo más voluminoso (nitronato de *tert*-butildimetilsililo) la eficacia de la reacción disminuyó considerablemente, tal vez debido a la dificultad para generar el nitronato de amonio quiral.



**Esquema 2.2. Reacción nitroaldólica diastéreo y enantioselectiva entre nitronatos de sililo derivados de nitroetano y aldehídos catalizada por un bifluoruro de amonio cuaternario quiral diseñado por Maruoka.**

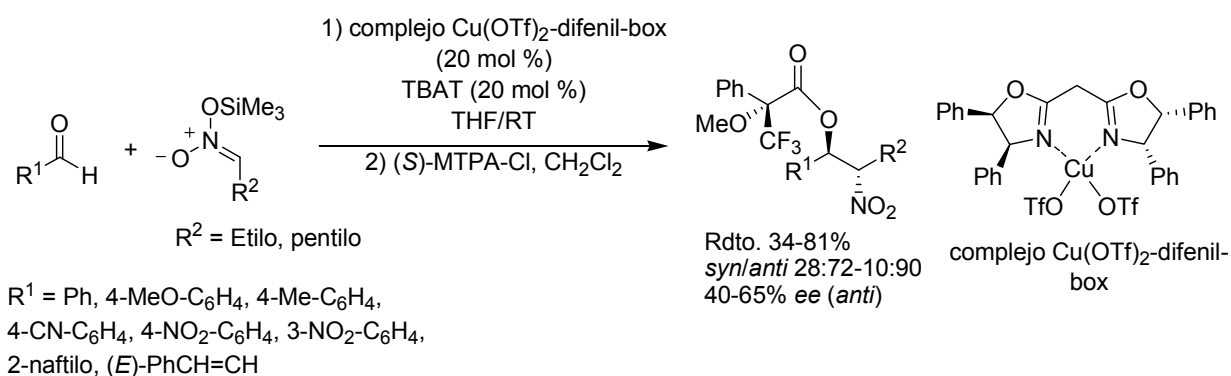
Paralelamente, Jørgensen describió un protocolo para llevar a cabo la reacción nitroaldólica enantioselectiva entre nitronatos de trimetilsililo y aldehídos aromáticos que implica la combinación de

<sup>145</sup> Colvin, E. W.; Seebach, D. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1978**, 689.

<sup>146</sup> Ooi, T.; Doda, K.; Maruoka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 2054.

una fuente aquiral de ión fluoruro y una sal de cobre (II).<sup>147</sup> En concreto, el sistema catalítico que actúa como ácido de Lewis consiste en un complejo quiral de cobre (II) (20 mol %) preparado a partir de triflato de cobre (II) y un derivado del ligando quiral bis(oxazolona), junto con un 20 mol % de trifenilsilildifluorosilicato de tetrabutilamonio (TBAT) como fuente de ión fluoruro. La reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente, obteniéndose unas relaciones *syn/anti* elevadas, aunque el rendimiento químico y la enantioselectión fueron, tan sólo, moderados (Esquema 2.3).

Con el objetivo de evitar la epimerización de los centros quirales formados y la indeseada reacción retronitroaldólica, los nitroalcoholes se transformaron *in situ* en los correspondientes ésteres de Mosher, sobre los cuales se determinó la enantioselectión.



**Esquema 2.3. Reacción nitroaldólica diastéreo y enantioselectiva entre distintos nitronatos de sililo y aldehídos aromáticos catalizada por el complejo Cu(OTf)<sub>2</sub>-box y TBAT.**

Las metodologías descritas por Maruoka y Jørgensen han sido aplicadas a otros nitroalcanos distintos de nitrometano, incrementándose considerablemente el potencial sintético de la reacción Henry.

### 2.1.2. Reacciones nitroaldólicas enantioselectivas directas

Las metodologías sintéticas que usan nitroalcanos no modificados para reaccionar con aldehídos (o cetonas) para producir β-nitroalcoholes en una única operación sintética a través de la acción de un catalizador quiral son preferibles por razones obvias.

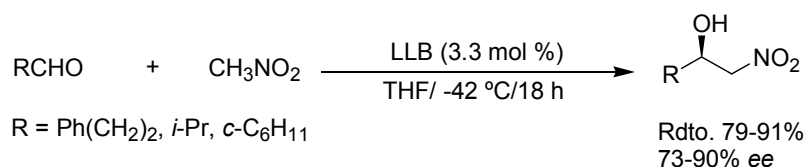
En estos métodos, la activación del nitroalcano mediante la transferencia de un protón promovida por una base debe formar parte, necesariamente, del ciclo catalítico. Simultáneamente, debe tener lugar la activación del grupo carbonilo por coordinación a un centro ácido de Lewis. Esta doble activación se ha conseguido, principalmente, mediante la utilización de catalizador metálicos bifuncionales. No obstante, en los últimos años también han aparecido organocatalizadores que, basándose en el principio de activación por cooperación, consiguen el mismo efecto.

<sup>147</sup> Risgaard, T.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 153.

Por otra parte, la utilización de enzimas en la reacción nitroaldólica es un campo poco explorado hasta ahora. En las reacciones Henry biocatalíticas, como suele ser habitual en los procesos catalizados por enzimas, el rendimiento químico y la selectividad dependen fuertemente de los sustratos empleados.<sup>148</sup>

### 2.1.2.1. Complejos de lantánidos (III)

En 1992, el grupo de investigación de Shibasaki, pionero en la preparación de catalizadores enantioselectivos de base lantánida fundamentándose en el concepto de catálisis multifuncional,<sup>39</sup> publicó la primera reacción nitroaldólica enantioselectiva directa promovida por el complejo heterobimetálico LLB entre diversos aldehídos y nitrometano<sup>46</sup> de manera eficaz, obteniéndose β-nitroalcoholes con unos excelentes rendimientos químicos y enantioselectividades (Esquema 2.4). La propuesta mecanística de Shibasaki supone que el átomo de lantano y los restos binaftóxido actúan, cooperativamente, como centro ácido de Lewis (LA) y base de Brønsted (BB), respectivamente. Se trata, pues, de un catalizador bifuncional del tipo LABB.

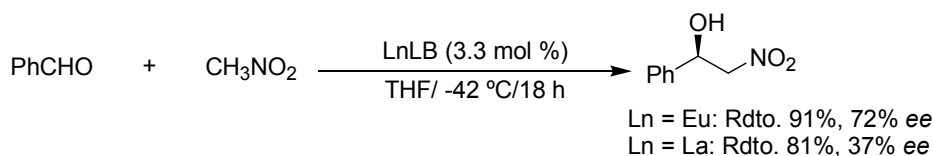


**Esquema 2.4. Primera reacción nitroaldólica enantioselectiva catalizada por el complejo LLB de Shibasaki.**

Aunque los lantánidos son elementos con una reactividad química muy parecida,<sup>16</sup> con este tipo de catalizadores y para la reacción nitroaldólica en particular, Shibasaki y colaboradores encontraron diferencias sustanciales. Así, por ejemplo, en la reacción de condensación nitroaldólica entre benzaldehído y nitrometano obtuvieron valores muy distintos al usar complejos de diferentes lantánidos.<sup>149</sup> Ello parece indicar que las pequeñas variaciones en el radio iónico de los cationes lantánidos (III) (de aproximadamente 0.1 Å) influyen en gran medida en la estructura y actividad de los catalizadores, lo cual produce grandes cambios tanto en el rendimiento químico como en el exceso enantiomérico de la reacción (Esquema 2.5). Esta particularidad hace muy práctica la utilización de lantánidos en catálisis asimétrica ya que la reacción puede optimizarse simplemente escogiendo el lantánido adecuado para cada sustrato.

<sup>148</sup> Algunos ejemplos recientes de reacciones Henry biocatalíticas se encuentran en: (a) Purkathofer, T.; Gruber, K.; Gruber-Khadjawi, M.; Waich, K.; Skranc, W.; Mink, D.; Griengl, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 3454. (b) Vongvilai, P.; Angelin, M.; Larsson, R.; Ramström, O. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 948.

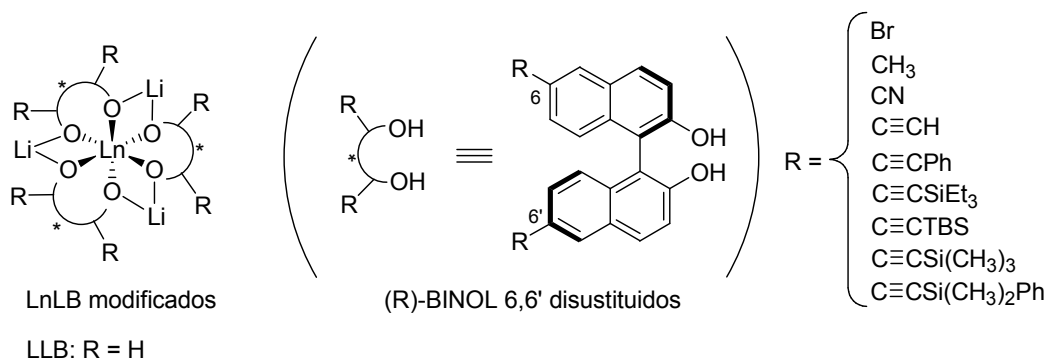
<sup>149</sup> Sasai, H.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Arai, S.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2657.



**Esquema 2.5. Variación en los rendimientos y excesos enantioméricos de la reacción nitroaldólica al usar complejos LnLB preparados a partir de diferentes cloruros de lantánidos (III).**

Los complejos LnLB también fueron capaces de promover reacciones nitroaldólicas diastéreo y enantioselectivas. No obstante, los resultados preliminares obtenidos al trabajar con el complejo LLB fueron discretos en términos de diastereoselectividad (las relaciones *syn/anti* oscilaron entre el 63:37 y el 77:23), mientras que la enantioselección fue inferior al 78% *ee*.<sup>150</sup>

Para tratar de mejorar los resultados anteriores, Shibasaki y colaboradores prepararon unos nuevos catalizadores asimétricos (Figura 2.2) a partir de isopropóxido de lantano (1 equiv.), *n*-butil litio (3 equiv.) y, como fuente quiral, diversos (*R*)-binaftoles 6,6' disustituidos (3 equiv.).<sup>151</sup>



**Figura 2. Complejos LnLB modificados, obtenidos a partir de una serie de binaftoles 6,6' disustituidos.**

La estructura de estos complejos, denominados LnLB modificados, resultó ser muy similar a la de los complejos LnLB según se desprende del análisis de sus espectros <sup>1</sup>H y <sup>13</sup>C NMR.

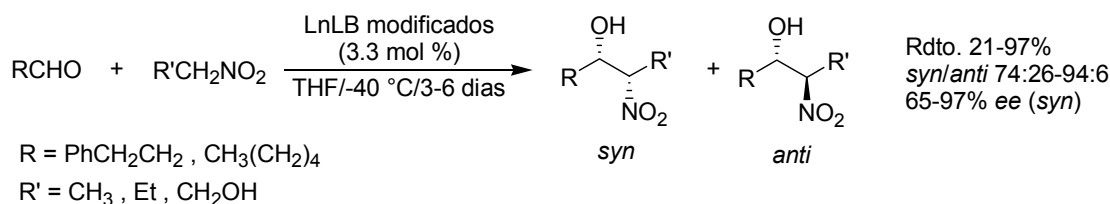
Estos complejos LnLB modificados condujeron a mejores resultados en este tipo de reacciones que los catalizadores LnLB primordiales.<sup>152</sup> De esta manera, los mismos autores llevaron a cabo también algunos ejemplos de la reacción nitroaldólica con una serie de nitroalcanos más complejos, con el fin de estudiar la diastéreo y la enantioselectividad del proceso. En efecto, los complejos LnLB modificados dieron muy buenos resultados, tanto en términos de selección *syn/anti*, como en el exceso enantiomérico (Esquema 2.6). Así, por ejemplo, la reacción de hidrocinaldehído con nitroetanol condujo a una

<sup>150</sup> Sasai, H.; Yamada, Y. M. A.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 855.

<sup>151</sup> Un binaftol 6,6' disustituido ya había sido usado en reacciones de Diels-Alder asimétricas: Terada, M.; Motoyama, Y.; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6393.

<sup>152</sup> Iseki, K.; Oishi, S.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 9081.

mezcla *syn/anti* 98:2 y a un exceso enantiomérico para el aducto mayoritario *syn* del 97%, con un rendimiento global del 97%.<sup>153a</sup>



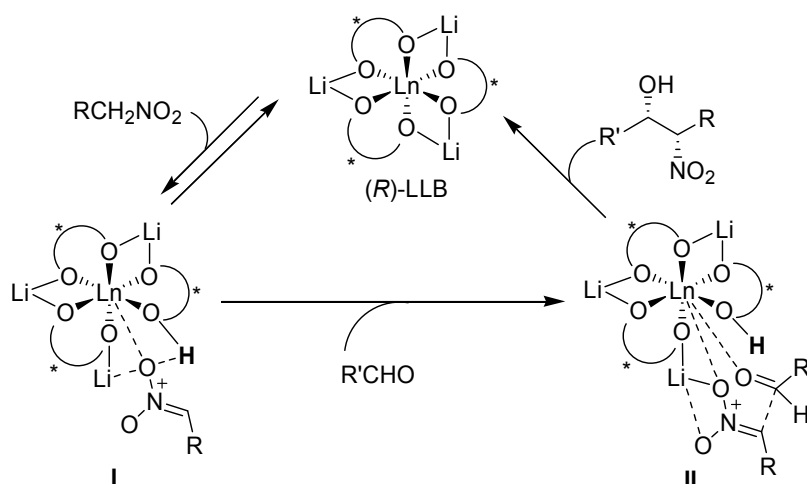
**Esquema 2.6. Reacción nitroaldólica diastéreo y enantioselectiva catalizada por los complejos LnLB modificados.**

Los efectos positivos en la selectividad provocados por la sustitución del esqueleto del binaftol en las posiciones 6 y 6' no pudieron ser explicados con suficiente claridad. De todas maneras, se observó que la presencia de restos (trialquil)silil)etino en las posiciones 6 y 6' suprimió el desfavorable intercambio de ligando entre el nitroalcano y BINOL, proceso que tiene lugar (aunque en muy pequeña proporción) cuando se utiliza el complejo LLB.

En subsiguientes estudios, Shibasaki trató de mejorar la reacción nitroaldólica catalizada por los complejos LLB reduciendo, por una parte, la cantidad de catalizador necesaria para promover la reacción de manera eficaz y, por otra, aumentando la velocidad de la reacción, ya que los tiempos de reacción eran excesivamente largos.

Para ello, postuló un posible mecanismo para la reacción nitroaldólica catalítica asimétrica promovida por el complejo LLB (Figura 2.3). La primera etapa (reversible) consistiría en la formación de un nitronato de litio quiral (intermedio I) por la acción de los ligandos binaftóxido del complejo que actuarían como base de Brönsted. En la segunda etapa, se produciría la coordinación del aldehído al lantano central, que actuaría como ácido de Lewis, de tal manera que ambos sustratos quedarían activados y orientados, adecuadamente, en el espacio para reaccionar enantioselectivamente (intermedio II). Finalmente, tendría lugar la condensación de ambas especies y una transferencia de protón para liberar el β-nitroalcohol formado a la vez que se regeneraría el complejo LLB para iniciar el ciclo catalítico nuevamente.

<sup>153</sup> (a) Sasai, H.; Tokunaga, T.; Watanabe, S.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 7388. Recientemente, Shibasaki ha descrito una metodología que utiliza un complejo heterobimetálico de neodimio-sodio-amida quiral para el acceso a β-nitroalcoholes con selectividad *anti*. Véase: (b) Nitabaru, T.; Kumagai, N.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 272.



**Figura 2.3.** Un mecanismo plausible propuesto por Shibasaki para la reacción nitroaldólica catalizada por el complejo LLB.

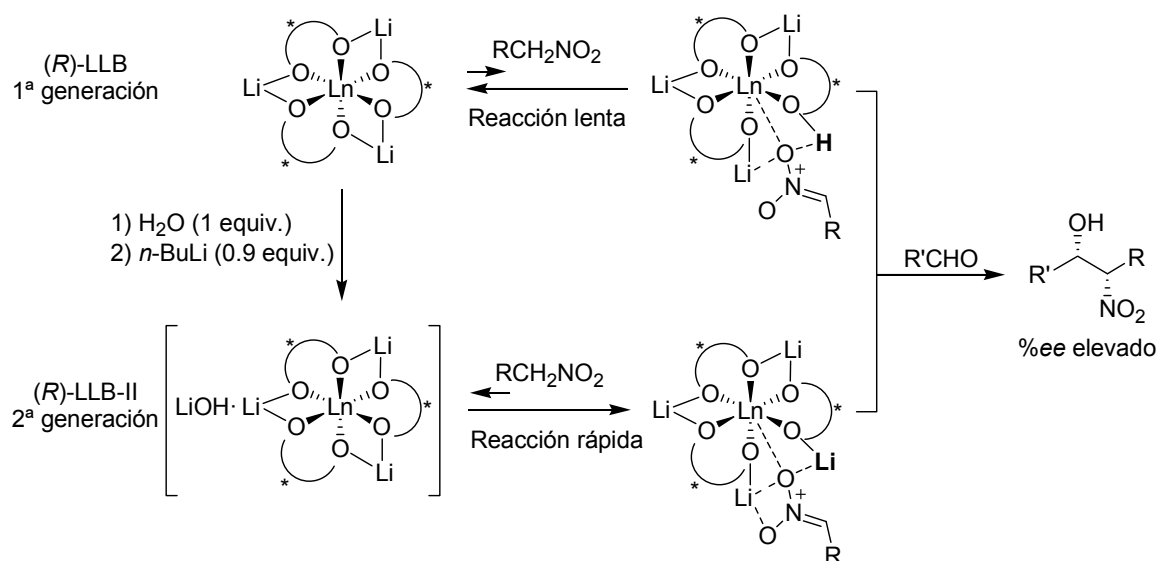
Los intentos llevados a cabo para detectar el intermedio I fueron infructuosos, probablemente, debido a la baja concentración de esta especie. Este hecho fue atribuido a la presencia de un grupo OH de carácter ácido muy próximo. Para eliminar el protón en el intermedio I se plantearon la necesidad de añadir 1 equiv. de una base externa sobre el complejo LLB. Después de varios intentos, encontraron que empleando 1 mol % del complejo LLB-II (complejo LLB de segunda generación, preparado a partir del complejo LLB al que se le ha añadido una base), 1 equiv. de agua y 0.9 equiv. de *n*-butil litio catalizaban las reacciones nitroaldólicas más eficazmente que con el complejo LLB (Tabla 2.1). Además, al incrementar la cantidad del complejo LLB-II hasta un 3.3 mol % se aumentó la velocidad de las reacciones.

**Tabla 2.1.** Diferencias de actividad entre los complejos de Shibasaki de primera (LLB) y de segunda generación (LLB-II) en la reacción nitroaldólica.

Complejo (3.3 mol %)	RCH <sub>2</sub> NO <sub>2</sub>	T (°C)	Rdto. (%)	<i>syn/anti</i>	<i>ee</i> (%)
LLB	Me	-30	25	70/30	62
LLB-II	Me	-30	83	89/11	94
LLB	Et	-40	<5	-	-
LLB-II	Et	-40	84	95/5	95

La estructura del complejo LLB-II no pudo ser determinada con precisión. No obstante, los autores postulan que se trata de un complejo LLB que contiene hidróxido de litio (Figura 2.4).<sup>154</sup> La actividad de esta especie catalítica, por poseer hidróxido de litio ligado, sería más elevada, disminuyendo los tiempos de reacción. Este incremento en la velocidad de la reacción sería consecuencia de la formación más rápida del anión nitronato a través de la transferencia de protón, etapa que se cree es la determinante de la velocidad del ciclo catalítico.

<sup>154</sup> Arai, T.; Yamada, Y. M. A.; Yamamoto, N.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 1368.



**Figura 2.4. Mecanismos propuestos para los catalizadores de 1ª generación (LLB) y de 2ª generación (LLB-II) en la reacción nitroaldólica.**

La experiencia acumulada por el grupo de investigación de Shibasaki en la catálisis enantioselectiva de la reacción nitroaldólica mediante los complejos LLB, LnLB modificados y LLB-II permitió su aplicación en la síntesis de compuestos enantioméricamente puros de interés. Es el caso, por ejemplo, de la preparación de tres tipos de agentes  $\beta$ -bloqueantes,<sup>155</sup> la síntesis de *eritro*-amino-2-hidroxiácidos no naturales<sup>156</sup> o la síntesis de (-)-arbutamina.<sup>157</sup>

El desarrollo de nuevas metodologías para promover la reacción nitroaldólica sobre cetonas es uno de los retos pendientes en la actualidad, debido a su reactividad atenuada y a la fuerte tendencia a sufrir reacciones retronitroaldólicas en condiciones básicas.<sup>135</sup> Incluso la implementación de métodos efectivos para llevar a cabo reacciones racémicas sobre cetonas es particularmente difícil.<sup>158</sup> Por este motivo, dada la ineficacia de los complejos LnMB para promover la reacción nitroaldólica sobre cetonas, Shibasaki y Matsunaga han diseñado una metodología alternativa aprovechando la fácil reversibilidad de la reacción. Esto es, la resolución cinética de nitroalcoholes terciarios (Esquema 2.7) catalizada por un complejo heterobimetálico mixto.<sup>159</sup>

<sup>155</sup> (a) Sasai, H.; Yamada, Y. M. A.; Suzuki, T.; Shibasaki, M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 12313. (b) Sasai, H.; Suzuki, T.; Itoh, N.; Shibasaki, M. *Appl. Organomet. Chem.* **1995**, *9*, 421.

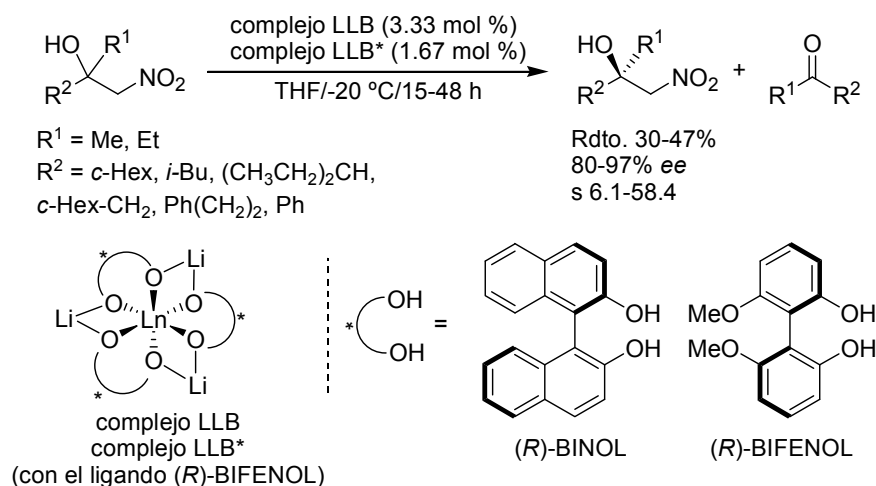
<sup>156</sup> Sasai, H.; Kim, W.-S.; Suzuki, T.; Shibasaki, M.; Mitsuda, M.; Hasegawa, J.; Ohashi, T. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 6123.

<sup>157</sup> Takaoka, E.; Yoshikawa, N.; Yamada, Y. M. A.; Sasai, H.; Shibasaki, M. *Heterocycles* **1997**, *46*, 157.

<sup>158</sup> (a) Seebach, D.; Lehr, F. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1976**, *15*, 505. (b) Eyer, M.; Seebach, D. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3601. (c) Kinsaga, P. B.; Verkade, J. G. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 4298.

<sup>159</sup> Tosaki, S.-y.; Hara, K.; Gnanadesikan, V.; Morimoto, H.; Harada, S.; Sugita, M.; Yamagiwa, N.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 11776.

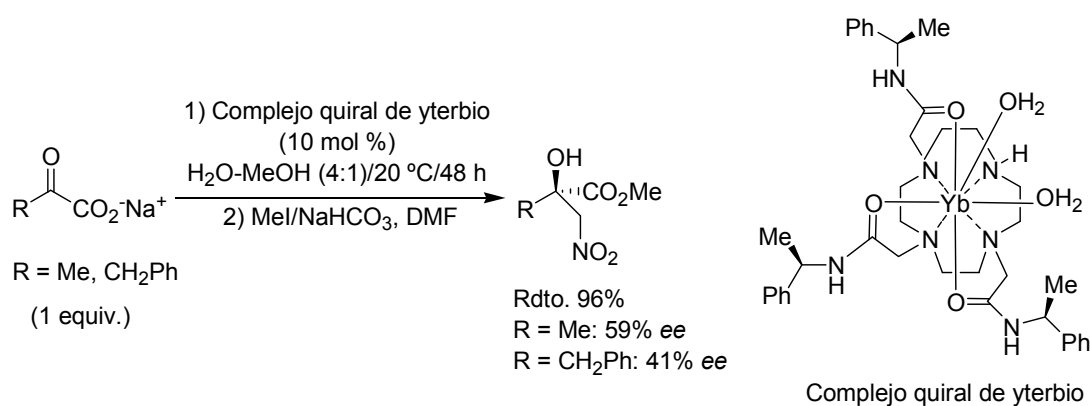




**Esquema 2.7. Resolución cinética catalítica de nitroalcoholes terciarios promovida por los complejos heterobimetálicos LLB y LLB\*.**

La selectividad de la resolución cinética demostró ser muy sensible a la proporción de cada uno de los complejos y sustratos empleados, siendo aquellos que contienen un grupo metilo ( $\text{R}^1$ ) y un grupo alquilo de cadena ramificada ( $\text{R}^2$ ) los que dieron los mejores resultados.

Por otra parte, Parker y Dickins han publicado, recientemente, la primera reacción nitroaldólica enantioselectiva entre nitrometano y alquil piruvatos de sodio catalizada por un complejo catiónico quiral macrocíclico de yterbio (III) en medio acuoso, a temperatura ambiente (Esquema 2.8).<sup>160</sup> Aunque la actividad catalítica y la enantioselección son discretas, constituye el primer ejemplo de un complejo quiral de un lantánido (III) que promueve la reacción Henry en medio acuoso.



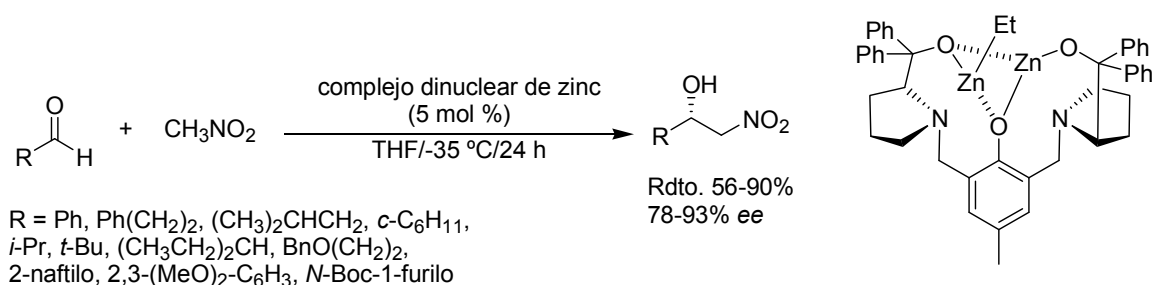
**Esquema 2.8. Reacción nitroaldólica enantioselectiva catalizada por un complejo quiral de yterbio en medio acuoso.**

### 2.1.2.2. Complejos de zinc (II)

<sup>160</sup> Pandya, S. U.; Dickins, R. S.; Parker, D. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3842.

Los complejos de carácter bifuncional que contienen zinc representan otra familia de catalizadores eficaces para promover la reacción nitroaldólica enantioselectiva. Estos complejos mimetizan la estructura de los enzimas aldolasa de clase II<sup>161</sup> ya que ambos contienen zinc (II) como centro metálico activo.

El grupo de investigación de Trost ha diseñado un catalizador muy efectivo consistente en un complejo dinuclear de zinc<sup>162</sup> preparado a partir de 1 equiv. de un ligando quiral semi-azacorona y 2 equiv. de dietil zinc, desprendiéndose 3 equiv. de etano. La disolución de este complejo se utilizó directamente en la reacción nitroaldólica entre una amplia variedad de aldehídos alifáticos y aromáticos y nitrometano (Esquema 2.9). En todos los casos se obtuvieron unos excelentes rendimientos químicos y niveles de enantioselección al trabajar con un 5 mol % de catalizador. Esta metodología se ha aplicado con éxito en la síntesis de (-)-arbutamina y (-)-denopamina.<sup>163</sup>



**Esquema 2.9. Reacción nitroaldólica enantioselectiva catalizada por el complejo dinuclear de zinc de Trost.**

Posteriormente, se han preparado otros complejos metálicos bifuncionales dinucleares<sup>164</sup> o trinucleares<sup>165</sup> de zinc (II) que también se han empleado como catalizadores en la reacción nitroaldólica. En todos los casos, estas metodologías obtuvieron unos resultados inferiores a los conseguidos con el complejo dinuclear de zinc de Trost.

Para evitar algunas dificultades inherentes de los complejos metálicos bifuncionales como son la incompatibilidad entre ácidos de Lewis y bases de Brønsted,<sup>166</sup> así como las posibles reacciones nitroaldólicas racémicas competitivas, el grupo de investigación de Palomo desarrolló un práctico sistema catalítico para promover reacciones nitroaldólicas enantioselectivas<sup>167</sup> mediante la combinación de una sal de zinc (II), un aminoalcohol quiral y una amina (Esquema 2.10).

<sup>161</sup> Véase, por ejemplo: Machajewski, D.; Wong, C.-H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 1352.

<sup>162</sup> Trost, B. M.; Yeh, V. S. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 861.

<sup>163</sup> Trost, B. M.; Yeh, V. S. C.; Ito, H.; Bremeyer, N. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2621.

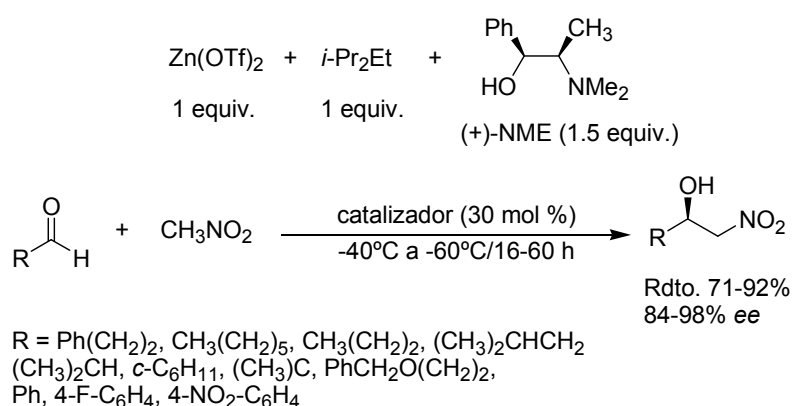
<sup>164</sup> (a) Klein, G.; Pandiaraju, S.; Reiser, O. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 7503. (b) Zhong, Y.-W.; Tian, P.; Lin, G.-Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 771. (c) Köhn, U.; Schulz, M.; Görls, H.; Anders, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2125.

<sup>165</sup> Gao, J.; Martell, A. E. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 2801.

<sup>166</sup> Kanemasa, S.; Ito, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4741.

<sup>167</sup> Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3881.

En el catalizador, los centros ácidos y básicos que, presumiblemente, actúan de manera cooperativa para activar el aldehído (electrófilo) y el nitroalcano (pronucleófilo), no se encuentran formando parte de la misma molécula. Esta característica facilitó la evaluación directa de diferentes mezclas de sales metálicas, aminas y ligandos quirales. De entre todos los componentes que se probaron en la reacción nitroaldólica, se encontró que triflato de zinc (II), (+)-*N*-metilefedrina ((+)-NME) y etildiisopropilamina (DIPEA) en una proporción 1.5:1:1 eran la mejor combinación para obtener unos excelentes rendimientos y enantioselección tanto para los aldehídos alifáticos (> 90% *ee*) como para los aromáticos (ligeramente inferiores al 90% *ee*). Como ventaja añadida, cabe destacar que el aminoalcohol quiral se pudo recuperar casi cuantitativamente del crudo de la reacción mediante una simple elaboración ácido-base.



**Esquema 2.10. Reacción nitroaldólica enantioselectiva catalizada por el sistema comercialmente asequible Zn(OTf)<sub>2</sub>/*N*-metilefedrina/DIPEA.**

### 2.1.2.3. Complejos de cobre (II)/cobre (I)

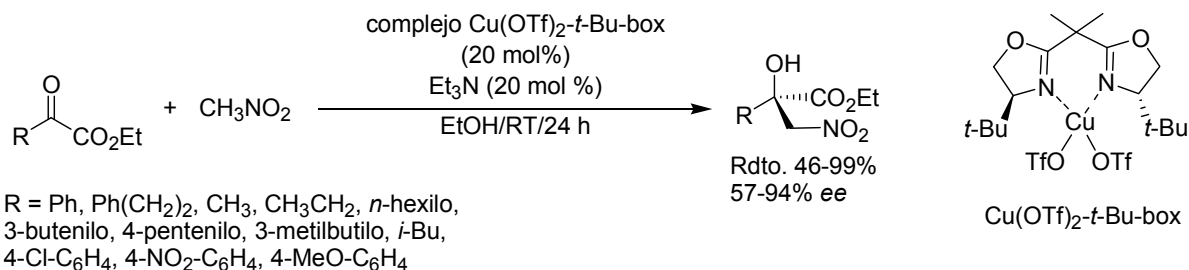
Posiblemente la combinación de sales de cobre (II) o cobre (I) con una amplia variedad de ligandos quirales ha sido el sistema catalítico más explorado en la reacción nitroaldólica enantioselectiva.

En particular, los complejos quirales de cobre (II) preparados a partir de una sal de cobre (II) y derivados del ligando bis(oxazolona) han sido utilizados, frecuentemente, en reacciones catalíticas asimétricas.<sup>168</sup> La primera aplicación de este tipo de complejos quirales a la reacción nitroaldólica asimétrica fue realizada por Jørgensen.<sup>169</sup> En ella, se llevó a cabo la reacción entre nitrometano y  $\alpha$ -cetoésteres en presencia del complejo quiral Cu(OTf)<sub>2</sub>-*t*-Bu-box y trietilamina (en cantidad subestequiométrica) como cocatalizador (Esquema 2.11). El nuevo centro estereogénico formado en el

<sup>168</sup> Véase, por ejemplo: (a) Jørgensen, K. A.; Johannsen, M.; Yao, S.; Audrain, H.; Thorhauge, J. *Acc. Chem. Res.* **1999**, *32*, 605. (b) Desimoni, G.; Faita, G.; Jørgensen, K. A. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 3561.

<sup>169</sup> (a) Christensen, C.; Juhl, K.; Jørgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2001**, 2222. (b) Christensen, C.; Juhl, K.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4875.

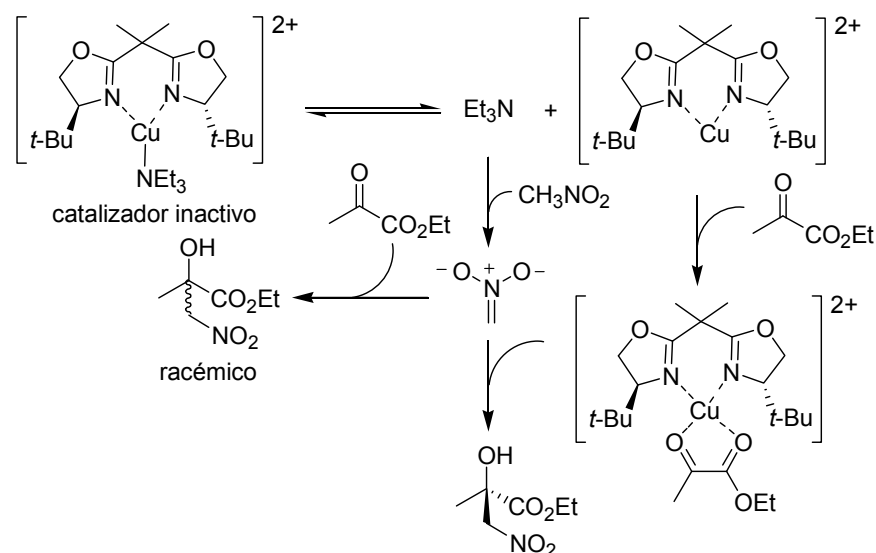
carbono cuaternario se obtuvo con una enantioselección de alrededor del 90% *ee* para los aldehídos alifáticos y aromáticos deficientes en electrones. Por el contrario, cuando utilizaron aldehídos ricos en electrones los excesos enantioméricos disminuyeron considerablemente. De todas formas, el aspecto más destacable de esta reacción es que posibilita el acceso a alcoholes terciarios enantioméricamente puros, moléculas de interés por la existencia de un carbono cuaternario quiral en su estructura.



**Esquema 2.11. Reacción nitroaldólica entre nitrometano y  $\alpha$ -cetoésteres catalizada por el complejo Cu(OTf)<sub>2</sub>-*t*-Bu-box y trietilamina, para dar nitroalcoholes terciarios.**

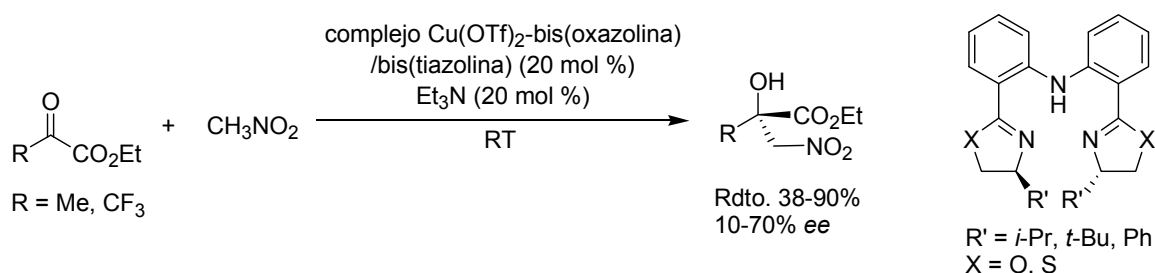
La metodología propuesta por Jørgensen requirió de un ajuste fino de las proporciones de los dos componentes del sistema catalítico. Los mejores resultados se obtuvieron al usar un 20 mol % del complejo quiral de cobre (II) y un 20 mol % de trietilamina respectivamente (proporción 1:1). Una proporción mayor implicó un descenso en la enantioselectividad de la reacción, mientras que con una proporción menor los rendimientos químicos fueron más discretos. El tipo de amina empleada también resultó ser crucial para alcanzar un alto grado de inducción asimétrica. Cualquier otra base distinta de trietilamina no dio tan buenos resultados.

Los autores han propuesto un posible mecanismo para la reacción (Figura 2.5) en donde la trietilamina sería, por una parte, responsable de la generación del anión nitronato y, por otra, competiría con el sustrato de la reacción por ocupar el centro metálico, generando una especie catalítica inactiva ya que inhibiría el carácter ácido de Lewis del complejo.



**Figura 2.5.** Doble rol del cocatalizador trietilamina como promotor de la reacción y desactivador del catalizador ácido de Lewis quiral de Jørgensen.

Tres años después, Du y colaboradores desarrollaron una metodología similar a la descrita por Jørgensen en donde se sustituyó el derivado de bis(oxazolona) por otros ligandos bis(oxazolona) o bis(tiazolina) tridentados con simetría  $C_2$ .<sup>170</sup> Los nitroalcoholes se obtuvieron con un rendimiento químico y enantioselectión inferior a los descritos por Jørgensen (Esquema 2.12). Aunque, interesantemente, observaron una inversión en la configuración absoluta del producto cuando se sustituyó triflato de cobre (II) por dietil zinc, posibilitando la obtención de los dos enantiómeros mediante un cambio de la fuente del metal, en vez del enantiómero del ligando como suele ser habitual.<sup>170b</sup>



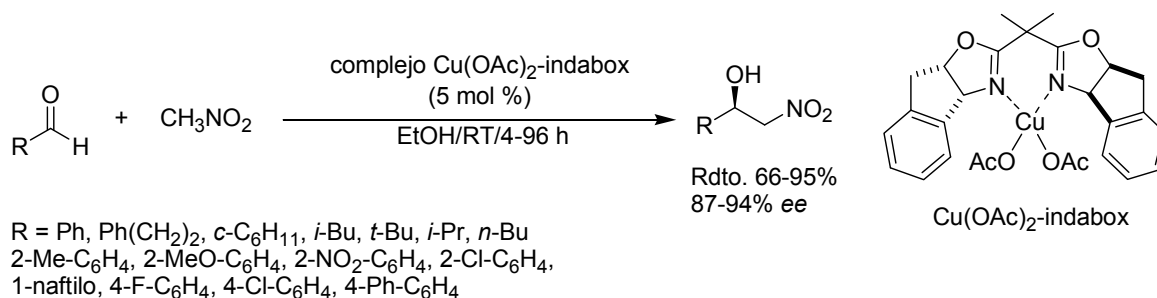
**Esquema 2.12.** Ligandos bis(oxazolona) y bis(tiazolina) tridentados y su aplicación en la reacción nitroaldólica enantioselectiva entre nitrometano y  $\alpha$ -cetoésteres.

Un catalizador de cobre (II) bifuncional extraordinariamente eficaz es el descrito por el grupo de investigación de Evans.<sup>171</sup> En ausencia de una base externa añadida, y con la única presencia de un 5

<sup>170</sup> (a) Lu, S.-F.; Du, D.-M.; Zhang, S.-W.; Xu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3433. (b) Du, D.-M.; Lu, S.-F.; Fang, T.; Xu, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3712.

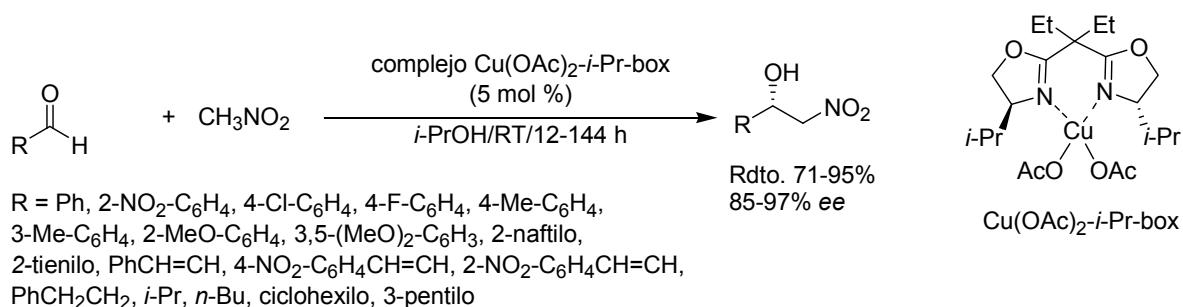
<sup>171</sup> Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692.

mol % de catalizador en condiciones suaves de reacción (etanol, temperatura ambiente), Evans y colaboradores pudieron promover reacciones nitroaldólicas enantioselectivas entre nitrometano y una amplia gama de aldehídos (Esquema 2.13). El diseño del catalizador requirió un complejo de cobre (II), con carácter débil como ácido de Lewis, y un contraión moderadamente básico como acetato capaz de desprotonar el nitroalcano *in situ* para generar el anión nitronato como paso previo al proceso de condensación.



**Esquema 2.13. Reacción nitroaldólica enantioselectiva catalizada por el complejo bifuncional Cu(OAc)<sub>2</sub>-indabox desarrollado por Evans.**

Una extensión lógica del trabajo desarrollado por Evans ha sido realizada, recientemente, por Singh y colaboradores en la que la simple sustitución del ligando quiral indabox por un derivado del ligando quiral bis(oxazolona) permitió incrementar la aplicabilidad de la reacción nitroaldólica enantioselectiva entre una gran variedad de aldehídos y nitrometano,<sup>172</sup> en todos los casos obteniendo unos excelentes rendimientos químicos y enantioselectividades (Esquema 2.14).

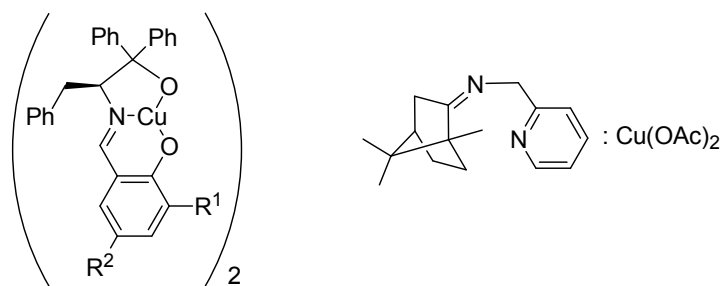


**Esquema 2.14. Reacción nitroaldólica enantioselectiva entre una gran variedad de aldehídos y nitrometano catalizada por el complejo bifuncional Cu(OAc)<sub>2</sub>-*i*-Pr-box.**

También se han descrito otros catalizadores de cobre (II) para la reacción nitroaldólica (Figura 2.6) que es razonable pensar que actúan de forma análoga al catalizador de Evans. Es el caso del catalizador de Zhou y colaboradores que prepararon un complejo dinuclear de cobre (II) con ligandos

<sup>172</sup> Ginotra, S. K.; Singh, V. K. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3932.

iminoalcohol quirales.<sup>173</sup> La naturaleza dimérica del complejo se demostró mediante difracción de rayos X. Desafortunadamente, aunque se obtuvieron buenos rendimientos químicos, los niveles de enantioselectión fueron mediocres (45-64% *ee*). Por otra parte, Pedro describió la catálisis de la reacción nitroaldólica entre nitrometano y *o*-anisaldehído por la acción de complejos formados a partir de acetato de cobre (II) y ligandos iminopiridina derivados de alcanfor.<sup>174</sup> Bajo unas condiciones de reacción similares a las empleadas por Evans, se consiguieron unos rendimientos químicos aceptables pero una enantioselectión, en líneas generales, discreta.



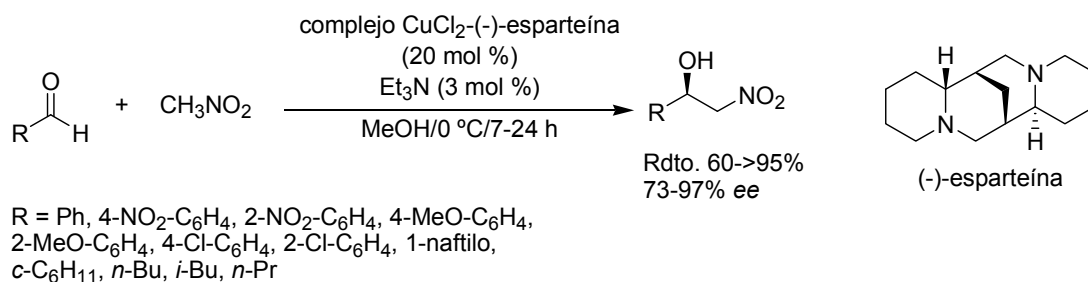
**Figura 2.6. Complejos de cobre (II) con ligandos quirales tipo salen evaluados en la reacción nitroaldólica.**

Recientemente se han explorado otros complejos quirales de cobre (II) con diaminas quirales como catalizadores enantioselectivos de la reacción nitroaldólica.<sup>175</sup> Concretamente, Maheswaran y colaboradores evaluaron los complejos formados a partir de 1 equiv. de cloruro de cobre (II) o acetato de cobre (II) y 1 equiv. de (-)-esparteína en la reacción Henry entre nitrometano y un grupo representativo de aldehídos aromáticos y alifáticos (Esquema 2.15). Interesantemente, se encontró que el complejo  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ -(-)-esparteína catalizó la reacción sin necesidad de añadir una base externa, aunque se obtuvieron fundamentalmente productos racémicos. Mientras, el complejo  $\text{CuCl}_2$ -(-)-esparteína fue incapaz de promover eficazmente la reacción nitroaldólica. No obstante, al añadir una pequeña cantidad de trietilamina como aditivo, la reacción transcurrió suavemente obteniéndose excesos enantioméricos alrededor del 80%. Los autores encontraron que la cantidad de trietilamina añadida resultaba esencial para obtener un buen grado de inducción asimétrica, constatando que la adición de cantidades superiores al 3 mol % de trietilamina provocaba un descenso en la enantioselectividad. Además, se puso de manifiesto una influencia notable del disolvente en la reacción. Tan sólo metanol resultó ser apropiado, mientras que otros disolventes como diclorometano o tetrahydrofurano dieron resultados mediocres en cuanto a la enantioselectión.

<sup>173</sup> Gan, C.; Lai, G.; Zhang, Z.; Wang, Z.; Zhou, M.-M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 725.

<sup>174</sup> Blay, G.; Climent, E.; Fernández, I.; Hernández-Olmos, V.; Pedro, J. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2046.

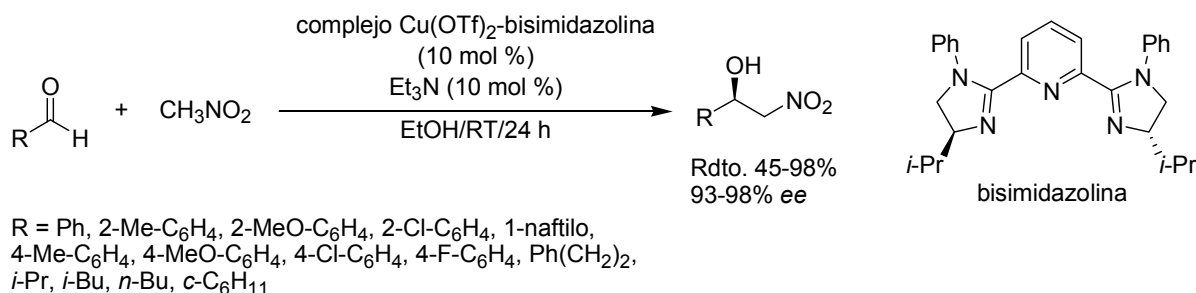
<sup>175</sup> Maheswaran, H.; Prasanth, K. L.; Krishna, G. G.; Ravikumar, K.; Sridhar, B.; Kantam, M. L. *Chem. Commun.* **2006**, 4066.



**Esquema 2.15. Reacción nitroaldólica enantioselectiva catalizada por el complejo CuCl<sub>2</sub>-(-)-esparteína y trietilamina como cocatalizador.**

En el mismo contexto, cabe destacar también el trabajo realizado por You y Ma en la catálisis enantioselectiva de la reacción Henry mediante un complejo de cobre (II).<sup>176</sup> La principal novedad de este trabajo estriba en la preparación de toda una serie de ligandos quirales bisimidazolina, formalmente análogos al ligando bis(oxazolona), pero que han sido escasamente explorados en catálisis asimétrica.

Al combinar triflato de cobre (II) con el ligando bisimidazolina y añadir trietilamina como cocatalizador se generó un sistema catalítico muy eficaz para promover la reacción nitroaldólica de manera enantioselectiva (Esquema 2.16). Los niveles de enantioselección que se obtuvieron fueron excelentes para una amplia variedad de aldehídos.



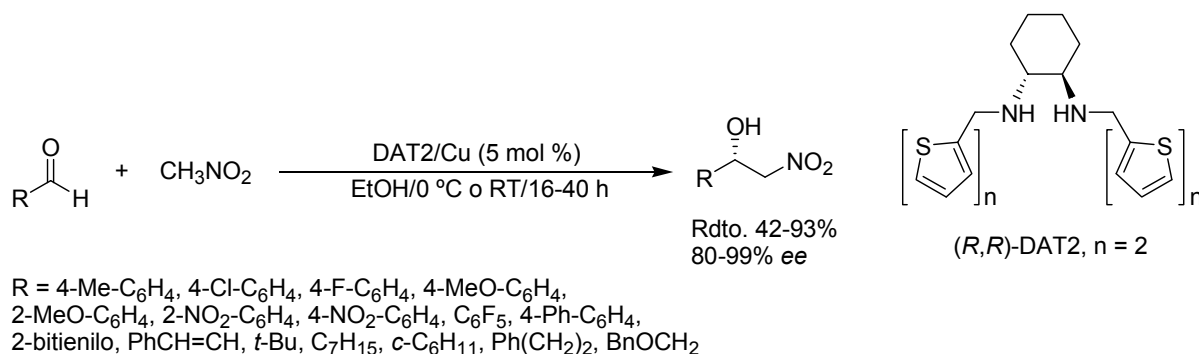
**Esquema 2.16. Catálisis enantioselectiva de la reacción nitroaldólica promovida por el complejo Cu(OTf)<sub>2</sub>-bisimidazolina.**

Otro complejo de cobre (II) que se ha mostrado efectivo en la catálisis de la reacción nitroaldólica es el desarrollado por Bandini y Umani-Ronchi.<sup>177</sup> Para la preparación del catalizador se usó 1 equiv. de acetato de cobre (II) y 1.2 equiv. de una diamina quiral basada en ligandos oligotiofénicos. La reacción funcionó bien para aldehídos de todo tipo obteniéndose rendimientos químicos elevados y una excelente enantioselección (Esquema 2.17).

<sup>176</sup> Ma, K.; You, J. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1863.

<sup>177</sup> Bandini, M.; Piccinelli, F.; Tommasi, S.; Umani-Ronchi, A.; Ventrici, C. *Chem. Commun.* **2007**, 616.

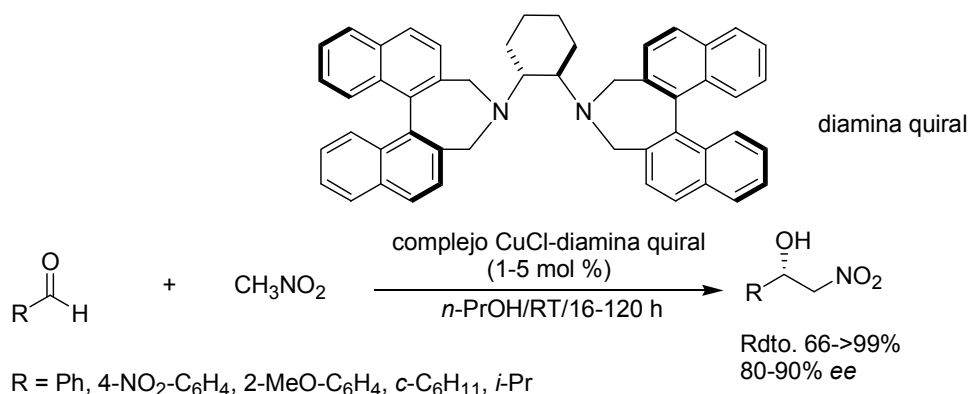




**Esquema 2.17.** Reacción nitroaldólica enantioselectiva catalizada por el complejo (*R,R*)-DAT2/Cu(OAc)<sub>2</sub>.

Recientemente, también se han preparado diferentes complejos de cobre (I) que presentan actividad catalítica en la reacción nitroaldólica.

El primer ejemplo descrito fue debido al grupo de investigación de Arai. Los autores pusieron a punto un innovador sistema *high-throughput screening* (HTS) para analizar la inducción asimétrica promovida por distintos catalizadores. Mediante este sistema, y haciendo uso de la técnica de dicroísmo circular, evaluaron unos nuevos ligandos quirales diamina que habían preparado y distintas sales de cobre (I) como promotores de la reacción nitroaldólica.<sup>178</sup> Una vez identificado el catalizador más activo en cuanto al rendimiento y a la selectividad se empleó para catalizar enantioselectivamente la reacción Henry entre distintos aldehídos y nitrometano (Esquema 2.18). La cantidad de catalizador se pudo reducir, incluso, hasta 1 mol % sin pérdida de rendimiento químico ni enantioselectividad.



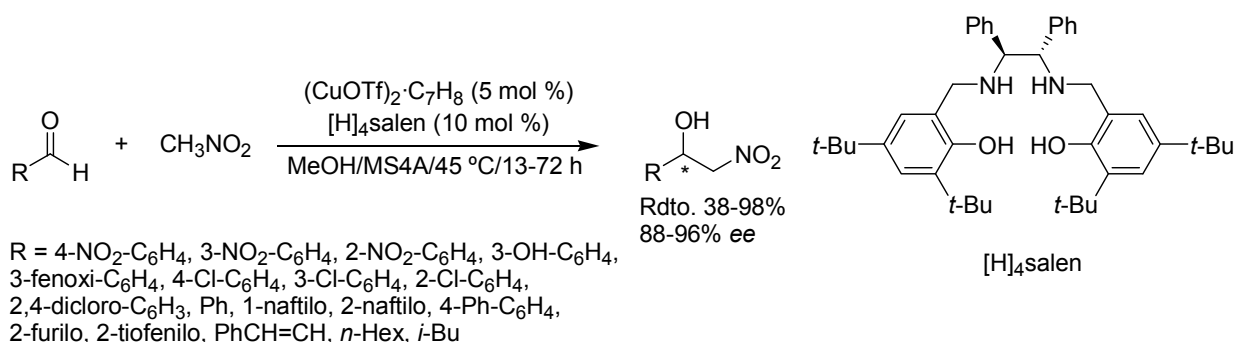
**Esquema 2.18.** Reacción nitroaldólica enantioselectiva catalizada por un complejo CuCl-diamina quiral. El catalizador se seleccionó a partir de un sistema *high-throughput screening* analizando su actividad por dicroísmo circular.

El creciente interés en los derivados hidrogenados de los ligandos tipo salen y sus complejos con metales de transición, hizo que Feng y colaboradores preparasen un derivado hidrogenado de éstos

<sup>178</sup> (a) Arai, T.; Watanabe, M.; Fujiwara, A.; Yokohama, N.; Yanagisawa, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 5978. Recientemente, han descrito un método mejorado que implica el uso de acetato de cobre (II) y una diamina quiral, véase: (b) Arai, T.; Watanabe, M.; Yanagisawa, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3595.

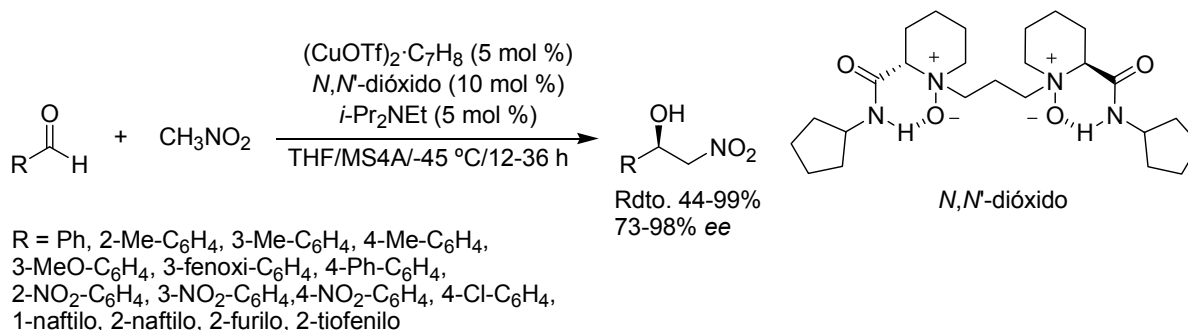
denominado, genéricamente, tetrahidosalen ( $[H]_4\text{salen}$ ). Este ligando se caracteriza por tener nitrógenos con mayor carácter básico y una mayor flexibilidad estructural, por lo que se consideró que podría ser un candidato adecuado para promover fuertes inducciones asimétricas.

El complejo preparado al tratar 1 equiv. de triflato de cobre (I) con 1 equiv. de  $[H]_4\text{salen}$  resultó activo en la reacción nitroaldólica entre una amplia variedad de aldehídos y nitrometano.<sup>179</sup> En líneas generales, los rendimientos químicos fueron buenos y la enantioselectividad excelente (Esquema 2.19). Como ventajas añadidas de este método cabe destacar que el ligando  $[H]_4\text{salen}$  es fácil de preparar y de modificar y que es recuperable casi cuantitativamente después de haber llevado a cabo la reacción mediante una elaboración ácido-base.



**Esquema 2.19. Reacción nitroaldólica asimétrica catalizada por el complejo  $(\text{CuOTf})_2\text{-}[H]_4\text{salen}$ .**

A su vez, Feng y colaboradores también prepararon un complejo quiral de cobre (I) a partir de 1 equiv. de triflato de cobre (I) y 2 equiv. de un ligando quiral  $N,N'$ -dióxido para catalizar de forma enantioselectiva la reacción nitroaldólica en combinación con 1 equiv. de etildiisopropilamina (DIPEA).<sup>180</sup> Como sustratos de la reacción emplearon, exclusivamente, aldehídos aromáticos, heteroaromáticos y nitrometano, pudiendo obtener sus correspondientes nitroalcoholes con buen rendimiento químico y elevados excesos enantioméricos (Esquema 2.20).



**Esquema 2.20. Catálisis enantioselectiva de la reacción nitroaldólica promovida por el complejo  $(\text{CuOTf})_2\text{-}N,N'\text{-dióxido}$ .**

<sup>179</sup> Xiong, Y.; Wang, F.; Huang, X.; Wen, Y.; Feng, X. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 829.

<sup>180</sup> Qin, B.; Xiao, X.; Liu, X.; Huang, J.; Wen, Y.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 9323.

Además, utilizando el mismo sistema catalítico también pudieron promover la reacción nitroaldólica sobre  $\alpha$ -cetoésteres obteniendo  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -nitroésteres con un centro cuaternario quiral en su estructura con un rendimiento y enantioselección excelente (99% *ee*).

También se ha utilizado un ligando quiral tipo fosfino-salen que se mostró efectivo en las reacciones Henry enantioselectivas promovidas por sales de cobre (I) de aldehídos aromáticos y nitrometano para dar los correspondientes aductos con una enantioselectividad moderada (hasta un 80% *ee*) y con aceptables rendimientos químicos.<sup>181</sup>

#### 2.1.2.4. Complejos de otros metales

Es bien conocido que los complejos de cobalto (II) con ligandos cetoimina tienen carácter ácido de Lewis,<sup>182</sup> de tal manera que poseen, a priori, cierto potencial para ser explorados como catalizadores enantioselectivos. Este tipo de complejos se preparan habitualmente en disolución acuosa y sus posiciones de coordinación axiales son ocupadas por moléculas de agua o por compuestos que contienen oxígeno, como por ejemplo, tetrahidrofurano. Además, son compatibles con bases de Lewis como agua, nitronas y aminas.<sup>183</sup>

Basándose en estas propiedades, Yamada y colaboradores prepararon complejos de cobalto (II) con diversos ligandos cetoimina quirales que se mostraron eficaces en la catálisis de la reacción nitroaldólica<sup>184</sup> en combinación con una amina externa añadida (Esquema 2.21). Para la obtención de los nitroalcoholes con un buen rendimiento químico y enantioselección fue necesario la adición de etildiisopropilamina en cantidad estequiométrica. La reacción funcionó adecuadamente para aldehídos aromáticos y alifáticos, a excepción de *p*-anisaldehído, el cual se obtuvo con un pobre rendimiento (11%) y una enantioselectividad discreta (54% *ee*). También se prepararon otros complejos de cobalto (II) con un ligando salen, que si bien son estructuralmente análogos a los complejos anteriores, su aplicabilidad fue mucho más limitada. El catalizador de Yamada ha sido empleado recientemente en una de las etapas clave de la síntesis del producto natural K01-0509 B.<sup>185</sup>

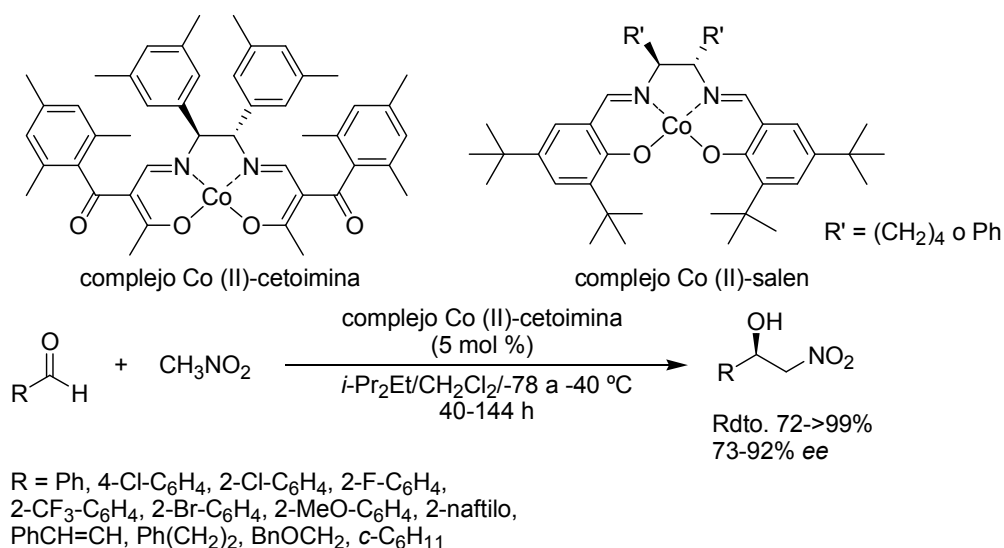
<sup>181</sup> Jiang, J.-J.; Shi, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1376.

<sup>182</sup> Kekuza, S.; Mita, T.; Ohtsuki, N.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2001**, *74*, 1333.

<sup>183</sup> Kekuza, S.; Ohtsuki, N.; Mita, T.; Kogami, Y.; Ashizawa, T.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 2197.

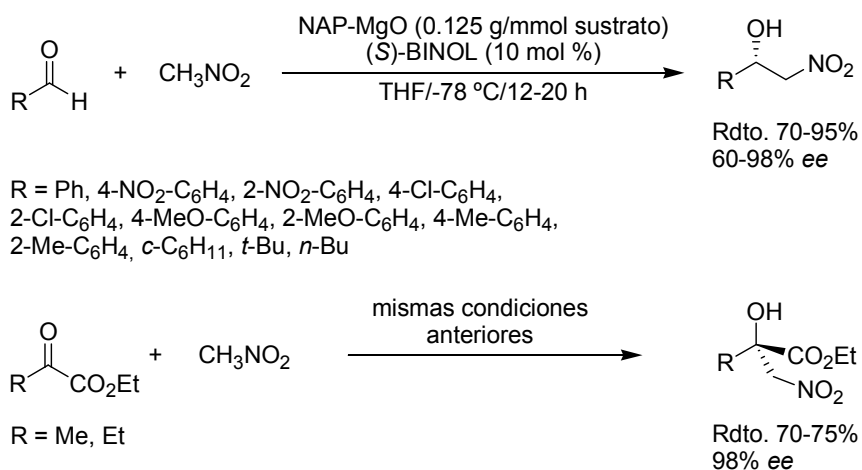
<sup>184</sup> (a) Kogami, Y.; Nakajima, T.; Ashizawa, T.; Kekuza, S.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Chem. Lett.* **2004**, 614. (b) Kogami, Y.; Nakajima, T.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Synthesis* **2004**, 1947.

<sup>185</sup> Tsuchiya, S.; Sunazuka, T.; Hirose, T.; Mori, R.; Tanaka, T.; Iwatsuki, M.; Omura, S. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5577.



**Esquema 2.21. Complejos de Co (II) diseñados por Yamada como catalizadores enantioselectivos de la reacción nitroaldólica.**

Un ejemplo de catálisis heterogénea de la reacción Henry ha sido descrito por Choudary y colaboradores. Mediante la utilización de un óxido de magnesio nanocristalino (NAP-MgO), con un tamaño y forma definidos, promovieron reacciones nitroaldólicas enantioselectivas en las que emplearon BINOL como fuente quiral en cantidad catalítica.<sup>186</sup> La reacción entre nitrometano y varios aldehídos alifáticos y aromáticos se llevó a cabo a -78 °C transcurriendo con elevado rendimiento químico y con una enantioselectividad entre el 60 y el 98% *ee*. Asimismo, el sistema catalítico heterogéneo también funcionó eficazmente para promover la reacción Henry de  $\alpha$ -cetoésteres para dar los correspondientes nitroalcoholes terciarios con un exceso enantiomérico del 98% (Esquema 2.22).



**Esquema 2.22. Reacción nitroaldólica enantioselectiva catalizada heterogéneamente por el sistema MgO nanocristalino-BINOL propuesto por Choudary.**

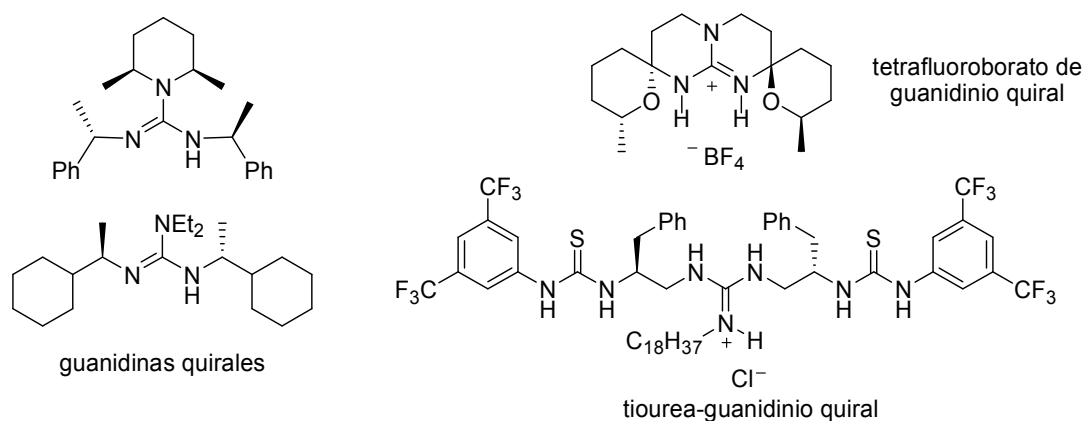
<sup>186</sup> Choudary, B. M.; Ranganath, K. V. S.; Pal, U.; Kantam, M. L.; Sreedhar, B. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13167.

### 2.1.2.5. Organocatálisis

La búsqueda de moléculas orgánicas pequeñas no metálicas, capaces de promover transformaciones químicas de manera catalítica (organocatálisis) es un área de la química orgánica que está recibiendo una considerable atención durante los últimos años.<sup>7</sup> Es por ello que también se ha realizado un notable esfuerzo en encontrar organocatalizadores eficaces para promover la reacción nitroaldólica enantioselectivamente.

En general, los requerimientos estructurales necesarios para disponer de un buen organocatalizador para la reacción Henry consisten en: (a) disponer de un centro básico (o, alternativamente, se necesita añadir una base externa como cocatalizador), (b) presencia, en algún punto de la molécula, de un centro de coordinación para el grupo nitro (o el anión nitronato) ya sea mediante enlaces de hidrógeno o por fuerzas electrostáticas y (c) presencia de un centro de unión capaz de formar enlaces de hidrógeno con el grupo carbonilo del electrófilo.

De entre todos los grupos funcionales que cumplen, en mayor o menor medida estos requerimientos, las guanidinas<sup>187</sup> fueron, inicialmente, los candidatos más prometedores. Por este motivo, desde el trabajo pionero de Nájera en la síntesis de guanidinas con simetría  $C_1$  y  $C_2$  y su posterior aplicación a la reacción nitroaldólica,<sup>188</sup> los organocatalizadores que incorporan guanidinas en su estructura (Figura 2.7) han sido utilizados en la catálisis de la reacción nitroaldólica en los últimos años.<sup>189</sup>



**Figura 2.7. Organocatalizadores basados en guanidinas empleados como catalizadores enantioselectivos de la reacción nitroaldólica.**

<sup>187</sup> Ishikawa, T.; Kumamoto, T. *Synthesis* **2006**, 737.

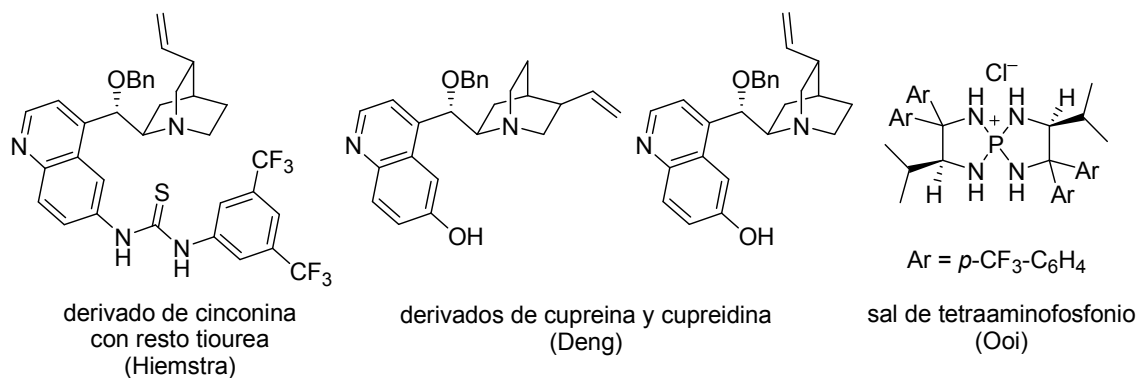
<sup>188</sup> Chinchilla, R.; Nájera, C.; Sánchez-Agulló, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, 5, 1393.

<sup>189</sup> (a) Allingham, M. T.; Howard-Jones, A.; Murphy, P. J.; Thomas, D. A.; Caulkett, P. W. R. *Tetrahedron Lett.* **2003**, 44, 8677. (b) Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, 347, 1643. (c) Sohtome, Y.; Hashimoto, Y.; Nagasawa, K. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2894.

Recientemente, otros organocatalizadores que están suscitado un gran interés son los derivados de los alcaloides de chinchona<sup>190</sup> ya que se han mostrado muy efectivos en un amplio espectro de reacciones enantioselectivas, y, en particular, en la reacción nitroaldólica. Es el caso del organocatalizador bifuncional desarrollado por Hiemstra,<sup>191</sup> que introdujo un resto tiourea en la estructura de un derivado de un alcaloide de chinchona (Figura 2.8). La presencia en la misma molécula de un grupo tiourea y un grupo amino<sup>192</sup> posibilitó que este catalizador promoviera la reacción nitroaldólica sobre aldehídos aromáticos con excelentes rendimientos (90-99%) y enantioselectividades (85-92% *ee*).

Incluso se han preparado otros organocatalizadores igualmente eficaces en la reacción Henry que carecen del resto guanidinio y tiourea en su estructura (Figura 2.8). Es el caso de Deng que, recientemente, ha descrito una serie de organocatalizadores muy eficaces para promover la reacción Henry entre nitrometano y  $\alpha$ -cetoésteres.<sup>193</sup> En concreto, empleando un derivado de cupreína o de cupreidina<sup>194</sup> y bajo suaves condiciones de reacción se obtuvieron unos resultados brillantes tanto en lo que se refiere a rendimiento químico (86-98%) como a enantioselectividad (93-96% *ee*).

Inspirados por el trabajo llevado a cabo por Deng, Zhao y colaboradores utilizaron el mismo organocatalizador para promover, por primera vez, la reacción nitroaldólica enantioselectiva de  $\alpha$ -cetofosfonatos, obteniendo así  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -nitrofosfonatos enantioméricamente puros con rendimientos químicos y enantioselectividad excelentes.<sup>195</sup>



**Figura 2.8. Otros organocatalizadores bifuncionales que se han utilizado en la reacción nitroaldólica.**

<sup>190</sup> Para el uso de alcaloides de chinchona en síntesis asimétrica, véase: (a) Hoffmann, H. M. R.; Franckenpohl, J. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 4293. (b) Tian, S.-K.; Chen, Y.; Hang, J.; Tang, L.; McDaid, P.; Deng, L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 621. (c) O'Donnell, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 506. (d) Kacprzak, K.; Gawronski, J. *Synthesis* **2001**, *7*, 961.

<sup>191</sup> Marcelli, T.; van der Haas, R. N. S.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 929.

<sup>192</sup> Véase, por ejemplo, las siguientes revisiones: (a) Taylor, M. S.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 1520. (b) Connon, S. J. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5418. (c) Pihko, P. M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2062. (d) Schreiner, P. R. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 289.

<sup>193</sup> Li, H.; Wang, B.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 732.

<sup>194</sup> Para una revisión de la utilidad de las cupreínas y cupreidinas como organocatalizadores bifuncionales, véase: Marcelli, T.; van Maarseveen, J. H.; Hiemstra, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 7496.

<sup>195</sup> Mandal, T.; Samanta, S.; Zhao, C.-G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 943.

Una alternativa novedosa ha sido descrita, recientemente, por el grupo de investigación de Ooi y consiste en el diseño de sales de tetraaminofosfonio quirales (Figura 2.8), con una estructura *P*-espirocíclica, demostrando su potencial como organocatalizadores en la reacción nitroaldólica entre nitroetano y aldehídos.<sup>196</sup> Los correspondientes  $\beta$ -nitroalcoholes se obtienen con buen rendimiento químico y excelente diastéreo y enantioselección.

## 2.2. Catálisis asimétrica de la reacción aza-Henry

La adición de nitroalcanos a iminas se conoce con el nombre de reacción aza-Henry (también denominada reacción nitro-Mannich).<sup>197</sup> Esta reacción es un método poderoso y eficaz para la construcción de enlaces carbono-carbono. Los productos de esta reacción son  $\beta$ -nitroaminas, intermedios valiosos ya que pueden transformarse fácilmente en 1,2-diaminas<sup>198</sup> mediante reacciones de reducción<sup>199</sup> o en  $\alpha$ -aminoácidos mediante la reacción de Nef.<sup>200</sup>

La producción de ambas familias de compuestos en forma no racémica presenta un notable interés en síntesis orgánica. No obstante, el uso que se ha hecho de la reacción aza-Henry para acceder a este tipo de compuestos es muy limitado debido a la carencia de metodologías fundamentadas en catálisis asimétrica.<sup>201</sup> Es por ello que, en los últimos años, se han llevado a cabo numerosos esfuerzos para desarrollar métodos eficientes para promover reacciones aza-Henry enantioselectivas.<sup>202</sup>

### 2.2.1. Complejos heterobimetálicos de Shibasaki

Nuevamente, el grupo de investigación de Shibasaki fue pionero en promover la reacción aza-Henry de forma enantioselectiva.<sup>203</sup> Para ello, inició sus investigaciones evaluando los diferentes complejos LnMB heterobimetálicos sintetizados, encontrando que el complejo YbPB era el más adecuado para llevar a cabo la reacción (rendimiento del 64% y exceso enantiomérico del 52%). Después de llevar a cabo varios intentos infructuosos para incrementar el exceso enantiomérico encontraron que al reducir la cantidad de potasio durante la preparación del complejo se producía un efecto positivo en la enantioselectividad. Por este motivo, decidieron preparar el complejo YbPB a partir

<sup>196</sup> Uraguchi, D.; Sakaki, S.; Ooi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12392.

<sup>197</sup> Henry, L. *Bull. Acad. Roy. Belg.* **1896**, [3] 32, 33.

<sup>198</sup> Para una revisión de la utilidad de las 1,2-diaminas, véase: Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580.

<sup>199</sup> O'Brien, P. H.; Sliskovic, D. R.; Blankley, C. J.; Roth, B.; Wilson, M. W.; Hamelehle, K. L.; Krause, B. R.; Stanfield, R. L. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1810.

<sup>200</sup> Para la aplicación de esta aproximación a la síntesis de  $\alpha$ -aminoácidos ópticamente activos, véase: Foresti, E.; Palmieri, G.; Petrini, M.; Profeta, R. *Org. Biomol. Chem.* **2003**, *1*, 4275.

<sup>201</sup> Para ejemplos de reacciones aza-Henry racémicas, véase: (a) Anderson, J. C.; Blake, A. J.; Howell, G. P.; Ilson, C. W. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 549. (b) Bernardi, L.; Bonini, B. F.; Capitó, E.; Dessole, G.; Comes-Franchini, M.; Fochi, M.; Ricci, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8168.

<sup>202</sup> Westermann, B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 151.

<sup>203</sup> Yamada, K.-i.; Harwood, S. J.; Gröger, H.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 3504.

de isopropóxido de yterbio (III), *terc*-butóxido de potasio y (*R*)-binaftol en una proporción 1:1:3, en vez de en la proporción 1:3:3 habitual. Una vez optimizadas las condiciones de reacción y mediante la utilización del complejo YbPB (en proporción 1:1:3) pudieron promover la reacción aza-Henry entre varias *N*-fosfinoilimas y nitrometano obteniendo unos rendimientos químicos aceptables y unos niveles de enantioselectión elevados (Esquema 2.23). En función de los datos obtenidos a partir de espectrometría de masas los autores propusieron que el catalizador activo podría ser un complejo de estequiometría [YbK(binaftóxido)<sub>2</sub>] y binaftol débilmente asociados entre sí mediante interacciones ácido de Lewis-base de Lewis y enlaces de hidrógeno.

No obstante, es preciso reconocer que la metodología descrita presentaba bastantes limitaciones. Por una parte, tan sólo se promovían eficazmente las reacciones sobre *N*-fosfinoilimas, ya que al emplear otras iminas como, por ejemplo, *N*-bencilimas se obtenían resultados insatisfactorios. Por otra, tan sólo se pudo emplear nitrometano como nucleófilo, limitando la aplicabilidad de la reacción.

Para tratar de mejorar los resultados anteriores, Shibasaki pensó que un catalizador con una estructura más abierta debería permitir la coordinación simultánea de la imina y de otros nitroalcanos distintos a nitrometano. Siguiendo este razonamiento, probó el complejo heterobimetálico (*R*)-ALB<sup>204</sup> (un complejo de estequiometría ALi[(*R*)-binaftóxido]<sub>2</sub>) en la reacción aza-Henry entre una *N*-fosfinoilimina y nitroetano pero no se obtuvo ningún tipo de inducción asimétrica a temperatura ambiente. Sin embargo, al combinar el complejo (*R*)-ALB (20 mol %) con *terc*-butóxido de potasio (18 mol %) consiguió promover la reacción entre distintas *N*-fosfinoilimas y varios nitroalcanos (Esquema 23) con excelentes rendimientos y estereoselectividades.<sup>205</sup>

Desafortunadamente, el método descrito por Shibasaki se ha visto restringido al uso de *N*-fosfinoilimas, ya que para la obtención de selectividades elevadas parece indispensable la presencia del doble enlace fósforo-oxígeno el cual, presumiblemente, proporciona una complejación y orientación adicional del sustrato en los complejos heterobimetálicos.<sup>206</sup> Aunque cabe destacar como ventaja de esta metodología, el fácil acceso a 1,2-diaminas mediante la reducción del grupo nitro y la desprotección del grupo fosfinoil utilizando diioduro de samario.<sup>207</sup>

---

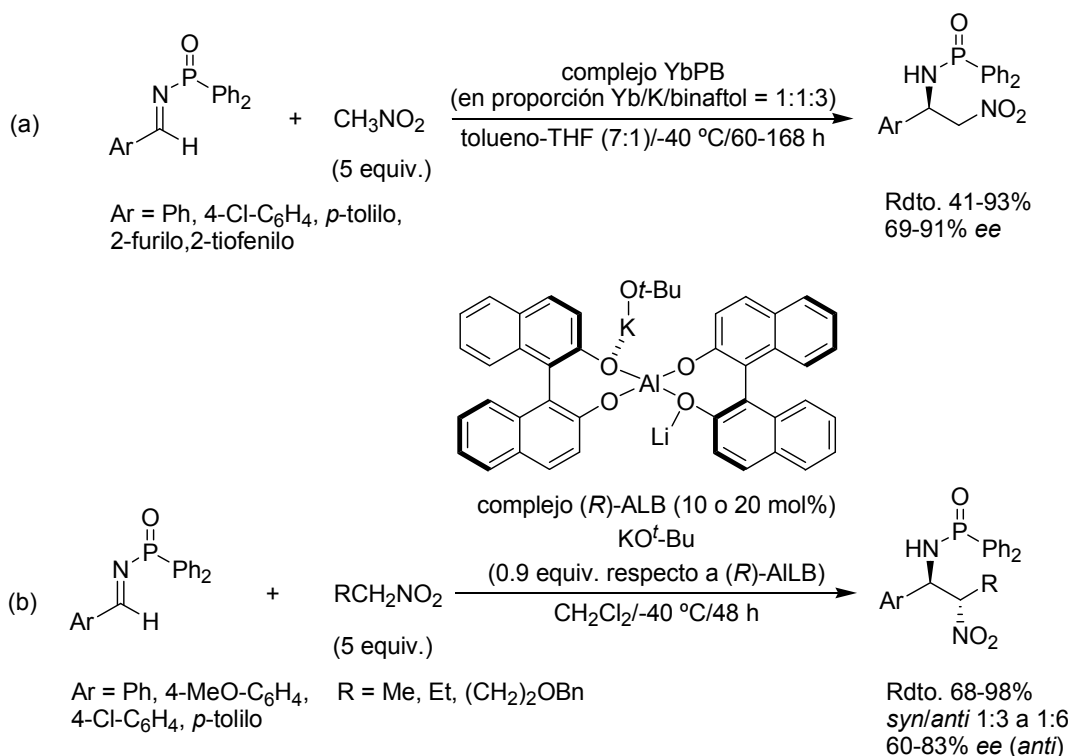
<sup>204</sup> Arai, T.; Sasai, H.; Aoe, K.; Okamura, K.; Date, T.; Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 104.

<sup>205</sup> Yamada, K.-i.; Moll, G.; Shibasaki, M. *Synlett* **2001**, 980.

<sup>206</sup> Anteriormente ya se había demostrado que los dobles enlaces P=O pueden coordinarse a un complejo heterobimetálico. Véase: (a) Gröger, H.; Saida, Y.; Sasai, H.; Yamaguchi, K.; Martens, J.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 3089. (b) Hamashima, Y.; Sawada, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 2641.

<sup>207</sup> La utilidad de este método se ha demostrado en la síntesis de un potente antagonista CP-99 994, véase: Tsuritani, N.; Yamada, K.; Yoshikawa, N.; Shibasaki, M. *Chem. Lett.* **2002**, 276.



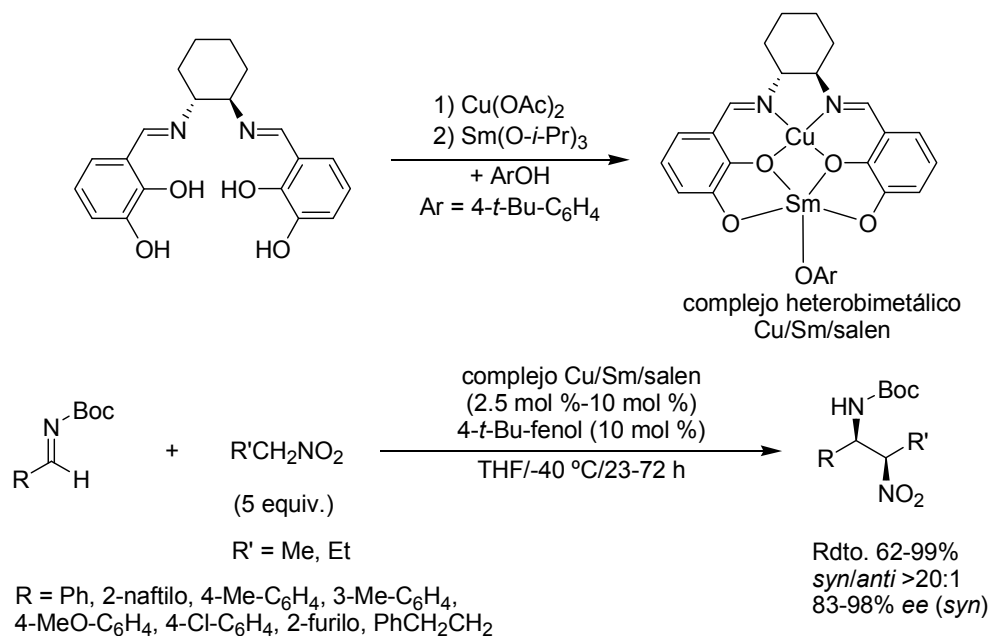


**Esquema 2.23. Reacción nitro-Mannich diastéreo y enantioselectiva catalizada por los complejos heterobimetalicos (a) YbPB y (b) AILB diseñados por Shibasaki.**

Recientemente, Shibasaki ha descrito una metodología complementaria a las anteriormente descritas que permite la obtención de los aductos *syn* con una elevada enantioselectión.<sup>208</sup> Para ello, preparó un nuevo complejo heterobimetalico a partir de acetato de cobre (II), isopropóxido de samario (III) y un derivado del ligando quiral salen. Las proporciones de los tres componentes resultaron fundamentales para obtener una buena enantioselectividad. Los resultados más prometedores se obtuvieron al emplear 1 equiv. de acetato de cobre (II), 1 equiv. de isopropóxido de samario (III) y 1 equiv. del derivado del ligando quiral salen. Para incrementar la enantioselectividad se evaluaron diferentes aditivos quirales encontrando que 4-*tert*-butilfenol producía efectos positivos en los excesos enantioméricos de las β-nitroaminas. Una vez determinada la mejor metodología para preparar el catalizador se evaluó la reacción aza-Henry entre diferentes *N-tert*-butoxicarbonil iminas y nitroalcanos. Los aductos *syn* se obtuvieron con una excelente diastéreo y enantioselectión, así como con un elevado rendimiento químico (Esquema 2.24). Para demostrar la utilidad de este método, las β-nitroaminas enantioméricamente puras obtenidas se transformaron en sus correspondientes *syn* 1,2-diaminas sin epimerización de los nuevos centros quirales formados mediante la reducción con borohidruro de sodio y cloruro de níquel (II).

<sup>208</sup> Handa, S.; Gnanadesikan, V.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 4900.

Aunque no se han llevado a cabo estudios mecanísticos detallados, se cree que la especie catalítica activa es un complejo heterobimetálico monomérico Cu/Sm/salen/*tert*-butilfenol de estequiometría 1:1:1:1.



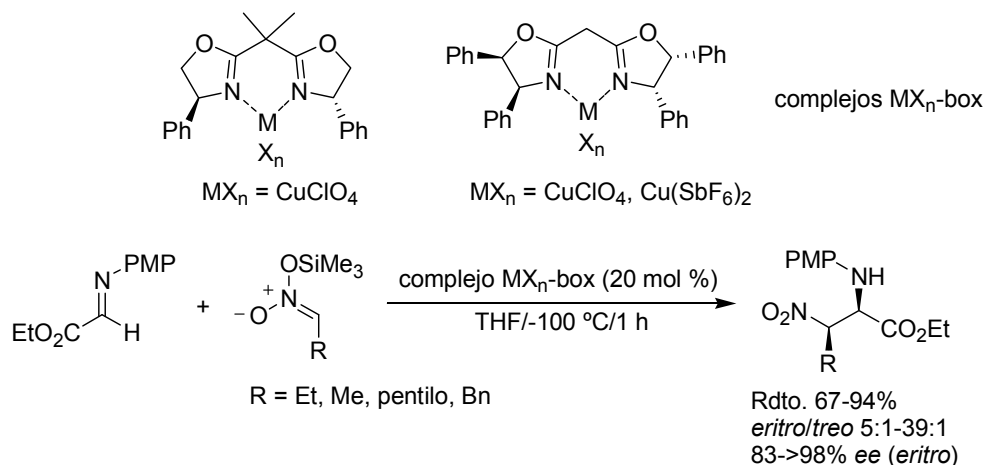
**Esquema 2.24. Reacción nitro-Mannich diastereo y enantioselectiva catalizada por el complejo heterobimetálico Cu-Sm-salen diseñado por Shibasaki.**

### 2.2.2. Complejos de cobre (II)/cobre (I)

La principal aportación a la catálisis enantioselectiva de la reacción aza-Henry promovida por complejos de cobre (II) es debida al grupo de investigación de Jørgensen que llevó a cabo, por primera vez, la reacción aza-Henry enantioselectiva de nitronatos de sililo con *N*-(*p*-metoxifenil)- $\alpha$ -iminoésteres.<sup>209</sup> Como catalizador ácido de Lewis utilizaron diferentes complejos sintetizados a partir de sales de cobre (I), de cobre (II) y ligandos quirales derivados de bis(oxazolona). Al trabajar con nitronatos de sililo, no fue necesario añadir una base externa. Debido a la elevada reactividad de estas especies, la reacción no catalizada tiene lugar incluso a -78 °C. Por este motivo, fue necesario descender la temperatura hasta -100 °C para alcanzar unos niveles altos de diastéreo y enantioselección. Siguiendo esta metodología se pudieron obtener  $\beta$ -nitro- $\alpha$ -amino ésteres ópticamente activos (Esquema 2.25) con unos excelentes rendimientos químicos, con una alta diastereoselección (relación *eritro/treo* > 25:1) y una excelente enantioselectividad (95% *ee* para el aducto *eritro*).

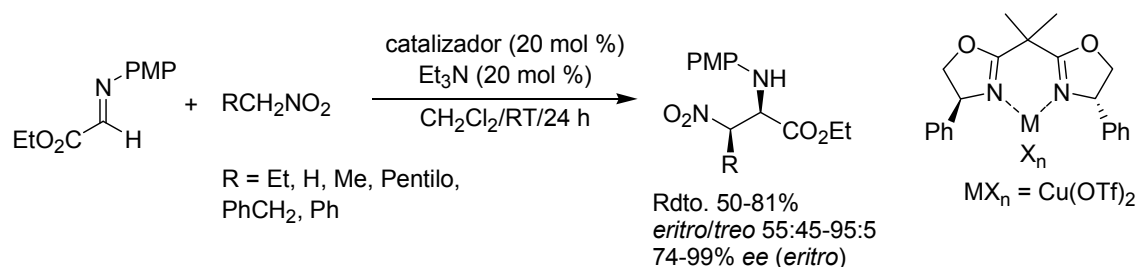
<sup>209</sup> Knudsen, K. R.; Risgaard, T.; Nishiwaki, N.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5843.

Sin embargo, la metodología propuesta presentaba algunas limitaciones, como la necesidad de llevar a cabo las reacciones a  $-100\text{ }^{\circ}\text{C}$  con el consiguiente alargamiento de los tiempos de reacción, así como la necesidad de preactivar los nitroalcanos en una etapa previa.



**Esquema 2.25.** Reacción aza-Henry enantioselectiva de nitronatos de sililo con *N*-(*p*-metoxifenil)- $\alpha$ -iminoésteres catalizada por una serie de complejos quirales de cobre (I) y de cobre (II) desarrollada por Jørgensen.

Por este motivo, Jørgensen realizó posteriormente algunas mejoras (Esquema 2.26). Por ejemplo, empleando el mismo tipo de catalizador ácido de Lewis y, mediante la adición de una amina externa (trietilamina fue el aditivo que dio el mejor resultado), se pudieron llevar a cabo las reacciones a temperatura ambiente.<sup>210</sup> Además, en este caso, no fue necesaria la preactivación del nitroalcano en una etapa previa. El rendimiento químico y la selectividad, trabajando a temperatura ambiente, fueron excelentes. No obstante, no se pudo extender la aplicabilidad a otro tipo de iminas, debido a la necesidad de disponer del grupo carbonilo del éster para que la coordinación entre el sustrato y el ácido de Lewis fuera de manera bidentada.

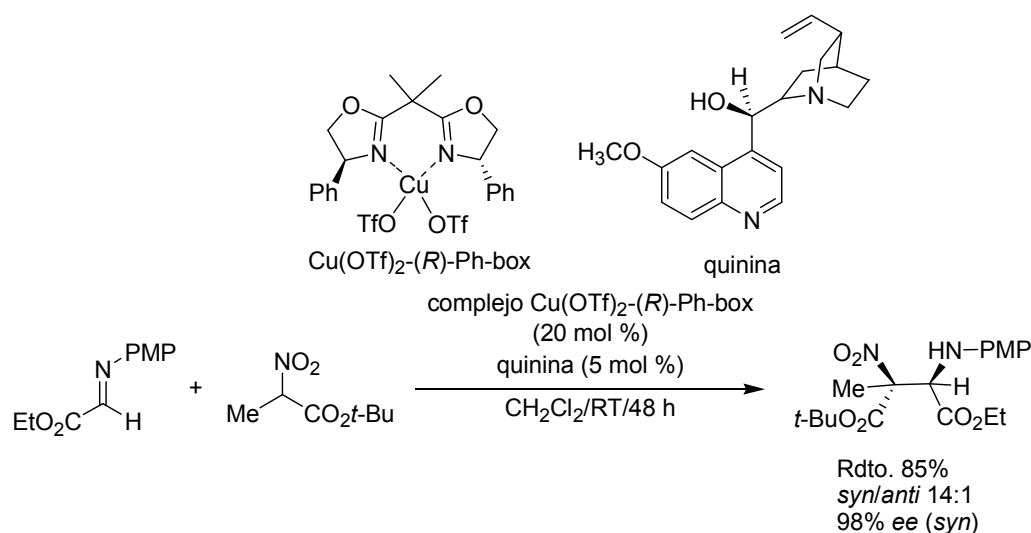


**Esquema 2.26.** Reacción aza-Henry enantioselectiva de *N*-(*p*-metoxifenil)- $\alpha$ -iminoésteres con diferentes nitroalcanos catalizada por el complejo  $\text{Cu}(\text{OTf})_2\text{-Ph-box}$  y trietilamina.

<sup>210</sup> Nishiwaki, N.; Knudsen, K. R.; Gothelf, K. V.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 2992.

Recientemente, Jørgensen realizó una extensión de sus metodologías anteriores para aplicarlas a la síntesis de centros cuaternarios ópticamente activos.<sup>211</sup> Para conseguirlo, utilizó como estrategia la combinación de un ácido de Lewis quirral para la activación del electrófilo y de un organocatalizador quirral para la activación del nucleófilo. De esta manera, el par de diastereómeros formado podría ser discriminado mediante el reconocimiento quirral adecuado entre el catalizador y el nucleófilo activado. En definitiva, el sistema catalítico propuesto consiste en la utilización de un catalizador ácido de Lewis quirral para el control de la enantioselectividad y de un organocatalizador para el control de la diastereoselectividad. Como ácido de Lewis, Jørgensen empleó el complejo preparado a partir de triflato de cobre (II) y el ligando quirral (*R*)-Ph-box. A continuación, realizó una evaluación de diferentes bases de Brønsted quirales (principalmente derivados de los alcaloides de chinchona) encontrando que la quinina era la que permitía obtener los mejores niveles de diastereoselección.

Una vez seleccionado el par ácido de Lewis/base de Brønsted quirral ideal se llevó a cabo la reacción aza-Henry entre 2-nitropropanoato de *tert*-butilo y (*p*-metoxifenilimino)acetato de etilo para dar el aducto aza-Henry con un exceso enantiomérico del 98% y una diastereoselección 14:1 para el aducto *syn* (Esquema 2.27).



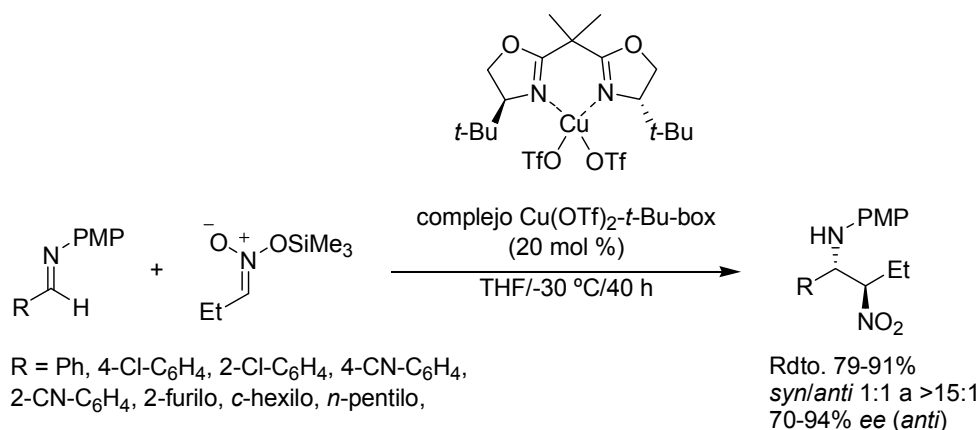
**Esquema 2.27. Reacción aza-Henry diastereo y enantioselectiva catalizada por la combinación del complejo  $\text{Cu}(\text{OTf})_2\text{-(R)-Ph-box}$  y quinina desarrollada por Jørgensen.**

Inspirándose en el trabajo realizado por Jørgensen, Anderson y colaboradores describieron una metodología más general para promover la reacción aza-Henry entre diferentes *N*-(*p*-metoxifenil)iminas aromáticas y alifáticas con nitropropanoato de sililo de forma enantioselectiva.<sup>212a</sup> Para ello, emplearon

<sup>211</sup> Knudsen, K. R.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 1362.

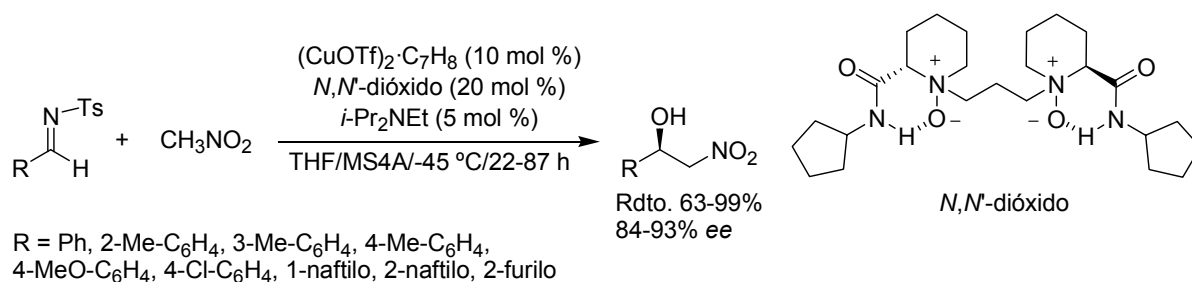
<sup>212</sup> (a) Anderson, J. C.; Howell, G. P.; Lawrence, R. M.; Wilson, C. S. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 5665. Anteriormente ya habían realizado la síntesis diastereoselectiva de 1,2-diaminas mediante una reacción aza-Henry. Véase: (b) Adams, H.; Anderson, J. C.; Peace, S.; Pennell, A. M. K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 9932. (c) Anderson, J. C.; Blake, A. J.; Howell, G. P.; Wilson, C. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 549.

tan sólo un 10 mol % del complejo  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -*(S)*-*t*-Bu-Box. Las  $\beta$ -nitroaminas resultantes (Esquema 2.28) se obtuvieron con un exceso enantiomérico del 70-94% *ee* y con un buen rendimiento químico (79-91%). Además, se pudieron transformar en sus correspondientes 1,2-diaminas mediante la reducción con diioduro de samario.



**Esquema 2.28.** Reacción aza-Henry diastereo y enantioselectiva catalizada por el complejo  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -*(S)*-*t*-Bu-Box desarrollada por Anderson.

Hasta el momento, el único complejo de cobre (I) utilizado para promover la reacción aza-Henry enantioselectiva es el preparado por Feng y colaboradores a partir de 1 equiv. de triflato de cobre (I) y 2 equiv. de un ligando quiral *N,N'*-dióxido que ya había sido empleado en la reacción Henry enantioselectiva.<sup>180</sup> De esta manera, pudieron catalizar la adición de nitrometano a *N*-tosil iminas (Esquema 2.29) obteniendo las correspondientes  $\beta$ -nitroaminas con buen rendimiento y elevada enantioselección.<sup>213</sup>

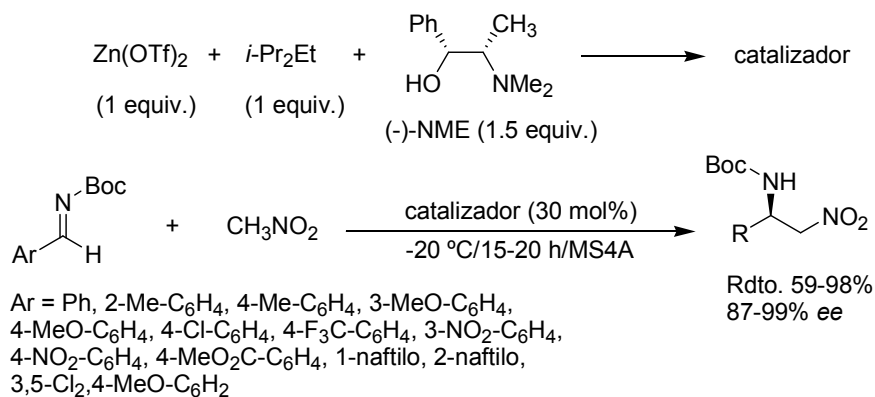


**Esquema 2.29.** Catálisis enantioselectiva de la reacción aza-Henry promovida por el complejo  $(\text{CuOTf})_2$ -*N,N'*-dióxido.

### 2.2.3. Complejos de zinc (II)

<sup>213</sup> Zhou, H.; Peng, D.; Qin, B.; Hou, Z.; Liu, X.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10302.

El grupo de investigación de Palomo aplicó a la reacción aza-Henry<sup>214</sup> el mismo sistema catalítico que usó para promover la reacción nitroaldólica enantioselectivamente.<sup>167</sup> Mediante la combinación de triflato de zinc (II), (-)-*N*-metilefedrina ((-)-NME) y etildiisopropilamina (DIPEA) en una proporción 1.5:1:1 catalizaron la reacción aza-Henry entre una gran variedad de *N*-*tert*-butoxicarbonil iminas aromáticas y nitrometano con un excelente rendimiento químico y enantioselección (Esquema 2.30). Nuevamente, se pusieron de manifiesto las ventajas del sistema catalítico utilizado consistentes en el relativo bajo coste del inductor quiral y su fácil reciclabilidad.

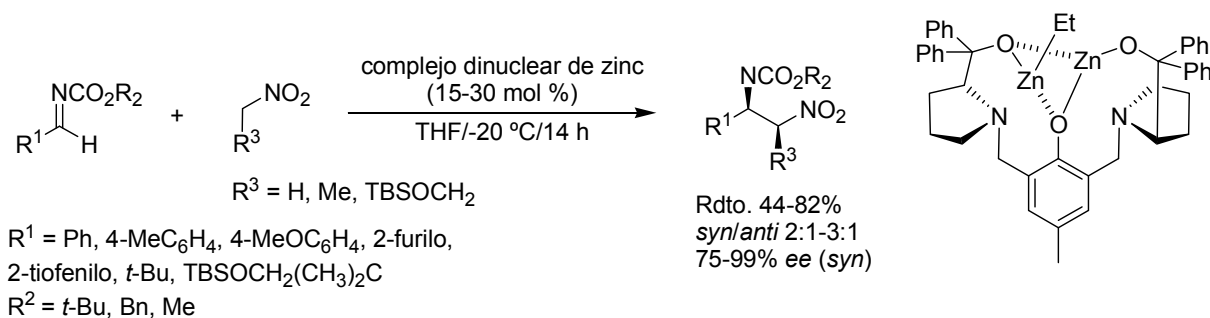


**Esquema 2.30. Reacción aza-Henry enantioselectiva entre nitrometano y *N*-*tert*-butoxicarbonil aril iminas desarrollada por Palomo.**

Recientemente, Trost y colaboradores utilizaron un complejo dinuclear de zinc, que ya se había mostrado eficaz en la reacción nitroaldólica,<sup>162</sup> para promover la reacción aza-Henry de forma enantioselectiva.<sup>215</sup> Debido a la naturaleza bifuncional del complejo dinuclear de zinc, con centros ácido de Lewis y base de Lewis en su estructura, se pudo, por una parte, activar el electrófilo y, por otra, generar el anión nitronato. Así, fueron capaces de desarrollar la reacción aza-Henry enantioselectiva sobre distintos tipos de iminas aromáticas (con diferentes grupos protectores como *N*-Boc, *N*-Moc y *N*-Cbz) obteniendo una enantioselectividad elevada, aunque se precisó un 30 mol % de catalizador. También pudieron emplear nitroalcanos más complejos, obteniendo los aductos con una enantioselección excelente, aunque con una diastereoselección mediocre (Esquema 2.31). Además, se llevó a cabo, por primera vez, la reacción aza-Henry sobre iminas  $\alpha,\beta$ -insaturadas en presencia de un 15 mol % del complejo dinuclear de zinc dando los correspondientes aductos con un elevado exceso enantiomérico.

<sup>214</sup> Palomo, C.; Oiarbide, M.; Halder, R.; Laso, A.; López, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 117.

<sup>215</sup> Trost, B. M.; Lupton, D. W. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2023.

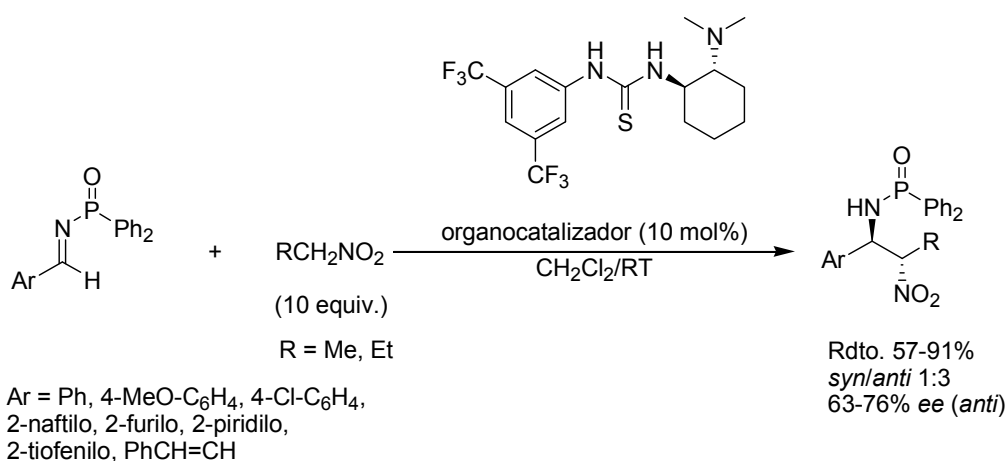


**Esquema 2.31.** Reacción aza-Henry diastéreo y enantioselectiva catalizada por el complejo dinuclear de zinc desarrollado por Trost.

### 2.2.4. Organocatálisis

Las analogías existentes entre la reacción Henry y aza-Henry permiten aplicar los mismos criterios vistos con anterioridad para el diseño de organocatalizadores eficaces para promover esta reacción.

La primera reacción aza-Henry enantioselectiva promovida por un organocatalizador fue llevada a cabo por el grupo de investigación de Takemoto.<sup>216</sup> Mediante un organocatalizador bifuncional con un resto tiourea y un grupo amino terciario en su estructura consideraron que se podría generar el anión nitronato a partir de la activación del nitroalcano a través de la formación de enlaces de hidrógeno con el resto tiourea y posterior desprotonación por acción de la amina terciaria. De esta forma, promovieron la reacción aza-Henry sobre *N*-fosfinoiliminas aromáticas y nitrometano (o nitroetano) obteniendo las correspondientes β-nitroaminas (Esquema 2.32) con buen rendimiento químico (57-91%) y con una diastéreo (relación *syn/anti* 1:3) y enantioselectividad moderada (63-76% ee).

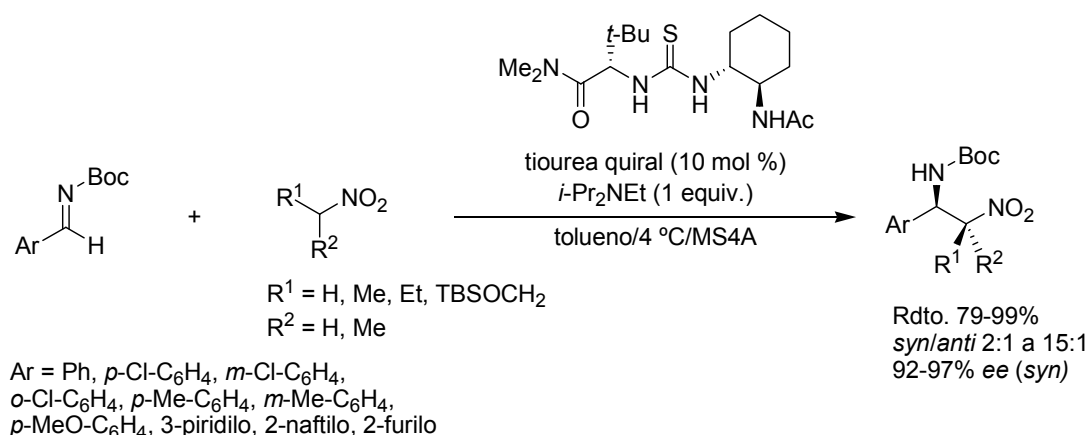


**Esquema 2.32.** Organocatalizador quiral bifuncional desarrollado por Takemoto para la reacción aza-Henry entre *N*-fosfinoiliminas y nitroalcanos.

<sup>216</sup> Okino, T.; Nakamura, S.; Furukawa, T.; Takemoto, Y. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 625.

Posteriormente, utilizaron el mismo organocatalizador para promover la reacción aza-Henry estereoselectiva sobre *N-tert*-butoxicarbonil iminas y diversos nitroalcanos con grupos arilo, alcohol, éter y éster.<sup>217</sup> Así, pudieron obtener las correspondientes  $\beta$ -nitroaminas *syn* con rendimiento químico alto (75-94%) y con excelente diastéreo (relación *syn/anti* hasta 93:7) y enantioselección (89-99% *ee*). Además, demostraron la utilidad sintética de estos aductos en la preparación de piperidinas quirales.

Un organocatalizador similar al desarrollado por Takemoto fue el propuesto por el grupo de trabajo de Jacobsen que identificó una familia de ureas y tioureas quirales que se mostraron muy efectivas en la catálisis enantioselectiva de varias reacciones con iminas.<sup>218</sup> A partir de la experiencia acumulada en la organocatálisis de las reacciones anteriores escogieron una tiourea quiral, de estructura relativamente simple, para catalizar la reacción aza-Henry de forma enantioselectiva.<sup>219</sup> Con este organocatalizador y una amina terciaria (etildiisopropilamina) como aditivo en cantidad estequiométrica promovieron la adición estereoselectiva de varios nitroalcanos a *N-tert*-butoxicarbonil iminas aromáticas. Tanto el rendimiento químico como la diastereo y enantioselección obtenidos fueron excelentes (Esquema 2.33).



**Esquema 2.33. Reacción aza-Henry diastereo y enantioselectiva catalizada por una tiourea quiral desarrollada por Jacobsen.**

Aunque no se llevaron a cabo estudios mecanísticos detallados los autores postularon que la tiourea quiral debía tener un modo de actuación similar al propuesto por Takemoto, es decir, la activación del nitroalcano debería producirse mediante la formación de enlaces de hidrógeno con el grupo tiourea o bien tendría lugar una doble activación simultánea de la imina y el nitroalcano.

Por otra parte, Johnston y colaboradores prepararon un organocatalizador quiral a partir de la reacción entre una bisamidina quiral y ácido trifluorometanosulfónico (TsOH) en una proporción 1:1. Con el triflato de bisamidinio resultante catalizaron la reacción aza-Henry entre diferentes *N-tert*-

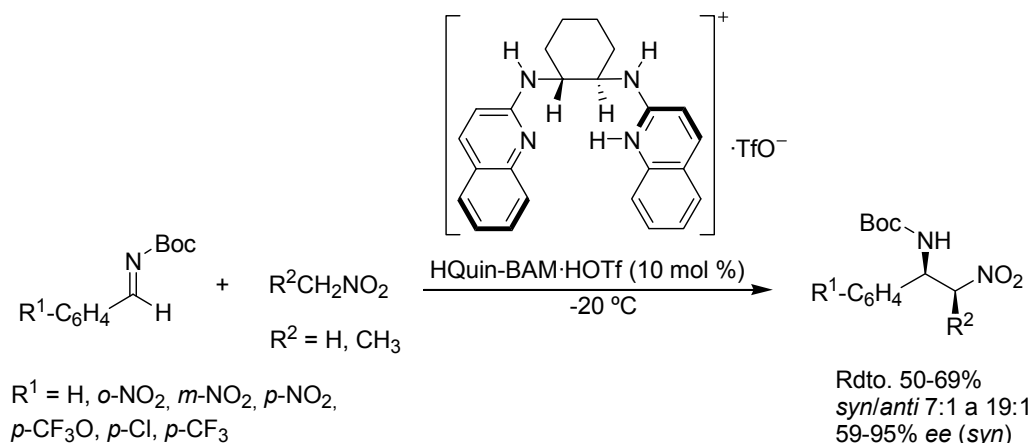
<sup>217</sup> Xu, X.; Furukawa, T.; Okino, T.; Miyabe, H.; Takemoto, Y. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 466.

<sup>218</sup> Para una revisión de la utilidad de las ureas y tioureas quirales en catálisis asimétrica, véase: Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Science* **2003**, *299*, 1691.

<sup>219</sup> Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 466.

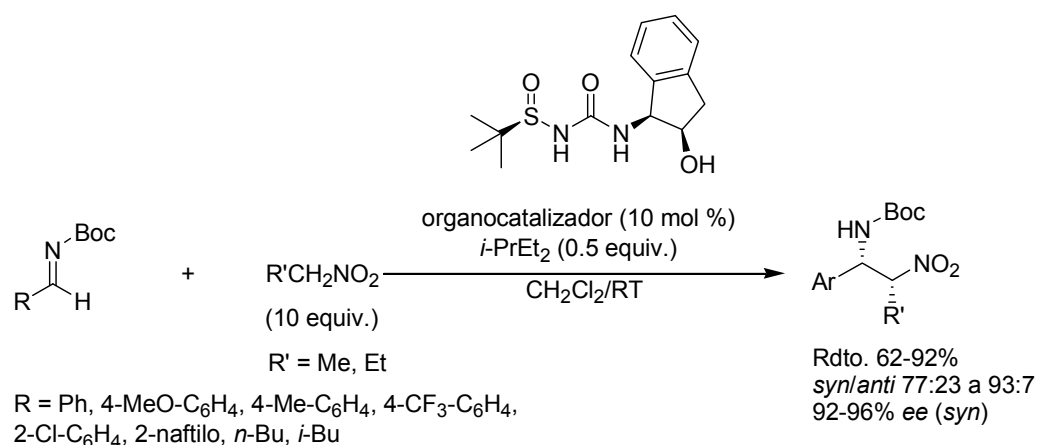


butoxicarbonil iminas aromáticas deficientes en electrones y nitroetano.<sup>220</sup> Los niveles de diastéreo y enantioselección fueron óptimos aunque el rendimiento químico fue moderado, alrededor del 60% en la mayoría de los casos (Esquema 2.34).



**Esquema 2.34. Reacción aza-Henry diastéreo y enantioselectiva catalizada por un triflato de bisamidinio quiral diseñado por Johnston.**

Muy recientemente, el grupo de investigación de Ellman ha preparado un nuevo organocatalizador con un grupo *N*-sulfinilo en su estructura que actúa, simultáneamente, como agente acidificante del resto urea y como elemento para el control de la quiralidad. La utilidad de este tipo de *N*-sulfinil ureas la pusieron de manifiesto en la catálisis de la reacción aza-Henry de *N*-tert-butoxicarbonil iminas y nitroalcanos en la que obtuvieron  $\beta$ -nitroaminas con una elevada estereoselectividad.<sup>221</sup> La principal novedad de esta metodología reside en la utilización de *N*-tert-butoxicarbonil iminas alifáticas como sustrato de la reacción aza-Henry (Esquema 2.35).

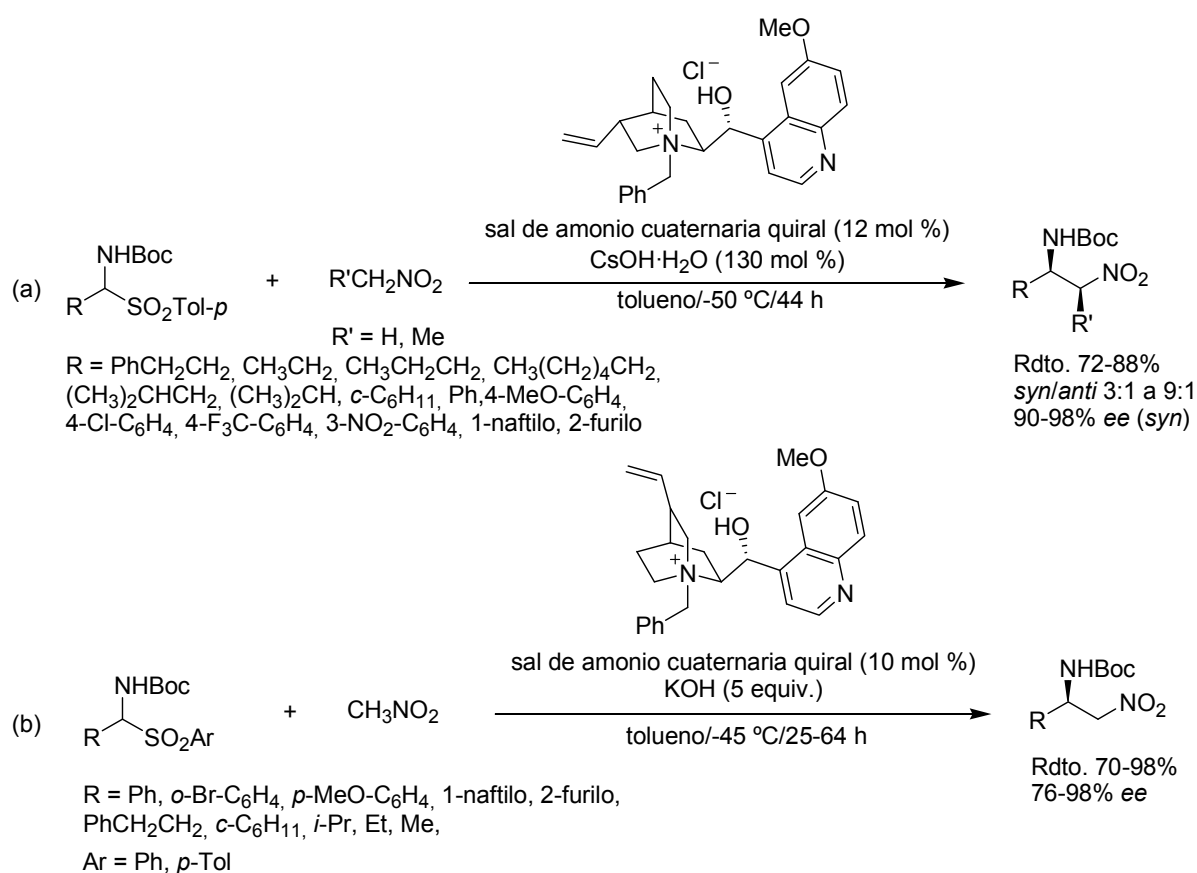


**Esquema 2.35. Reacción aza-Henry diastéreo y enantioselectiva catalizada por una *N*-sulfinil urea quiral diseñada por Ellman.**

<sup>220</sup> Nugent, B. M.; Poder, R. A.; Johnston, J. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 3418.

<sup>221</sup> Robak, M. T.; Trincado, M.; Ellman, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 15110.

Otra estrategia que se ha empleado para llevar a cabo versiones estereoselectivas de la reacción aza-Henry fue la propuesta, de manera casi simultánea pero independiente, por el grupo de investigación de Palomo<sup>222</sup> y de Bernardi.<sup>223</sup> En ambas metodologías se utilizaron, como precursores *in situ* de las iminas,  $\alpha$ -amido sulfonas posibilitando el uso de iminas derivadas de aldehídos enolizables. Como catalizador evaluaron diferentes sales de amonio quirales comerciales en combinación con una base inorgánica insoluble en cantidad estequiométrica en condiciones de transferencia de fase. Tras optimizar las condiciones de reacción, pudieron promover la reacción aza-Henry entre una amplia variedad de iminas generadas a partir de  $\alpha$ -amido sulfonas y nitrometano o nitroetano con un buen rendimiento químico y una excelente enantioselección (Esquema 2.36).



**Esquema 2.36. Adición catalítica asimétrica de nitroalcanos a *N*-Boc iminas generadas *in situ* a partir de  $\alpha$ -amido sulfonas catalizada por una sal de amonio cuaternaria quiral en condiciones de transferencia de fase. Metodología desarrollada por (a) Palomo y (b) por Bernardi.**

Como principal ventaja de estas metodologías frente a las anteriormente descritas cabe destacar la posibilidad de emplear iminas derivadas de aldehídos enolizables a partir de sus  $\alpha$ -amido sulfonas

<sup>222</sup> Palomo, C.; Oiarbide, M.; Laso, A.; López, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 17622.

<sup>223</sup> Fini, F.; Sgarzani, V.; Pettersen, D.; Herrera, R. P.; Bernardi, L.; Ricci, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7975.

precursoras aumentando el potencial sintético de la reacción aza-Henry. Además, las sales de amonio cuaternarias utilizadas son comerciales facilitando el escalado posterior de las reacciones.

Los autores postulan que el organocatalizador actúa de manera bifuncional como activador del grupo nitro por formación de enlaces de hidrógeno entre el grupo hidroxilo y el oxígeno del grupo nitro y/o entre el grupo hidroxilo y el nitrógeno de la imina, activando el electrófilo.

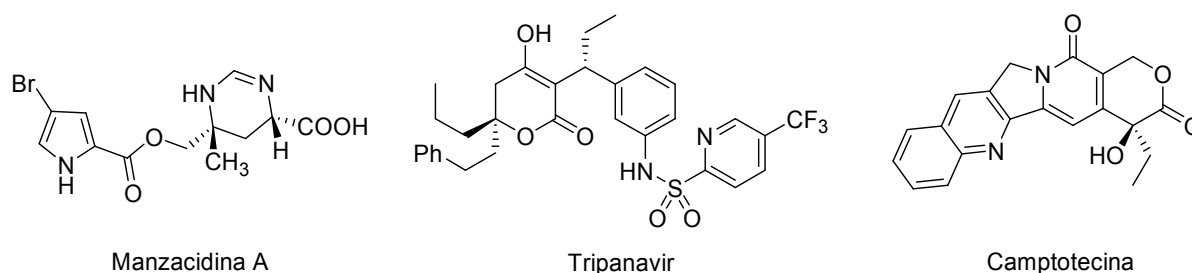
**CAPÍTULO 3.**  
**SÍNTESIS ENANTIOSELECTIVA DE CARBONOS CUATERNARIOS  $\alpha$ -**  
**TRIFLUOROMETIL SUSTITUIDOS**

### 3. INTRODUCCIÓN

La química de los compuestos organofluorados constituye una de las áreas de investigación más importantes debido a la variedad de aplicaciones existentes para este tipo de compuestos.<sup>224</sup> En efecto, están siendo utilizados en áreas tecnológicas tan diversas como fluoropolímeros, ciencia de materiales o en la industria farmacéutica y agroquímica.<sup>225</sup>

De entre la gran diversidad de compuestos organofluorados existentes, las moléculas trifluorometil sustituidas constituyen un particular grupo de compuestos con propiedades fisicoquímicas específicas<sup>226</sup> tales como polaridad, estabilidad térmica y metabólica o elevada lipofilia. Estas peculiares características pueden modificar sustancialmente su actividad biológica por lo que las convierte en moléculas muy útiles para la industria farmacéutica y agroquímica.

Por otra parte, uno de los objetivos más perseguidos en síntesis orgánica consiste en la síntesis enantioselectiva de carbonos cuaternarios<sup>227</sup> debido a que existen bastantes ejemplos de compuestos biológicamente activos, incluyendo drogas de origen natural o artificial, que presentan uno o más centros cuaternarios en su estructura (Figura 3.1).



**Figura 3.1. Algunos ejemplos de moléculas de origen natural o artificial que contienen un centro cuaternario en su estructura.**

Sin embargo, las metodologías para el acceso a carbonos cuaternarios a través de catálisis enantioselectiva directa tan sólo han sido exploradas recientemente, por lo que precisan de un mayor

<sup>224</sup> (a) Filler, R.; Kobayashi, Y.; Yagupolskii, Y. L. *Organofluorine Compounds in Medicinal Chemistry and Biological Applications*; Elsevier: Amsterdam, Netherlands, 1993. (b) Banks, R. E.; Smart, B. E.; Tatlow, J. C. *Organofluorine Chemistry: Principles and Commercial Applications*; Plenum Press: New York, 1994. (c) *Biomedical Frontiers of Fluorine Chemistry*; Ojima, I.; McCarthy, J. R.; Welch, J. T., Eds.; American Chemical Society: Washington, DC, 1996. (d) *Enantiocontrolled Synthesis of Fluoro-Organic Compounds*; Soloshonok, V. A., Ed.; Wiley: Chichester, England, 1999.

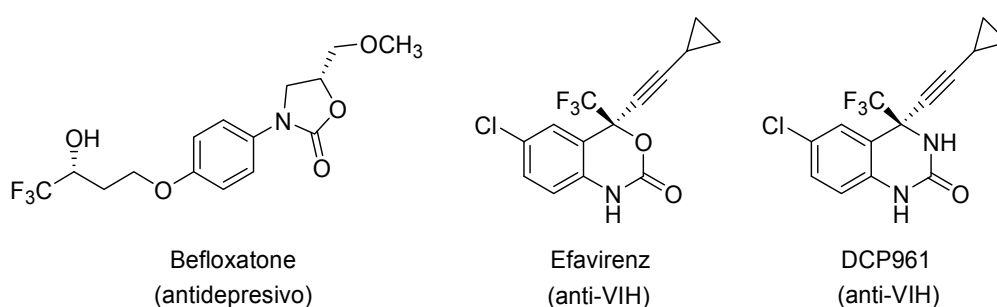
<sup>225</sup> (a) Dolbier Jr, W. R. *J. Fluorine Chem.* **2005**, *126*, 157. (b) Schofield, H. *J. Fluorine Chem.* **1999**, *100*, 7.

<sup>226</sup> (a) Smart, B. E. *J. Fluorine Chem.* **2001**, *109*, 3. (b) Schlosser, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1496.

<sup>227</sup> Para una revisión de las metodologías existentes, véase: (a) Corey, E. J.; Guzmán-Pérez, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 388. (b) Christoffers, J.; Mann, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 4591. (c) Riant, O.; Hannedouche, J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 873. (d) Shibasaki, M.; Kanai, M. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 2027. (e) *Quaternary Stereocenters: Challenges and Solutions for Organic Synthesis*; Christoffers, J.; Baro, A., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, 2006.

desarrollo.<sup>228</sup> Ello es debido a que el acceso a centros cuaternarios mediante la adición asimétrica de nucleófilos (generalmente compuestos organometálicos) a cetonas e iminas es difícil debido al pobre carácter electrófilo del grupo carbonilo en estos compuestos, a la escasa capacidad de coordinación de cetonas a centros ácidos de Lewis de compuestos organometálicos y a la dificultad para discriminar las dos caras proquirales del grupo carbonilo como consecuencia de la gran similitud de los grupos sustituyentes en comparación con los aldehídos.

Recientemente, la aparición de drogas como Befloxtatona<sup>229</sup> (un agente antidepresivo) y Efavirenz<sup>230</sup> o análogos<sup>231</sup> (agentes anti-VIH), en donde el resto trifluorometilo está localizado en un carbono cuaternario asimétrico (Figura 3.2), ha incrementado notablemente el interés por desarrollar metodologías sintéticas efectivas para acceder a este tipo de compuestos quirales.<sup>232</sup>



**Figura 3.2. Ejemplos de drogas que contienen un carbono asimétrico  $\alpha$ -trifluorometil sustituido.**

En particular, la síntesis de  $\alpha$ -trifluorometil alcoholes terciarios quirales es relevante debido a que estos compuestos tienen unas propiedades únicas pudiendo influir determinantemente en la actividad biológica de ciertos compuestos.<sup>233</sup> Además, son bloques de construcción útiles tal y como se

<sup>228</sup> Excepto para la reacción de hidrocianación, la síntesis catalítica asimétrica directa de carbonos cuaternarios está restringida al uso de compuestos  $\alpha$ -ceto (o imino) carbonílicos. Tal es el caso de los ejemplos de reacciones nitroaldólicas enantioselectivas vistas en el Capítulo 2 de la Introducción. Por lo que respecta a otras reacciones enantioselectivas, véase: Reacción de condensación aldólica: (f) Zhuang, W.; Saaby, S.; Jørgensen, K. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 4476. (g) Tokuda, O.; Kano, T.; Gao, W.-G.; Ikemoto, T.; Maruoka, K. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5103. (h) Tang, Z.; Cun, L.-F.; Cui, X.; Mi, A.-Q.; Jiang, Y.-Z.; Gong, L.-Z. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1263. (i) Samanta, S.; Zhao, C.-G.; *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 7442. Reacción de alquilación: (j) Jiang, B.; Chen, Z.; Tang, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3451.

<sup>229</sup> (a) Rabasseda, X.; Sorbera, L. A.; Castañer, J. *Drugs Fut.* **1999**, *24*, 1057. (b) Wouters, J.; Moreau, F.; Evrard G.; Koenig, J.-J.; Jegham, S.; George, P.; Durant, F. *Bioorg. Med. Chem.* **1999**, *7*, 1683.

<sup>230</sup> Pierce, M. E.; Parsons Jr, R. L.; Radesca, L. A.; Lo, Y. S.; Silverman, S.; Moore, J. R.; Islam, Q.; Choudhury, A.; Fortunak, J. M. D.; Nguyen, D.; Luo, C.; Morgan, S. J.; Davis, W. P.; Confalone, P. M.; Chen, C.-Y.; Tillyer, R. D.; Frey, L.; Tan, L.; Xu, F.; Zhao, D.; Thompson, A. S.; Corley, E. G. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8536.

<sup>231</sup> Corbett, J. W.; Ko, S. S.; Rodgers, J. D.; Gearhart, L. A.; Magnus, N. A.; Bachelier, L. T.; Diamond, S.; Jeffrey, S.; Klabe, R. M.; Cordova, B. C.; Garber, S.; Logue, K.; Trainor, G. L.; Anderson, P. S.; Erickson-Viitanen, S. K. *J. Med. Chem.* **2000**, *43*, 2019.

<sup>232</sup> Para una revisión de distintas metodologías para la preparación de moléculas  $\alpha$ -trifluorometil sustituidas, véase: (a) Mikami, K.; Itoh, Y.; Yamanaka, M. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 1. (b) Ma, J.-A.; Cahard, D. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6119.

<sup>233</sup> Véase, por ejemplo: Barker, M.; Clackers, M.; Demaine, D. A.; Humphreys, D.; Johnston, M. J.; Jones, H. T.; Pacquet, F.; Pritchard, J. M.; Salter, M.; Shanahan, S. E.; Skone, P. A.; Vinader, V. M.; Uings, I.; McLay, I. M.; Macdonald, S. J. F. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4507

demuestra en la síntesis total de Efavirenz en donde el precursor clave de la síntesis es un  $\alpha$ -trifluorometil alcohol terciario quiral.<sup>230</sup> Por consiguiente, es obvio que lograr la puesta a punto de metodologías eficaces para preparar este tipo de aductos en forma enantioméricamente pura es fundamental.

### 3.1. Metodologías basadas en catálisis enantioselectiva

Hasta la fecha, existen dos tipos de aproximaciones para la construcción de carbonos cuaternarios quirales  $\alpha$ -trifluorometil sustituidos mediante catálisis asimétrica a través de la formación de enlaces carbono-carbono.<sup>234</sup> La primera de ellas se ha venido a denominar metodología “directa”<sup>235</sup> y consiste en la introducción del grupo trifluorometilo en compuestos proquirales a través de una reacción de trifluorometilación.<sup>236</sup> La segunda, considerada como una metodología “indirecta”, implica la adición asimétrica nucleófila a compuestos trifluorometilcarbonílicos proquirales.

#### 3.1.1. Reacciones de trifluorometilación enantioselectivas

Normalmente, en esta reacción el agente trifluorometilante utilizado actúa como nucleófilo debido a la complicada adaptación de la reacción de trifluorometilación radicalaria (en donde el radical  $CF_3\cdot$  actúa como electrófilo) a versiones enantioselectivas y a la escasa variedad de agentes electrófilos trifluorometilantes disponibles para la reacción de trifluorometilación electrófila.<sup>237</sup> De hecho, no existe ningún precedente de reacciones de trifluorometilación radicalaria o electrófila enantioselectivas mientras que las dificultades para llevar a cabo reacciones de trifluorometilación enantioselectiva siguiendo una estrategia nucleófila hace que tan sólo existan unos pocos ejemplos descritos en la bibliografía. En todos ellos, existe una falta de generalidad en el método propuesto siendo la reacción fuertemente dependiente del tipo de sustrato de partida.

El primer ejemplo, fue descrito por Kobayashi en 1994 y está basado en el trabajo pionero de Olah y colaboradores que llevaron a cabo la reacción de trifluorometilación de compuestos carbonílicos mediante (trifluorometil)trimetil silano ( $TMS-CF_3$ ), conocido como reactivo de Ruppert-Prakash, y fluoruro de tetrabutilamonio (TBAF) como catalizador.<sup>238</sup> La versión enantioselectiva desarrollada por Kobayashi en el que utilizó como catalizador un fluoruro de amonio quiral derivado de la familia de

<sup>234</sup> Una metodología alternativa consiste en la reacción de dihidroxilación de alquenos trifluorometil sustituidos. Véase, por ejemplo: Herrmann, W. A.; Eder, S. J. Scherer, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1992**, *31*, 1345

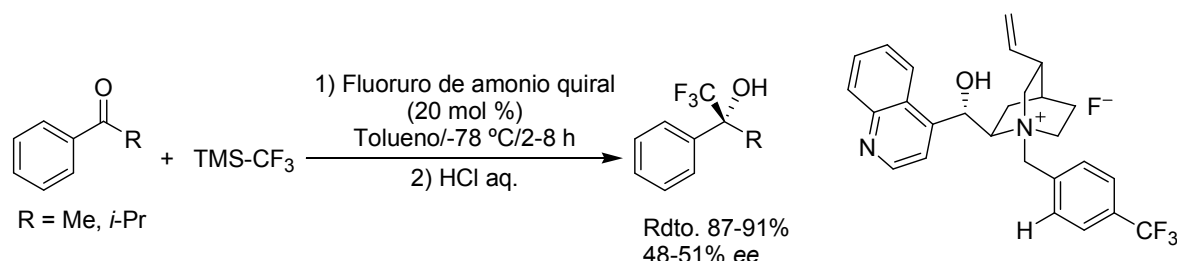
<sup>235</sup> La palabra “directa” hace referencia a la construcción de un enlace C- $CF_3$  y no tiene nada que ver con la preactivación, o no, del nucleófilo en una etapa previa.

<sup>236</sup> Billard, T.; Langlois, B. R. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 891. (b) Ma, J.-A; Cahard, D. *J. Fluorine Chem.* **2007**, *128*, 975.

<sup>237</sup> El reciente trabajo de Togni en la reacción de trifluorometilación electrófila ha abierto la posibilidad de desarrollar versiones enantioselectivas de esta reacción. Véase: Eisenberg, P.; Gischig, S.; Togni, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579.

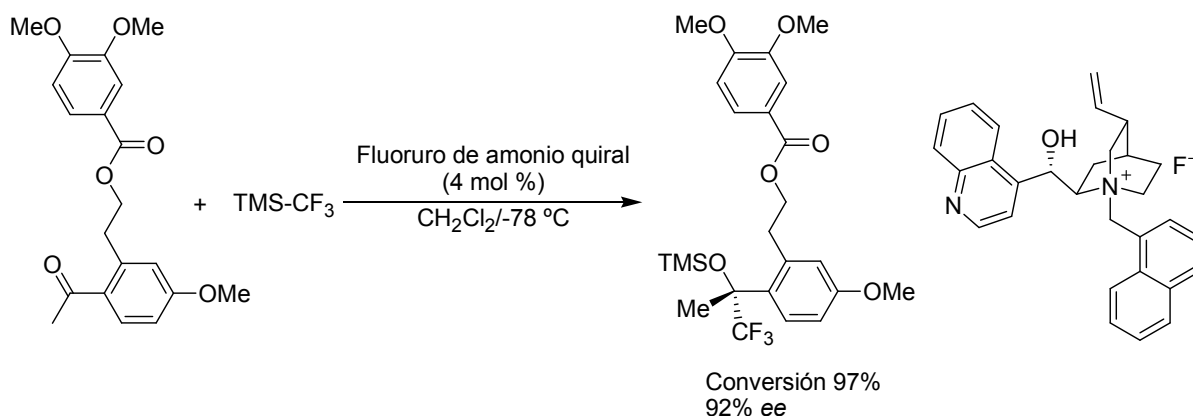
<sup>238</sup> Prakash, G. K. S.; Krishnamurti, R.; Olah, G. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 393.

alcaloides chinchona presentó bastantes restricciones<sup>239</sup> (Esquema 3.1). Por una parte, los niveles de enantioselectión conseguidos fueron mediocres (alrededor del 50% *ee*). Por otra, los únicos compuestos carbonílicos susceptibles de ser usados fueron los aromáticos, posiblemente debido a la necesaria interacción  $\pi$ - $\pi$  que debe establecerse entre el sustrato y el catalizador.



**Esquema 3.1. Reacción de trifluorometilación enantioselectiva catalizada por un fluoruro de amonio quiral.**

Posteriormente, un grupo de investigación de Pfizer, fundamentado en la metodología propuesta por Kobayashi, incrementó la enantioselectividad del proceso preparando un nuevo fluoruro de amonio quiral.<sup>240</sup> Así, pudo promover enantioselectivamente la reacción de trifluorometilación sobre una cetona de especial interés obteniendo un centro cuaternario  $\alpha$ -trifluorometil sustituido con un exceso enantiomérico del 92% *ee* (Esquema 3.2). Desafortunadamente, el catalizador no permitió obtener un buen nivel de enantioselectión cuando utilizaron otras cetonas, lo cual sugiere que la estructura del catalizador debería optimizarse para cada sustrato en particular.



**Esquema 3.2. Reacción de trifluorometilación enantioselectiva promovida por un fluoruro de amonio quiral optimizado.**

### 3.1.2. Reacciones de adición nucleófila enantioselectivas

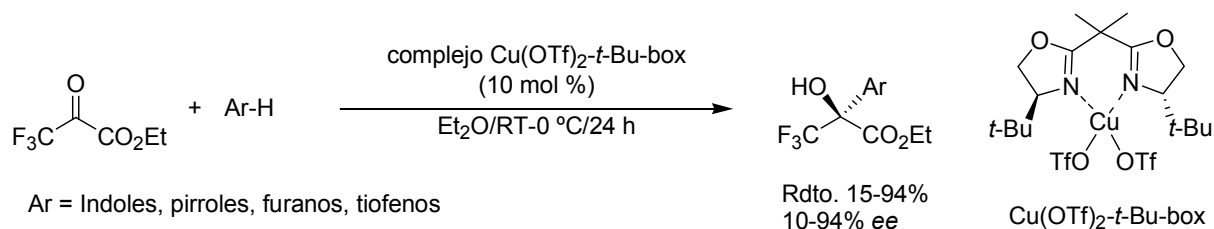
<sup>239</sup> Iseki, K.; Nagai, T.; Kobayashi, Y. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 3137.

<sup>240</sup> Caron, S.; Do, N. M.; Larivée, A. *Synthesis* **2003**, 1693.



Ante las dificultades existentes para promover reacciones de trifluorometilación enantioselectivas se ha utilizado, con mayor éxito, la denominada metodología “indirecta” que consiste en llevar a cabo reacciones estereocontroladas sobre grupos trifluorometilcarbonilos proquirales tales como  $\alpha$ -trifluorometil cetonas, iminas o derivados. Esta estrategia sintética resulta mucho más flexible debido a que se dispone de diferentes reacciones de formación de enlaces carbono-carbono útiles para acceder a  $\alpha$ -trifluorometil alcoholes terciarios.<sup>241</sup> Salvo contadas excepciones, todas estas reacciones enantioselectivas han aparecido en los últimos cinco años, lo cual indica el evidente interés en desarrollar metodologías eficaces para preparar este tipo de compuestos.

Por norma general, los reactivos trifluorometilcarbonílicos proquirales más utilizados son los alquil trifluoropiruvatos debido a su elevada reactividad lo que los convierte en uno de los bloques de construcción más versátiles para la síntesis de compuestos  $\alpha$ -trifluorometil sustituidos. Existen varios ejemplos de adiciones nucleófilas enantioselectivas a alquil trifluoropiruvatos. El pionero en este campo fue Jørgensen que mediante el complejo ácido de Lewis quiral  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -*t*-Bu-box promovió la reacción Friedel-Crafts enantioselectiva entre trifluoropiruvato y una amplia variedad de compuestos aromáticos con sustituyentes electrodonantes o compuestos heteroaromáticos tales como indoles, pirroles, furanos y tiofenos para dar lugar a  $\alpha$ -hidroxi- $\alpha$ -trifluorometil ésteres ópticamente activos.<sup>242</sup> Los rendimientos químicos y los niveles de enantioselección fueron, a excepción de algún ejemplo concreto, de moderados a excelentes en todos los casos (Esquema 3.3).



**Esquema 3.3. Reacción Friedel-Crafts enantioselectiva de compuestos aromáticos y heteroaromáticos catalizada por el complejo  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -*t*-Bu-box desarrollado por Jørgensen.**

Posteriormente, se han realizado distintos trabajos, inspirados en el de Jørgensen, utilizando complejos metálicos de cobre (II). Es el caso del grupo de investigación de Wang y Chen que utilizaron otro complejo ácido de Lewis quiral de cobre (II) para promover la reacción Friedel-Crafts enantioselectiva de éteres aromáticos<sup>243</sup> y de Wilson y colaboradores que sustituyeron el ligando quiral bis(oxazolina) por una 2,2'-bipiridina quiral para la formación de un complejo ácido de Lewis quiral

<sup>241</sup> No obstante, el primer ejemplo descrito en la bibliografía para la preparación de  $\alpha$ -trifluorometil alcoholes terciarios es debido a Sharpless que, mediante la reacción de dihidroxilación asimétrica con tetraóxido de osmio, obtuvo el diol precursor del ácido de Mosher en forma enantioméricamente pura. Véase: Bennani, Y. L.; Vanhessche, K. P. M.; Sharpless, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1473.

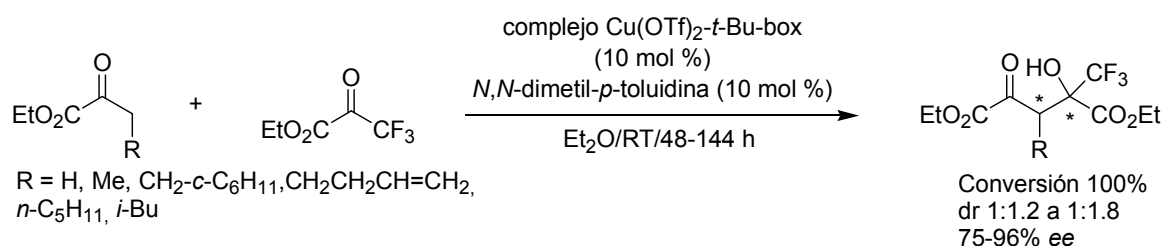
<sup>242</sup> Zhaung, W.; Gathergood, N.; Hazell, R. G.; Jørgensen, K. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 1009.

<sup>243</sup> Zhao, J.-L.; Liu, L.; Sui, Y.; Liu, Y.-L.; Wang, D.; Chen, Y.-J. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 6127.

derivado de triflato de cobre (II) activo en la alquilación Friedel-Crafts enantioselectiva de indoles.<sup>244</sup> Por otra parte, Prakash ha llevado a cabo la primera reacción de hidroxialquilación Friedel-Crafts de indoles organocatalítica asimétrica mediante derivados de alcaloides de chinchona.<sup>245</sup> Los productos de la reacción se obtuvieron con excelente rendimiento químico y enantioselectión. La principal ventaja de la metodología propuesta, frente a las anteriores que utilizan complejos metálicos, es que el catalizador es barato y comercialmente asequible.

Alternativamente, el grupo de investigación de Mikami ha desarrollado reacciones énicas enantioselectivas sobre trifluoropiruvato utilizando complejos dicatiónicos de paladio (II).<sup>246</sup>

También se han llevado a cabo reacciones de condensación aldólica enantioselectivas sobre trifluoropiruvato. Es el caso del grupo de investigación de Jørgensen que aplicó el mismo sistema catalítico utilizado en la reacción nitroaldólica enantioselectiva entre nitrometano y  $\alpha$ -cetoésteres para promover la condensación aldólica enantioselectiva de alquil piruvatos y trifluoropiruvato.<sup>247</sup> Mediante la combinación del complejo quiral  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -*t*-Bu-box y una amina como cocatalizador accedió a los correspondientes aductos con un excelente nivel de enantioselectión aunque con una diastereoselectividad mediocre (Esquema 3.4).



**Esquema 3.4. Reacción aldólica catalítica enantioselectiva de varios 2-cetoésteres con trifluoropiruvato catalizada por el complejo  $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ -*t*-Bu-box desarrollado por Jørgensen.**

Muy recientemente, Shibata y Toru han desarrollado una reacción aldólica organocatalítica enantioselectiva directa entre oxindoles y trifluoropiruvato<sup>248</sup> catalizada por derivados de alcaloides de chinchona (Esquema 3.5). Los autores encontraron que el grupo trifluorometilo en el piruvato juega un importante rol en la reacción debido a que al intentar promover la reacción aldólica empleando piruvato de etilo como sustrato el rendimiento químico y la enantioselectividad descendieron bruscamente. Mediante la aplicación de esta metodología pudieron obtener, con facilidad, una amplia variedad de oxindoles trifluorometilados con dos centros estereogénicos en su estructura con excelentes

<sup>244</sup> Lyle, M. P. A.; Draper, N. D.; Wilson, P. D. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 901.

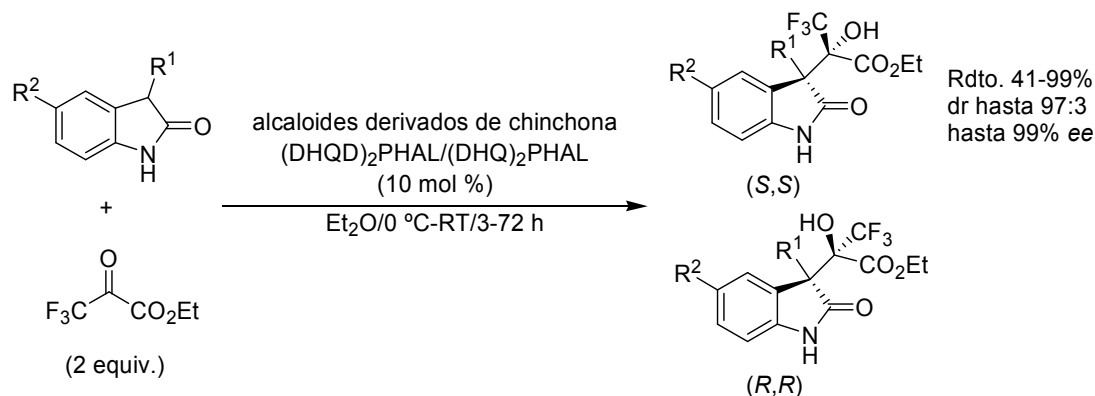
<sup>245</sup> Török, B.; Abid, M.; London, G.; Esquibel, J.; Török, M.; Mhadgut, S. C.; Yan, P.; Prakash, G. K. S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 3086.

<sup>246</sup> (a) Mikami, K.; Aikawa, K.; Kainuma, S.; Kawakami, Y.; Saito, T.; Sayo, N.; Kumobayashi, H. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3885. (b) Aikawa, K.; Kainuma, S.; Hatano, M.; Mikami, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 183. (c) Mikami, K.; Kakuno, H.; Aikawa, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7257.

<sup>247</sup> Gathergood, N.; Juhl, K.; Poulsen, T. B.; Thordrup, K.; Jørgensen, K. A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 1077.

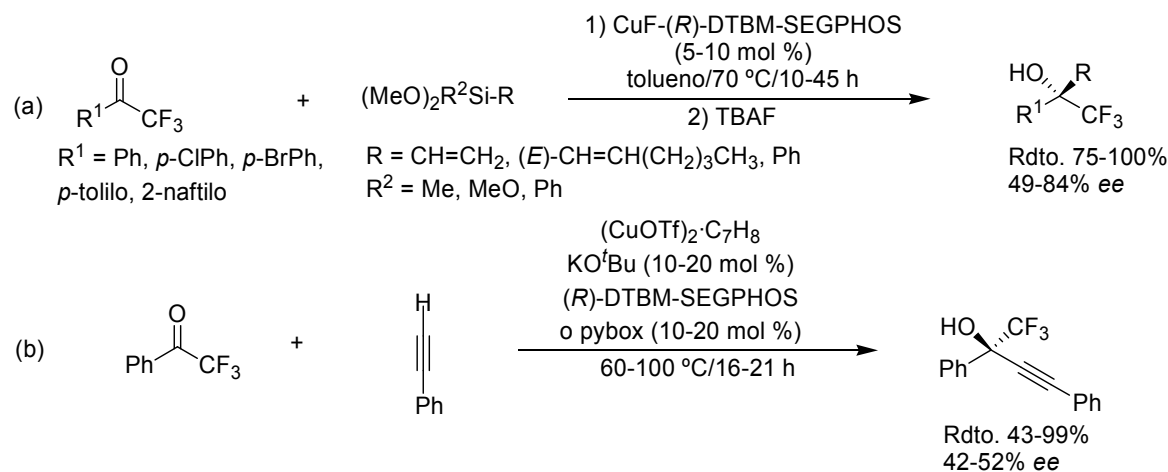
<sup>248</sup> Ogawa, S.; Shibata, N.; Inagaki, J.; Nakamura, S.; Toru, T.; Shiro, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 8666.

enantioselectividades (hasta un 99% *ee*) y elevadas diastereoselectividades (relación diastereomérica hasta 97:3). Ambos enantiómeros de los productos pudieron obtenerse mediante la elección adecuada del derivado de alcaloides de chinchona.



**Esquema 3.5. Condensación aldólica directa de oxindoles y trifluoropiruvato catalizada por derivados de alcaloides de chinchona.**

En menor medida, las  $\alpha$ -trifluorometil cetonas también han sido utilizadas como reactivos trifluorometilcarbonílicos proquirales en diversas reacciones catalíticas enantioselectivas aparecidas recientemente. En concreto, el grupo de investigación de Shibasaki ha desarrollado la alquenilación<sup>249</sup> y la alquínilación<sup>250</sup> enantioselectiva de trifluorometil cetonas mediante la utilización de diversos complejos de cobre (I).



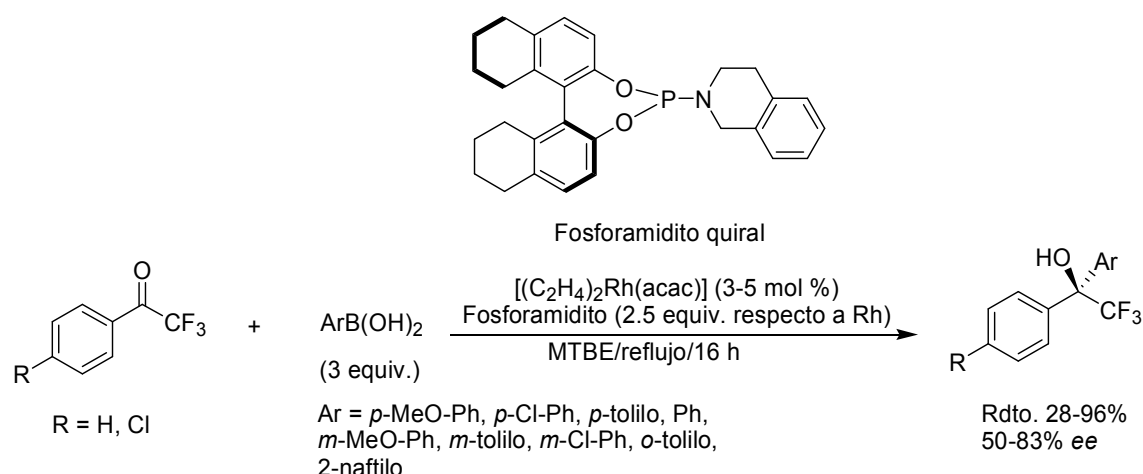
**Esquema 3.6. Reacciones catalíticas enantioselectivas de (a) alquenilación y de (b) alquínilación desarrolladas por Shibasaki.**

<sup>249</sup> Motoki, R.; Tomita, D.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 8083.

<sup>250</sup> Motoki, R.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2997.

En el primer caso, se utilizó un complejo quiral de cobre (I) preparado a partir de fluoruro de cobre (I) y la bifosfina quiral DTBM-SEGPHOS. En el segundo caso, se llevó a cabo un estudio preliminar de la reacción de alquilación en el que se empleó una combinación de triflato de cobre (I), *tert*-butóxido potásico y la bifosfina quiral DTBM-SEGPHOS o el ligando quiral pybox como sistema catalítico (Esquema 3.6). En ambos casos, se accedió a  $\alpha$ -trifluorometil alcoholes terciarios con buenos rendimientos químicos y excesos enantioméricos moderados.

El grupo de investigación de Feringa ha propuesto una metodología alternativa que consiste en la adición enantioselectiva de ácidos aril borónicos a 2,2,2-trifluoroacetofenonas catalizada por un complejo quiral de rodio con ligandos fosforamidito<sup>251</sup> (Esquema 3.7). Los aductos resultantes se obtienen con buenos rendimientos químicos (hasta un 96%) y excesos enantioméricos (hasta un 83% *ee*).

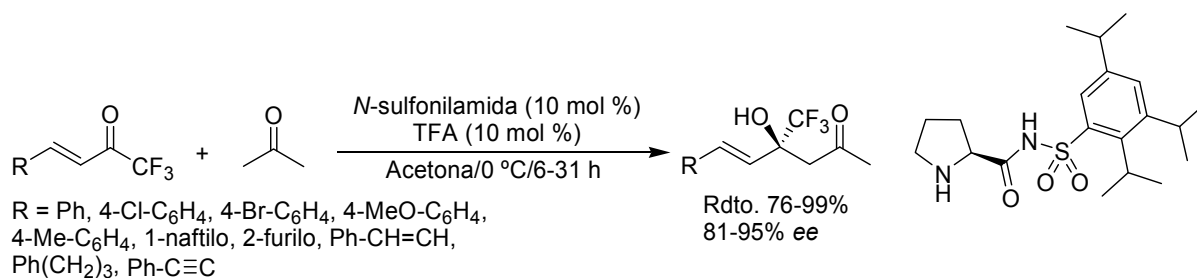


**Esquema 3.7. Adición catalítica enantioselectiva de ácidos aril borónicos a trifluorometil cetonas catalizada por un complejo quiral de rodio.**

Posteriormente, el grupo de trabajo de Liu ha promovido la reacción aldólica entre metil cetonas y trifluorometil cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas bajo condiciones de reacción suaves utilizando como organocatalizador la combinación de una *N*-sulfonamida derivada de prolina y ácido trifluoroacético (Esquema 3.8). Los correspondientes  $\alpha$ -trifluorometil alcoholes terciarios insaturados se obtienen con elevado rendimiento químico y un excelente nivel de enantioselectión.<sup>252</sup>

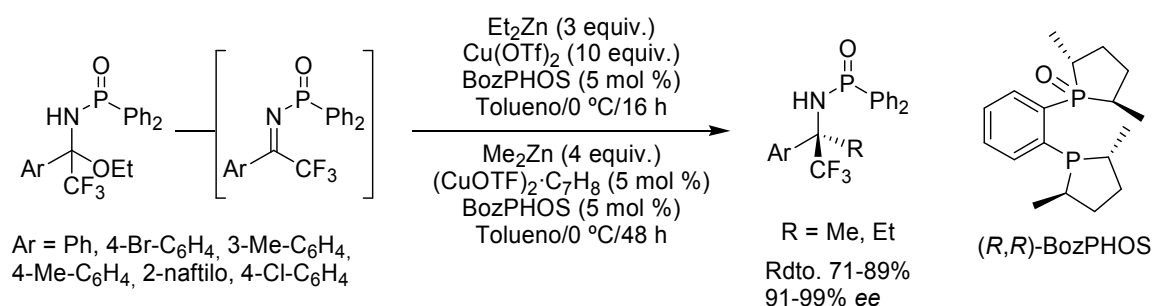
<sup>251</sup> Martina, S. L. X.; Jagt, R. B. C.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L.; Minnaard, A. J. *Chem. Commun.* **2006**, 4093.

<sup>252</sup> Wang, X.-J.; Zhao, Y.; Liu, J.-T. *Org. Lett.* **2007**, 9, 1343.



**Esquema 3.8. Condensación aldólica enantioselectiva de trifluorometil cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas y acetona catalizada por una *N*-sulfonamida derivada de prolina preparada por Liu.**

Aunque existen algunos métodos para la síntesis enantioselectiva de aminas terciarias quirales que contienen un grupo trifluorometilo en su estructura, la mayoría están basados en el uso de auxiliares quirales.<sup>253</sup> Si bien existen un buen número de ejemplos de adición asimétrica de reactivos diorganocínicos a iminas,<sup>254</sup> las  $\alpha$ -trifluorometil iminas no han sido utilizadas como reactivos trifluorometilcarbonílicos proquirales en reacciones catalíticas enantioselectivas hasta la aparición del trabajo del grupo de investigación de Charette en el que llevaron a cabo la primera reacción de alquilación asimétrica de  $\alpha$ -trifluorometil-*N*-fosfinoil iminas generadas *in situ* a partir de sus correspondientes hemiaminales con dialquil zinc.<sup>255</sup> Como catalizador emplearon un complejo quiral de cobre (I) o cobre (II) y el ligando BozPHOS (Esquema 3.9). Los correspondientes aductos fueron obtenidos con un elevado rendimiento químico (71-89%) y excelente enantiocontrol (91-99% *ee*). Mediante la desprotección del grupo *N*-fosfinoil pudieron acceder a  $\alpha$ -trifluorometil aminas terciarias quirales.



**Esquema 3.9. Adición nucleófila enantioselectiva a diferentes hemiaminales desarrollada por Charette.**

<sup>253</sup> Véase, por ejemplo: Bravo, P.; Capella, S.; Meille, S. V.; Viani, F.; Zanda, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 2009.

<sup>254</sup> Véase, por ejemplo: Fujihara, H.; Nagai, K.; Tomioka, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12055.

<sup>255</sup> Lauzon, C.; Charette, A. B. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 2743.

## **II. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO**

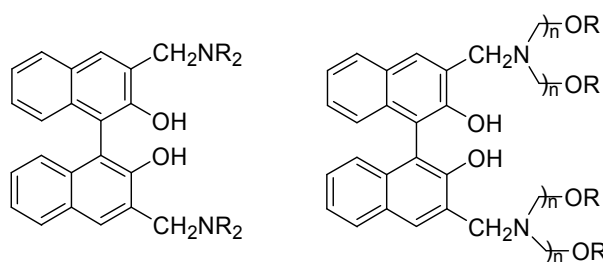
## II. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

El objetivo global de nuestro grupo de trabajo, en el que se enmarca la presente tesis doctoral, pretende el diseño y preparación de catalizadores quirales útiles para la realización de síntesis enantioselectivas en disolventes convencionales y, en último término, en agua. Su aspiración económico-social es contribuir a la sustitución paulatina de procesos de síntesis utilizados por la industria farmacéutica, o de química fina, por otros compatibles con el mantenimiento de una calidad medioambiental óptima.

En el plano estrictamente científico, el objetivo genérico que persigue es el acceso a complejos quirales derivados de sales de lantánidos (III) poseedores de, al menos, un centro ácido de Lewis (LA) y un centro base de Lewis (LB) o base de Brönsted (BB) capaces, por tanto, de actuar como centro de coordinación de un nucleófilo y un electrófilo adecuadamente elegidos para su intervención en reacciones orgánicas de formación de enlaces carbono-carbono de forma enantioselectiva en medios orgánicos y/o acuosos.

Para ello, tomando como punto de partida los trabajos pioneros de Kobayashi en los procesos catalíticos promovidos por sales de lantánidos (III) en agua, los complejos heterobimetálicos de Shibasaki, capaces de actuar como catalizadores, excepcionalmente eficaces, en una serie amplísima de reacciones orgánicas y la experiencia de nuestro grupo de investigación en la preparación de ligandos quirales derivados de binaftol (2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno) con sustitución en 3 y 3' que hemos denominado, genéricamente, binaftolaminas, se propuso el siguiente plan de trabajo:

1. Síntesis de distintas binaftolaminas (Figura 1) y estudio de su capacidad coordinante para con diferentes sales de lantánidos (III) para preparar, así, una serie catalizadores racémicos y enantioméricamente puros de estequiometría 3:1.



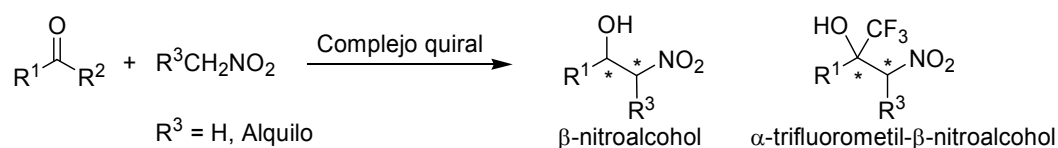
**Figura 1. Preparación de binaftolaminas.**

2. Caracterización estructural de las especies obtenidas mediante las técnicas de espectroscopia NMR, espectrometría de masas y, en último término, difracción de rayos X.

3. Determinación de su estabilidad (hidrolizabilidad) y capacidad de operación en medios orgánicos convencionales y/o medios acuosos.

4. Estudio de la capacidad catalítica enantioselectiva de los complejos obtenidos en reacciones de formación de enlaces carbono-carbono y, en particular, en la reacción de condensación nitroaldólica (reacción de Henry) y análogas (reacción aza-Henry) (Esquema 1).

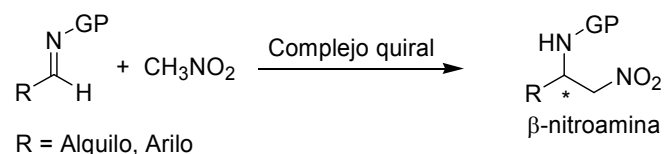
Reacción Henry:



R<sup>1</sup> = Alquilo, Arilo

R<sup>2</sup> = H, Alquilo, CF<sub>3</sub>

Reacción aza-Henry:



**Esquema 1. Estudio de la capacidad catalítica de los complejos quirales en la reacción de condensación nitroaldólica y análogas.**



### **III. RESULTADOS**

**CAPÍTULO 1.**  
**SÍNTESIS DE BINAFTOLAMINAS ENANTIOMÉRICAMENTE PURAS**

## 1. INTRODUCCIÓN

Fruto del interés en los procesos de catálisis asimétrica, en los últimos 15 años, se han sintetizado un gran número de ligandos quirales nuevos para su uso en reacciones catalizadas por metales de transición, intentando extender su aplicabilidad al rango más amplio posible de procesos de formación de enlaces carbono-carbono y carbono-heteroátomo. Hasta el presente, salvo notables excepciones, los ligandos quirales más efectivos son de naturaleza bidentada, pues estos determinan, en general, la formación de precatalizadores y/o catalizadores organometálicos más rígidos en los que, en principio, es más favorable el proceso de inducción asimétrica desde el ligando quiral al nuevo centro estereogénico generado en la reacción.

Analizando retrospectivamente el progreso alcanzado en esta área, aparecen de forma reiterada dos conceptos sencillos que han demostrado ser de gran utilidad en el diseño de nuevos ligandos quirales. El primero de ellos se refiere a la aparente supremacía de los ligandos con simetría  $C_2$ ,<sup>256</sup> que permite reducir a la mitad el número de posibles estados de transición diastereoméricos (si en el estado de transición se mantiene la simetría  $C_2$ ).<sup>257</sup>

La práctica totalidad de los ligandos con simetría  $C_2$  (Figura 1.1) presentan coordinación O/O como, por ejemplo, los tartratos utilizados en la reacción de epoxidación de Sharpless<sup>258</sup> o el BINOL, coordinación N/N como las Bis(oxazolinas) desarrolladas por el grupo de Evans,<sup>259</sup> coordinación N/N/O/O, especialmente los derivados de salen introducidos por los grupos de Jacobsen y Katsuki,<sup>260</sup> o coordinación P/P como, por ejemplo, el Chiraphos,<sup>261</sup> los ligandos derivados de ciclohexil-1,2-diamina (DPPBA) desarrollados por el grupo de Trost,<sup>262</sup> el BINAP de Noyori<sup>263</sup> y el MeO-BIPHEP.<sup>264</sup> En todos estos ligandos el origen de la quiralidad está en la presencia de centros estereogénicos (quiralidad central) o de ejes estereogénicos (quiralidad axial).

---

<sup>256</sup> Sin embargo, esto no es garantía de que otro ligando con menor simetría pueda ser mejor. En efecto, Feringa ha probado que ciertas fosfinamidas con simetría  $C_1$  son mejores que otros ligandos con simetría  $C_2$  en determinadas reacciones de catálisis enantioselectiva. Véase: Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346.

<sup>257</sup> Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581.

<sup>258</sup> (a) *Comprehensive Organic Synthesis*; Johnson, R. A.; Sharpless, K. B., Eds.; Pergamon Press: Oxford, England, 1991; Vol. 7. (b) *Oxidations*; Ley, S. V. Ed.; Pergamon Press: Oxford, England, 1991; Cap. 3.2.

<sup>259</sup> (a) Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325. (b) Rechari, D.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3467.

<sup>260</sup> (a) Canali, L.; Sherrinton, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 85. (b) Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421.

<sup>261</sup> Fryzuk, M. D.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6262.

<sup>262</sup> Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345.

<sup>263</sup> (a) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97. (b) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 40.

<sup>264</sup> Schmid, R.; Broker, E. A.; Cereghetti, M.; Cramer, Y.; Foricich, J.; Lalonde, M.; Muller, R. K.; Scalone, M.; Schoettel, G.; Zutter, U. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 131.

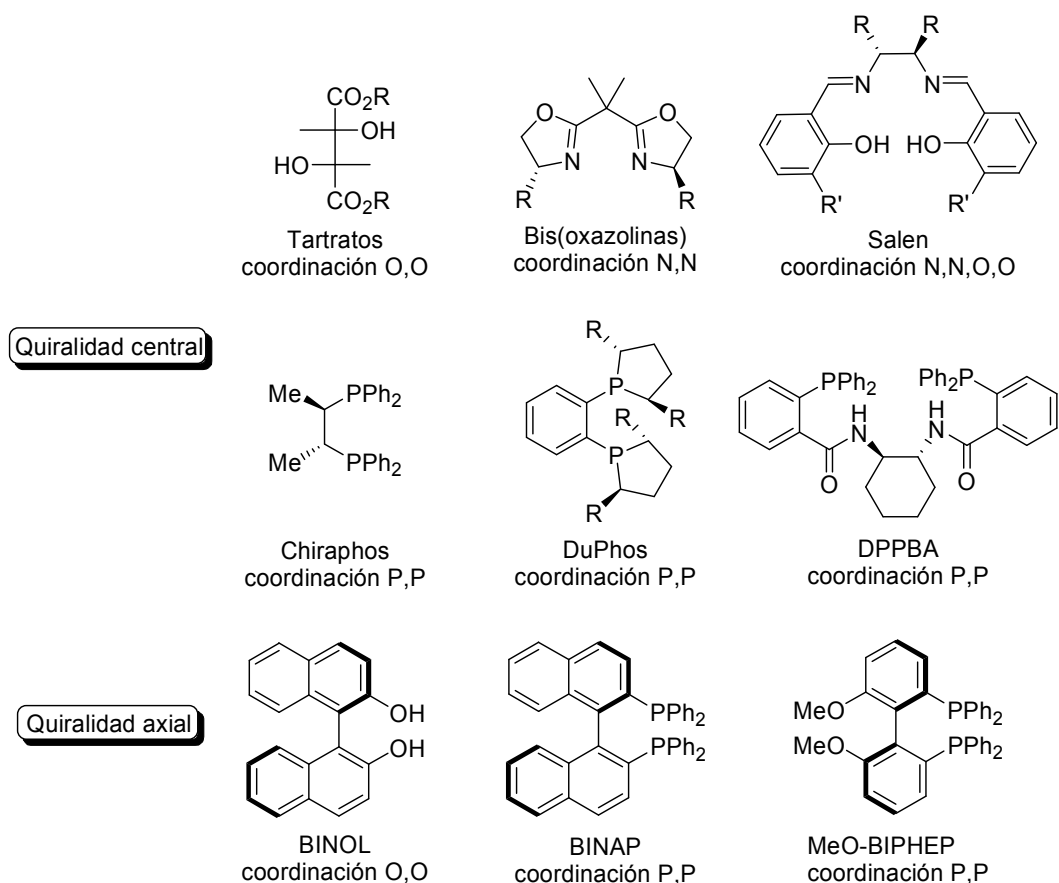


Figura 1.1. Ejemplos representativos de ligandos con simetría  $C_2$ .

El segundo concepto, ampliamente utilizado en el desarrollo de ligandos quirales, se refiere a la utilización de especies bidentadas, carentes de simetría  $C_2$ , capaces de una coordinación mixta heteroátomo-metal-heteroátomo de tal manera que se introduzca una fuerte diferenciación en los efectos electrónicos de los ligandos unidos al metal (Figura 1.2).

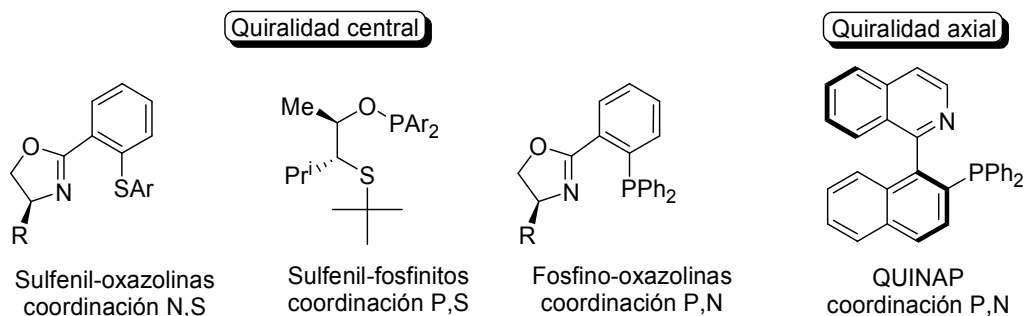


Figura 1.2. Ejemplos representativos de ligandos quirales con coordinación mixta.

Dentro de este apartado los casos más frecuentes corresponden a ligandos nitrogenados<sup>265</sup> con coordinación N/O como es el caso de aminoalcoholes quirales y derivados, coordinación N/S, P/S y, especialmente, coordinación P/N como, por ejemplo, las fosfino-oxazolin<sup>266</sup> o el QUINAP,<sup>267</sup> este último, con quiralidad axial.

De entre todas estas familias de ligandos quirales, el 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno (BINOL o binaftol) ha suscitado un gran interés. Aunque el BINOL fue sintetizado, por primera vez, en 1926,<sup>268</sup> su potencial como ligando quiral en reacciones catalizadas por metales de transición no fue reconocido hasta los trabajos pioneros de Noyori que, en 1979, lo utilizó en la reducción de cetonas aromáticas y aldehídos.<sup>269</sup> No obstante, es preciso reconocer que no siempre se han alcanzado resultados satisfactorios utilizando BINOL *per se*, de tal manera que la obtención de binaftoles modificados<sup>270</sup> se ha convertido en una área de creciente interés debido a la versatilidad con que su esqueleto puede ser funcionalizado influenciando las propiedades del centro metálico. Además, la introducción de sustituyentes en el BINOL no tan sólo provoca cambios en el entorno estérico del metal central, sino que las propiedades de los átomos de oxígeno pueden verse también afectadas.

### 1.1. Síntesis de binaftolaminas enantioméricamente puras

El plan de trabajo de nuestro grupo de investigación pretende el diseño y posterior acceso a derivados de binaftol capaces de ser empleados como ligandos quirales en la formación de complejos derivados de sales de lantánidos (III). En el diseño inicial de esta serie de nuevos auxiliares quirales, tuvo una importancia determinante el hecho de que los primeros catalizadores quirales descritos por Kobayashi y colaboradores preparados a partir de triflato de lantánidos (III) estuviesen constituidos, al menos formalmente, por binaftol y una amina externa.<sup>82</sup> A su vez, los trabajos posteriores realizados por Katsuki en la preparación de catalizadores quirales a partir de binaftolaminas y triflato de escandio (III) apoyaban la potencialidad de este tipo de ligandos como agentes complejantes de lantánidos.<sup>102</sup>

En concreto, nuestro grupo de trabajo inició sus investigaciones en esta área planificando la síntesis de derivados de binaftol con sustitución en 3 y 3' por grupos amino con capacidad coordinante adicional que favoreciese la formación de complejos con metales lantánidos, ya fuera por formación de enlace de hidrógeno con los hidrógenos fenólicos, acentuando así la capacidad coordinante del oxígeno fenólico, o bien, por coordinación directa con el metal ocupando de esta forma más posiciones de coordinación en el metal lantánido y, por lo tanto, favoreciendo la formación del complejo (Figura 1.3).

<sup>265</sup> Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159.

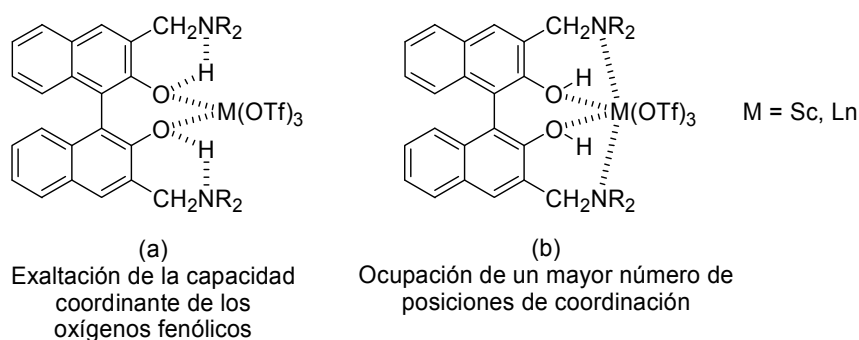
<sup>266</sup> Para una revisión acerca de la utilidad de ligandos fosfino-oxazolina en catálisis asimétrica, véase: Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336.

<sup>267</sup> Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Hulmes, D. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 743.

<sup>268</sup> Pummerer, R.; Prell, E.; Rieche, A. *Chem. Ber.* **1926**, *59*, 2159.

<sup>269</sup> Noyori, R.; Tomino, I.; Tanimoto, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 3129.

<sup>270</sup> Para una revisión de las aplicaciones de binaftoles modificados en catálisis asimétrica, véase: Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155.



**Figura 1.3. Posible papel de los grupos amino en la formación de los complejos de los derivados de binaftol con los triflatos de escandio y de lantánidos (III).**

Para preparar las binaftolaminas deseadas utilizamos el procedimiento descrito por J. González en su tesis doctoral,<sup>103</sup> que consiste en hacer uso del acoplamiento oxidante de 2-hidroxi-naftaleno promovido por complejos de cobre (II)-amina,<sup>271</sup> el cual se considera un método excelente para la preparación de estructuras derivadas del binaftol. Como los acoplamientos realizados no son enantioselectivos, tuvimos que llevar a cabo la resolución de la mezcla racémica una vez realizado el acoplamiento.<sup>272</sup>

La metodología seguida para la obtención de los derivados de binaftol es sencilla y no presentó ninguna complicación de tipo sintético (Esquema 1.1). El naftol que se empleó como producto de partida es el ácido 3-hidroxi-2-naftoico, el cual se convirtió en el metil éster **1** haciendo uso de una reacción de esterificación en metanol mediante catálisis ácida. Operativamente, es más fácil realizar el acoplamiento oxidante con este compuesto que con el ácido 3-hidroxi-2-naftoico y, además, el rendimiento obtenido es mayor.<sup>273</sup>

La reacción de acoplamiento oxidante<sup>271d</sup> del metil éster **1** promovida por el complejo cloruro de cobre (II)/*tert*-butilamina, conduce al binaftol **2** con un rendimiento del 94%.<sup>274</sup> Este compuesto se hidrolizó en medio básico obteniendo el diácido **3** con un rendimiento cuantitativo, sobre el cual realizamos la resolución de la mezcla racémica, empleando el procedimiento de formación de sales

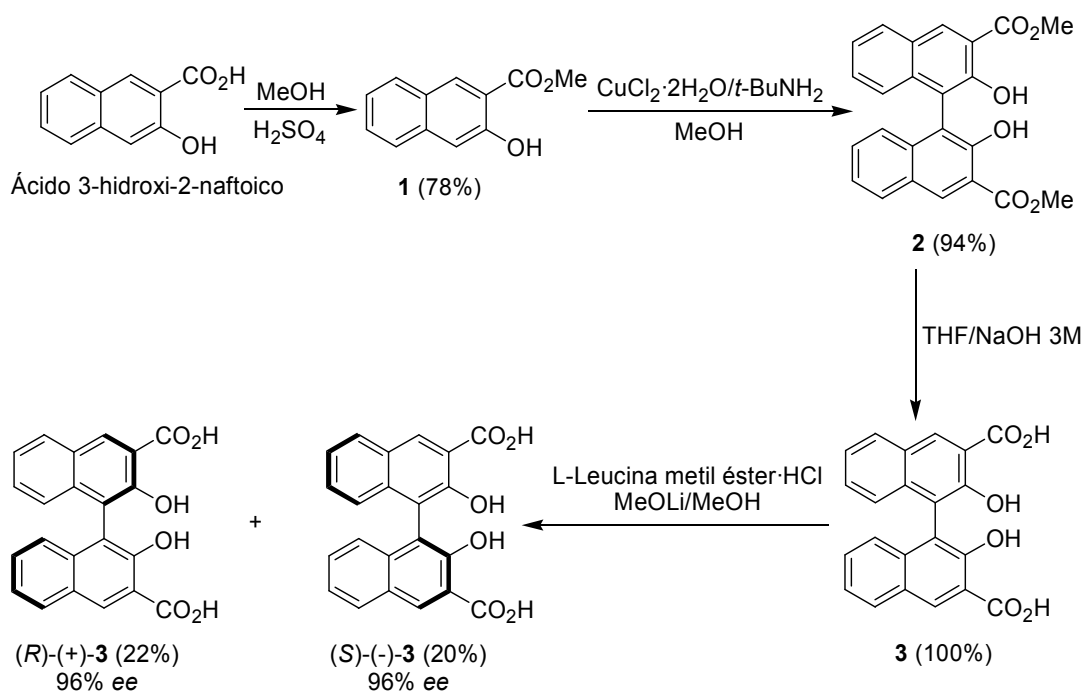
<sup>271</sup> (a) Feringa, B.; Wynberg, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4447. (b) Feringa, B.; Wynberg, H. *Bioorg. Chem.* **1978**, 7, 397. (c) Yamamoto, K.; Fukushima, H.; Nakazaki, M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1984**, 1490. (d) Brussee, J.; Groenendijk, J. L. G.; Koppele, J. M.; Jansen, A. C. A. *Tetrahedron* **1985**, 41, 3313. (e) Hovorkova, M.; Günterova, J.; Závada, J. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 413. (f) Smrcina, M.; Lorenc, M.; Hanus, V.; Kocovsky, P. *Synlett* **1991**, 231. (g) Hovorkova, M.; Scigel, R.; Günterova, J.; Tichy, M.; Závada, J. *Tetrahedron* **1992**, 48, 9503.

<sup>272</sup> Algunos ejemplos de acoplamientos enantioselectivos se encuentran en: (a) Smrcina, M.; Lorenc, M.; Hanus, V.; Sedmera, P.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 1917. (b) Smrcina, M.; Polakova, J.; Vyskocil, S.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **1993**, 58, 4534.

<sup>273</sup> Según describió Cram, el acoplamiento oxidante con el ácido 3-hidroxi-2-naftoico transcurre con un rendimiento del 41%.

<sup>274</sup> Hay que destacar que esta reacción se escala fácilmente, por lo que se puede llevar a cabo con cantidades de producto de partida del orden de 100-200 g.

diastereoméricas descrito por Cram<sup>275</sup> en 1978. Se utiliza el clorhidrato del metil éster de L-leucina para formar una mezcla de sales diastereoméricas con el diácido **3**. Tras varias recrystalizaciones pudimos obtener los dos enantiómeros del diácido **3**, con un rendimiento químico del 22% para el enantiómero (*R*) y del 20% para el enantiómero (*S*) obteniendo, en ambos casos, un exceso enantiomérico del 96%. La configuración absoluta de cada uno de los enantiómeros del diácido **3** indicada en el Esquema 1.1 fue descrita por Well y Kuhn en 1944.<sup>276</sup>



**Esquema 1.1. Obtención de los dos enantiómeros del ácido 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno-3,3'-dicarboxílico **3**.**

Una vez realizada la resolución de la mezcla racémica, se trata de llevar a cabo las transformaciones químicas necesarias para obtener los correspondientes amino derivados enantioméricamente puros (Esquema 1.2).<sup>277</sup> Así, a partir del diácido **3**, obtuvimos las correspondientes diamidas **4a-f** por formación del cloruro de ácido y reacción posterior con la amina secundaria anhidra adecuada, con un rendimiento químico que oscila entre el 53-72%. El cloruro de ácido se preparó mediante cloruro de tionilo en una mezcla diclorometano/tetrahidrofurano, ambos anhidros, sin necesidad de proteger los grupos hidroxilo.<sup>278</sup> Una vez sintetizadas las diamidas **4a-f**, la reducción de las mismas mediante la utilización de una disolución comercial 1M de hidruro de aluminio y litio en

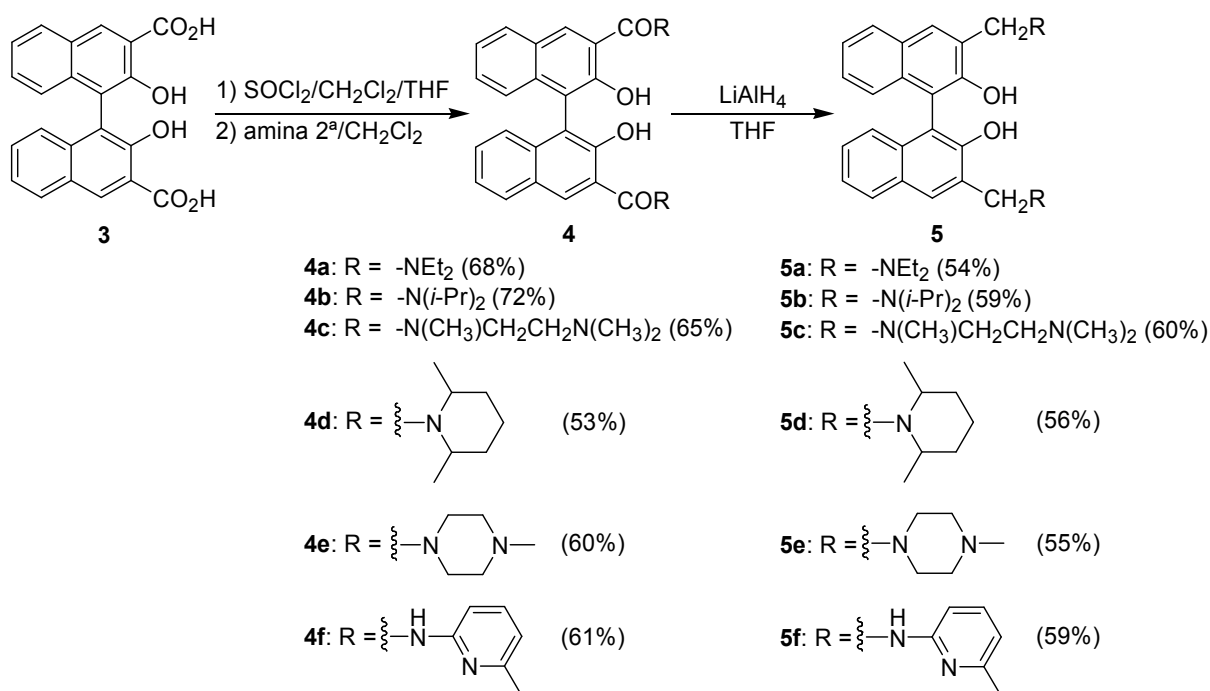
<sup>275</sup> Cram, D. J.; Helgeson, R. C.; Peacock, S. C.; Kaplan, L. J.; Domeier, L. A.; Moreau, P.; Koga, K.; Mayer, J. M.; Chao, Y.; Siegel, M. G.; Hoffman, D. H.; Sogah, G. D. Y. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1930.

<sup>276</sup> Well, K.; Kuhn, W. *Helv. Chim. Acta* **1944**, *27*, 1648.

<sup>277</sup> La configuración absoluta de cada uno de los derivados que se describen a continuación proviene de la de los diácidos (*R*)-**3** y (*S*)-**3**.

<sup>278</sup> Murphy, R. A.; Kung, H. F.; Kung, M.-P.; Billings, J. *J. Med. Chem.* **1990**, *33*, 171.

tetrahidrofurano anhidro condujo a la obtención de las diaminas **5a-f** deseadas con un rendimiento químico del 54-60%.



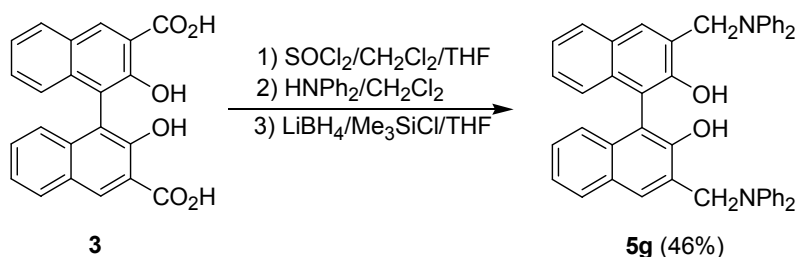
Esquema 1.2. Procedimiento utilizado en la síntesis de las binaftolaminas **5a-f**.

Los rendimientos globales en la obtención de cada una de las binaftolaminas racémicas **5a-f** a partir del ácido 3-hidroxi-2-naftoico oscilan entre el 22-31%, mientras que los rendimientos químicos para cada una de las binaftolaminas enantioméricamente puras a partir de los respectivos enantiómeros del diácido **3** oscilan entre el 30-43%.

Mediante esta metodología sintética, hemos podido obtener las binaftolaminas enantioméricamente puras (*R*) o (*S*)-**5a** (denominada Binolam), **5b**, **5c**, **5d**, así como los correspondientes derivados racémicos **5a-f**, dependiendo de la naturaleza del diácido **3** de partida. Para sintetizar la binaftolamina **5g** tuvimos que modificar ligeramente la metodología utilizada (Esquema 1.3), ya que al realizar la reducción de la diamida **4g** con hidruro de aluminio y litio se producía la ruptura de la misma, dando lugar a la propia difenilamina y a especies reducidas del correspondiente aldehído. Por ello, tal y como describió J. González en su tesis doctoral,<sup>103</sup> tuvimos que realizar la reducción de la amida con borohidruro de litio/clorotrimetilsilano<sup>279</sup> en tetrahidrofurano. De esta forma obtuvimos la binaftolamina **5g** con un rendimiento global del 46%.

<sup>279</sup> Giannis, A.; Sandhoff, K. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1989**, 28, 218. Los autores postulan que se forma un complejo BH<sub>3</sub>·THF, el cual actúa como agente reductor asistido por el clorotrimetilsilano en exceso.





Esquema 1.3. Procedimiento utilizado en la síntesis de la binaftolamina **5g**.

Razonablemente, las transformaciones operadas sobre los enantiómeros puros (*R*)-**3** y (*S*)-**3** no deberían producir variación alguna en la pureza enantiomérica de los productos finales **5a-g**. En efecto, comprobamos por análisis de HPLC que la pureza enantiomérica del diácido (*S*)-**3** se mantenía inalterada en la binaftolamina (*S*)-**5a**.<sup>280</sup> Por consiguiente, asumimos que la pureza enantiomérica del resto de binaftolaminas **5b-g** tampoco se ve alterada.

Con esta reducida biblioteca de binaftolaminas (Figura 1.4) disponíamos de una cierta variedad de ligandos para estudiar su capacidad coordinante para con distintas sales de lantánidos (III). Las binaftolaminas **5a** y **5b**, de estructura relativamente simple, deberían ser útiles para estudiar las reacciones de complejación por espectroscopia NMR, debido a la diastereotopicidad de sus restos alquilo. Las binaftolaminas **5c**, **5e-f** podrían ser capaces de actuar como ligandos polidentados aumentando su capacidad de coordinación. Por otro lado, en el caso de la binaftolamina **5g**, nos permitiría disponer de un ligando más voluminoso y con menor carácter básico en sus átomos de nitrógeno que los anteriores.

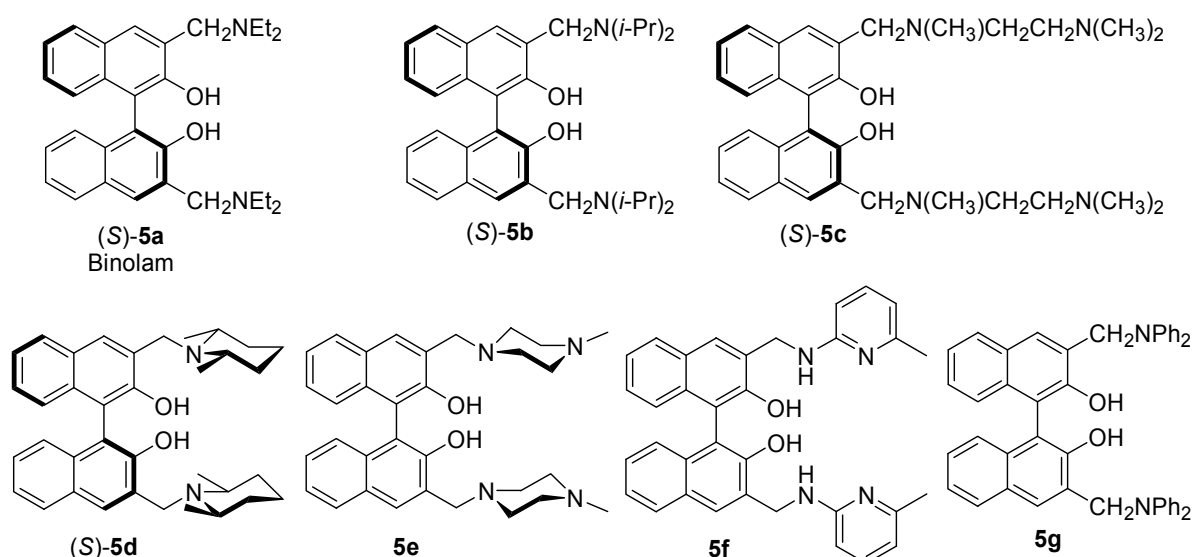


Figura 1.4. Binaftolaminas **5a-g** racémicas y enantioméricamente puras sintetizadas.

<sup>280</sup> La pureza enantiomérica de (*S*)-**5a** (> 96% *ee*) se determinó por análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiralpak AD* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol 9:1, flujo de 1 mL/min y detección UV a  $\lambda = 254$  nm.

Las propiedades espectroscópicas de las binaftolaminas **5a-g** preparadas son, simplemente, las esperadas. Posiblemente, desde el punto de vista estructural, la información más relevante proviene del análisis de sus espectros  $^1\text{H}$  NMR. Por ejemplo, en el espectro  $^1\text{H}$  NMR de la binaftolamina **5a** en  $\text{CD}_3\text{CN}$  (Figura 1.5) se observa la diastereotopía que presentan tanto los hidrógenos bencílicos ( $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$ ) como los hidrógenos de los grupos etilo ( $\text{N-CH}_2\text{-}$ ). Otro dato relevante es el desplazamiento químico que presentan los hidrógenos fenólicos, situados a 11.9 ppm en forma de señal ancha, indicativo de formación de enlace de hidrógeno con los grupos dietilamino. Esta interacción es la causante de que la rotación a través del enlace  $\text{CH}_2\text{-N}$  sea restringida y, por lo tanto, de que la diastereotopía de los hidrógenos bencílicos se vea acentuada. Lógicamente, los espectros  $^1\text{H}$  NMR de la binaftolamina **5a**, y de sus respectivos enantiómeros (*R*)-**5a** y (*S*)-**5a** son idénticos entre sí.

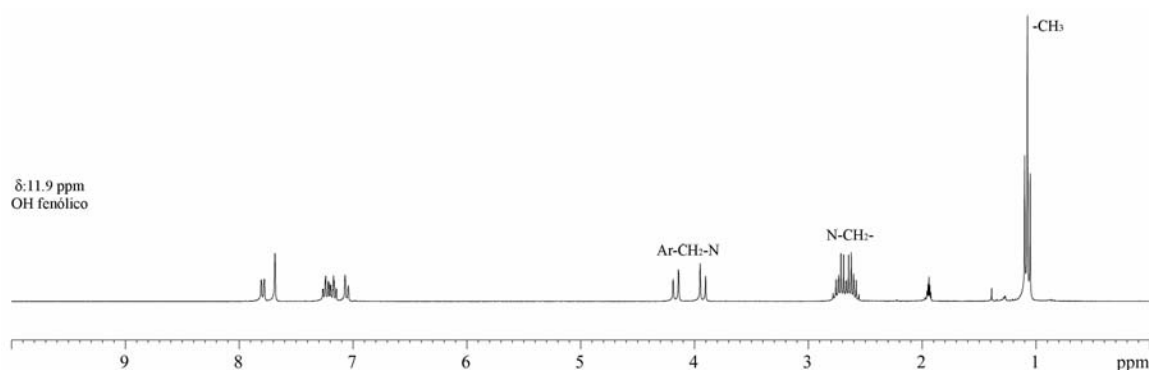
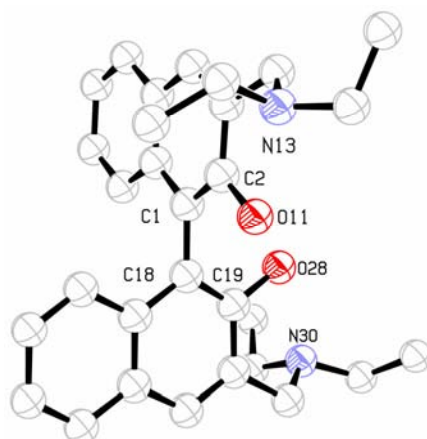


Figura 1.5. Espectro  $^1\text{H}$  NMR de la binaftolamina (*S*)-**5a** en  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

No obstante, las observaciones anteriores no son comunes para todas las binaftolaminas ya que, por ejemplo, en la binaftolamina **5g** los hidrógenos fenólicos se encuentran situados a 5.92 ppm, lo que indica que no hay formación de enlaces de hidrógeno entre éstos y el grupo difenilamino. Por lo tanto, en este caso, los hidrógenos bencílicos aparecen como un singlete, aunque formalmente son diastereotópicos. Es razonable que así sea ya que el carácter básico del nitrógeno se encuentra muy disminuido al poder deslocalizar el par de electrones a través de los grupos fenilo adyacente.

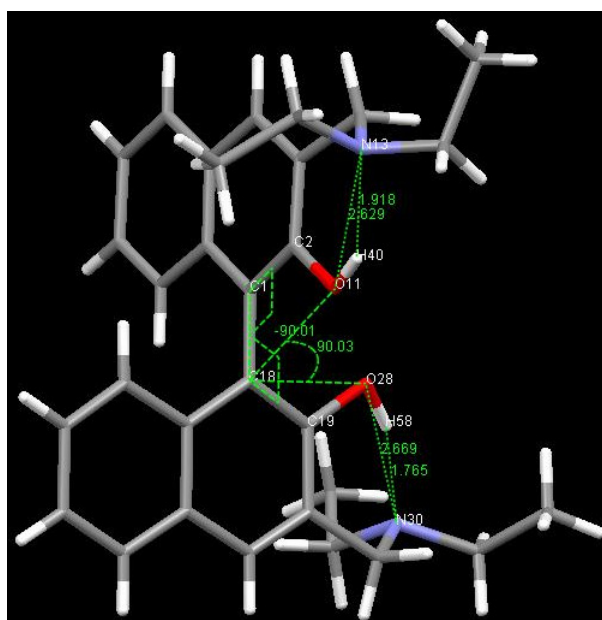
A partir de una mezcla *n*-hexano/acetato de etilo (7:3), J. González, en sus tesis doctoral,<sup>103</sup> pudo cristalizar la binaftolamina (*R*)-**5a** y determinar su estructura en fase sólida mediante difracción de rayos X (Figura 1.6). La estructura obtenida<sup>281</sup> es coherente con la estructura en disolución y permitió confirmar las consideraciones realizadas a partir de su espectro  $^1\text{H}$  NMR.

<sup>281</sup> Datos cristalográficos para la binaftolamina (*R*)-**5a** a 298 K:  $\text{C}_{30}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_2$ ,  $M = 456.63$ , ortorrómbico, grupo espacial  $P22_12_1$ ,  $a = 9.2600(1)$  Å,  $b = 15.8690(5)$  Å,  $c = 18.1860(2)$  Å,  $V = 2672.38$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $R = 0.105$ ,  $R_w = 0.164$ .



**Figura 1.6.** Estructura cristalográfica de la binaftolamina (*R*)-5a obtenida mediante difracción de rayos X a 298 K. Los átomos de hidrógeno se han omitido para una mayor claridad. Los elipsoides están dibujados a un nivel de probabilidad del 50%.

Al realizar un análisis detallado de su estructura (Figura 1.7) se observa que deben existir enlaces de hidrógeno  $\text{OH}\cdots\text{N}$  intramoleculares debido a que las distancias  $\text{N}_{13}\text{-H}_{40}$  y  $\text{N}_{30}\text{-H}_{58}$  son, respectivamente, 1.76 Å y 1.92 Å (a su vez, la distancia  $\text{N}_{13}\text{-O}_{11}$  es de 2.63 Å y la distancia  $\text{N}_{13}\text{-O}_{11}$  es de 2.67 Å) lo que, probablemente, provoca rotaciones restringidas en varios rotores de la cadena lateral. Curiosamente, los dos etilos del grupo dietilamino cuya distancia  $\text{N}_{30}\text{-H}_{58}$  es de 1.92 Å muestra una disposición espacial más desordenada que los otros dos etilos del otro grupo dietilamino.

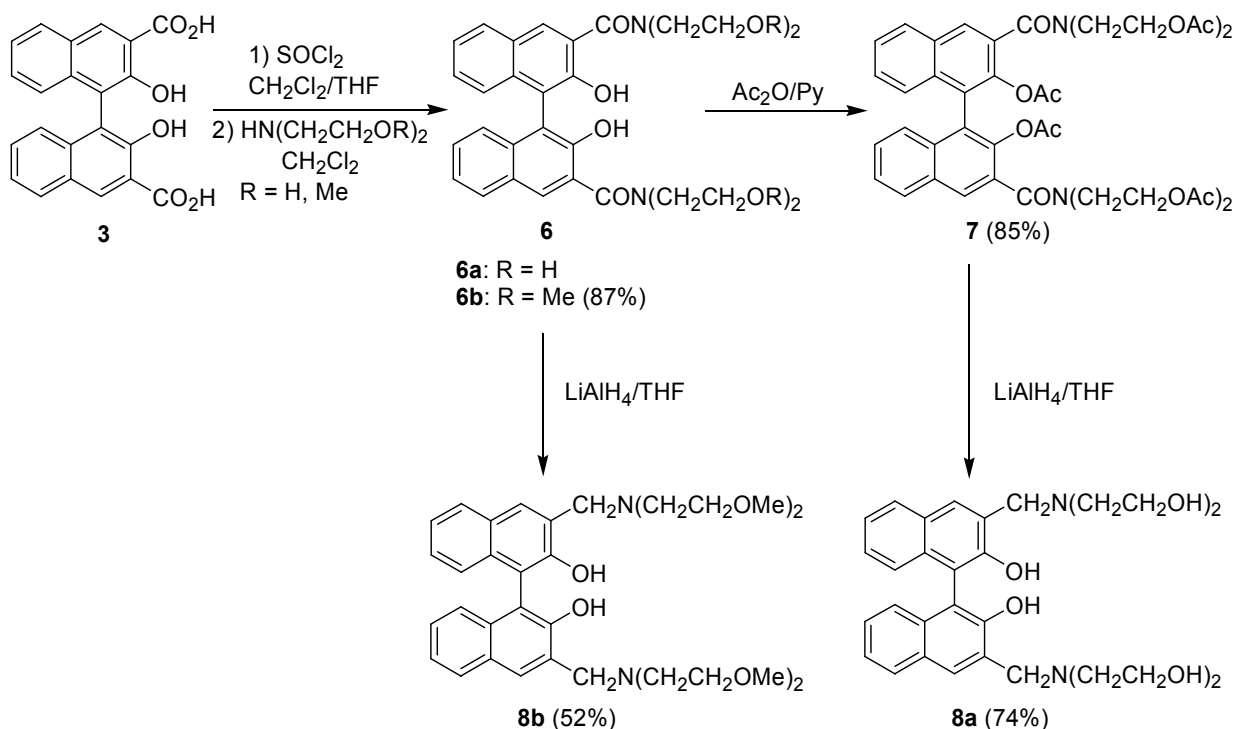


**Figura 1.7.** Análisis detallado de la estructura en fase sólida de la binaftolamina (*R*)-5a. (Distancias:  $\text{N}_{13}\text{-H}_{40}$  = 1.76 Å,  $\text{N}_{30}\text{-H}_{58}$  = 1.92 Å; ángulo eje intrabinaftalénico- $\text{O}_{\text{fenólico}}$  = 90.03°; ángulo diedro  $\text{C}_2\text{-C}_1\text{-C}_{18}\text{-C}_{19}$  del biarilo = -90.01°).

Por tanto, tal y como se había planificado en el diseño de esta binaftolamina, la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares debería incrementar la capacidad coordinante de los oxígenos fenólicos, al disponer los átomos de oxígeno de una mayor densidad de carga negativa. Asimismo, es significativa la enorme apertura del ángulo diedro C<sub>2</sub>-C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-C<sub>19</sub> del biarilo (-90.01°), lo cual provoca que los grupos hidroxilo queden dispuestos en un ángulo de aproximadamente 90° respecto al eje intrabinaftalénico. Por consiguiente, es factible pensar que esta binaftolamina posee una estructura adecuada para coordinarse a un metal central y generar complejos de estequiometría 3:1 y geometría octaédrica.

A su vez, nuestro grupo de trabajo diseñó otras binaftolaminas polidentadas poseedoras de grupos hidroxilo en los restos *N*-alquilo con el objetivo de aumentar su capacidad de coordinación, así como con la intención de mejorar la solubilidad y estabilidad en medio acuoso de los posibles complejos resultantes. Consideramos oportuno, pues, sintetizarlas para evaluar su capacidad de complejación para con sales de lantánidos (III).

La metodología sintética utilizada para su preparación fue descrita por M. Vega en su suficiencia investigadora<sup>282</sup> y, en líneas generales, es análoga a la utilizada para acceder a las binaftolaminas **5a-f** (Esquema 1.4).



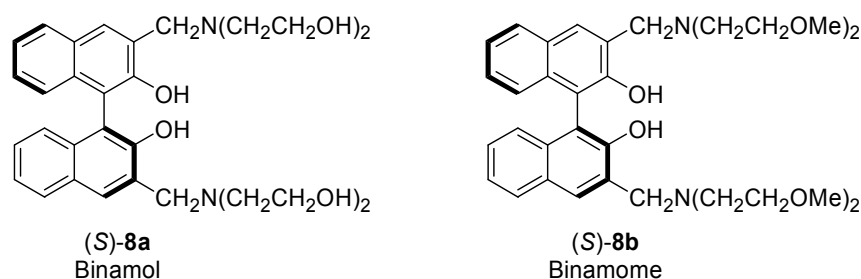
Esquema 1.4. Procedimiento utilizado en la síntesis de las binaftolaminas **8a-b**.

<sup>282</sup> Vega, M. Suficiencia Investigadora, Universitat de les Illes Balears, Palma de Mallorca, 2001.

Por consiguiente, a partir del diácido **3**, bien racémico o enantioméricamente puro, se obtuvieron las correspondientes diamidas **6a-b** deseadas a través de la formación del cloruro de ácido y subsiguiente reacción con la amina secundaria adecuada. En este caso, se utilizó tanto la bis(etanol)amina como la bis(2-metoxietil)amina. La diamida **6b** se redujo directamente a la correspondiente diamina **8b** utilizando una disolución comercial 1M de hidruro de aluminio y litio en tetrahidrofurano con un rendimiento químico del 52%. En cambio, la preparación de la diamida **6a** derivada de bis(etanol)amina hubo de ser modificada debido al bajo rendimiento químico de la reacción de amidificación. Para resolver esta dificultad se recurrió a la acetilación total de los hidroxilos de la molécula utilizando para ello anhídrido acético en piridina. Esta alternativa permitió obtener un producto puro fácilmente aislable y que fue identificado como **7** con un rendimiento del 85%. La reducción de **7** con hidruro de aluminio y litio permitió acceder a la diamina **8a**, tanto racémica como en forma enantioméricamente pura, con un rendimiento químico del 74%.

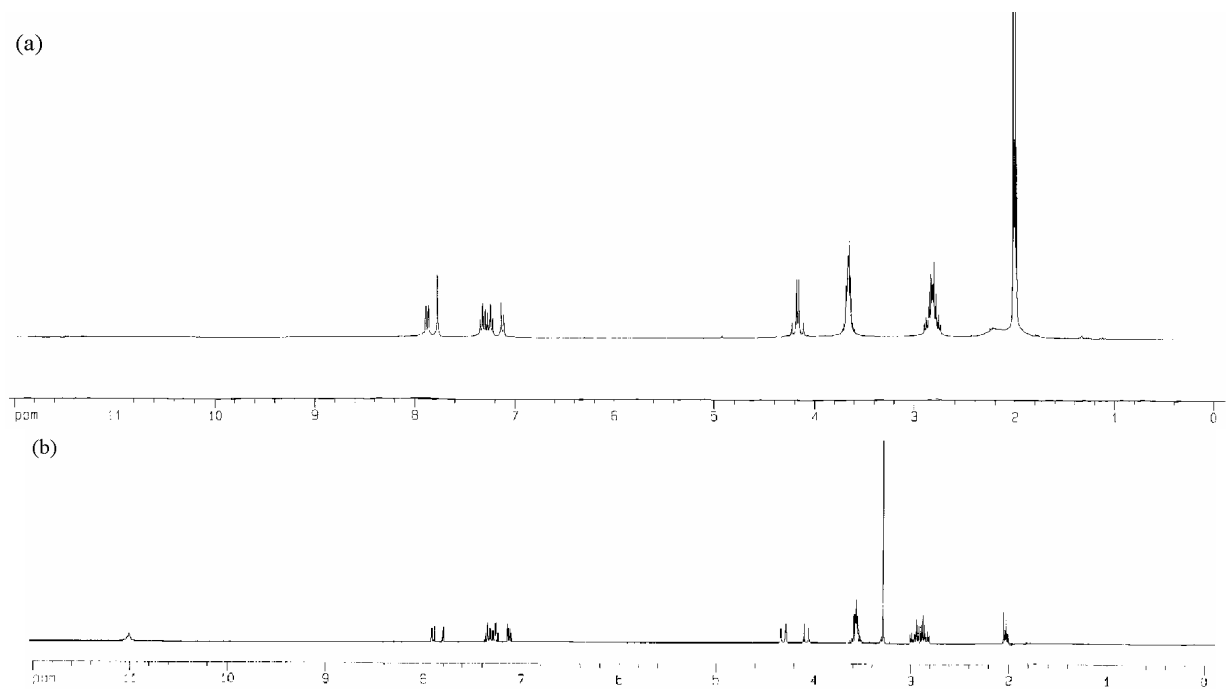
Los rendimientos globales en la obtención de cada una de las binaftolaminas racémicas **8a-b** a partir del ácido 3-hidroxi-2-naftoico oscilan entre el 33-46%, mientras que los rendimientos químicos para cada una de las binaftolaminas enantioméricamente puras (*R*) o (*S*)-**8a-b** a partir de los respectivos enantiómeros del diácido **3** oscilan entre el 49-73%.

Con estas otras dos binaftolaminas **8a-b** polidentadas (Figura 1.8), que hemos denominado Binamol y Binamome, esperábamos, pues, disponer de unos ligandos con mayor capacidad coordinante que nos permitieran acceder a complejos derivados de sales de lantánidos (III) estables en medio acuoso.



**Figura 1.8. Binaftolaminas 8a-g racémicas y enantioméricamente puras sintetizadas.**

Por lo que hace referencia a las propiedades espectroscópicas de las binaftolaminas **8a-b**, cabe mencionar que siguen las mismas pautas descritas en el caso de las binaftolaminas **5a-g**. Es decir, los espectros  $^1\text{H}$  NMR en  $\text{CD}_3\text{CN}$  de las binaftolaminas **8a-b** (Figura 1.9) muestran como los hidrógenos bencílicos ( $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$ ) presentan cierta diastereotopicidad, especialmente en el caso de la binaftolamina **8b**. Quizás, en este caso, tanto los restos amino como los grupos metoxi se encuentren involucrados en la coordinación interna de los hidrógenos fenólicos incrementando la diastereotopicidad de los restos  $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$  y  $\text{N-CH}_2$ .



**Figura 1.9. (a) Espectro  $^1\text{H}$  NMR en  $\text{CD}_3\text{CN}$  de la binaftolamina 8a. (b) Espectro  $^1\text{H}$  NMR en  $\text{CD}_3\text{CN}$  de la binaftolamina 8b.**

**CAPÍTULO 2.**  
**PREPARACIÓN DE COMPLEJOS QUIRALES DERIVADOS DE SALES DE**  
**LANTÁNIDOS (III)**

## 2. INTRODUCCIÓN

Una vez hubimos accedido a las binaftolaminas **5a-g** y **8a-b** mediante la metodología descrita en el Capítulo 1 anterior, procedimos a evaluar su capacidad coordinante para con diferentes sales de lantánidos (III), y así, preparar toda una batería de catalizadores racémicos y enantioméricamente puros de estequiometría 3:1. A su vez, pretendíamos caracterizar estructuralmente las especies obtenidas mediante las técnicas de espectroscopia NMR, espectrometría de masas y difracción de rayos X dado que nuestro objetivo primordial era conocer la estructura precisa de estas especies, presumiblemente capaces de actuar como catalizadores bifuncionales. Finalmente, nos planteábamos estudiar su estabilidad en diferentes disolventes orgánicos y, en último término, en medio acuoso.

De entre toda la variedad de sales de lantánidos (III) disponibles, consideramos que los triflatos de lantánidos (III) constituían el grupo más interesante, debido a las excelentes propiedades como ácidos de Lewis que mostraban tanto en disolventes orgánicos como en medio acuoso.<sup>79</sup> De todas formas, también decidimos evaluar otras sales de lantánidos (III) para la preparación de complejos tales como los nitratos, carbonatos, sulfatos o acetatos.

Los precedentes de que disponíamos acerca de la capacidad de ligandos tipo binaftolamina para coordinarse a sales de lantánidos (III) eran escasos, como se ha visto en el Capítulo 1 de la Introducción. Por una parte, disponíamos de los trabajos recogidos por J. González en su tesis doctoral,<sup>103</sup> en los que generó *in situ* un complejo de estequiometría 1:1 mediante la mezcla equimolecular de triflato de escandio (III) y la binaftolamina **5a**. No obstante, la estructura de esta especie no pudo determinarse con precisión pese a mostrarse activa como catalizador enantioselectivo en la reacción de Diels-Alder. Asimismo, demostró preliminarmente, que la mezcla de 1 equiv. de un triflato de lantánido (III) y 3 equiv. de la binaftolamina **5a** conducía a la formación de complejos estables.<sup>283</sup>

Por otra parte, Katsuki no había aportado ninguna información estructural relevante acerca de las especies generadas a partir de 1 equiv. de la binaftolamina **5a** y 1 equiv. de triflato de escandio (III), capaces de llevar a cabo la catálisis enantioselectiva de la reacción Michael.<sup>102</sup>

En último término, estos trabajos estaban fundamentados en los de Kobayashi en los cuales preparó complejos de escandio (III) y de yterbio (III) quirales a partir de sus respectivos triflatos de escandio (III) y de yterbio (III), (*R*)-(+)-binaftol y una amina externa, siendo posteriormente usados como catalizadores enantioselectivos en la reacción de Diels-Alder.<sup>82</sup> Debe resaltarse que los datos experimentales que apoyaban la formación de estas especies eran bastante escasos y se basaban exclusivamente en los desplazamientos de <sup>13</sup>C NMR del *N*-metilo de la *cis*-1,2,6-trimetilpiperidina y en las bandas de IR de la región 930-1000 cm<sup>-1</sup>.<sup>89</sup>

---

<sup>283</sup> Estos resultados están descritos en los cuadernos de laboratorio de J. González aunque no fueron descritos en su Tesis Doctoral.

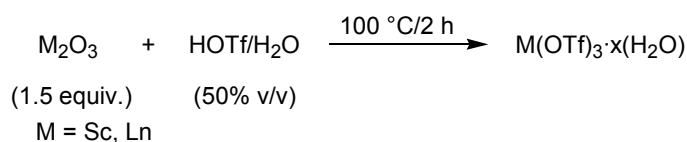


### 2.1. Evaluación de la capacidad coordinante de las binaftolaminas 5a-g para con sales de lantánidos (III)

La fuerte tendencia del *N*-óxido de la binaftolamina **5a** a formar complejos de estequiometría 3:1 con triflatos de lantánidos (III) puesta de manifiesto por J. González en su tesis doctoral<sup>103</sup> y sus estudios preliminares con la binaftolamina **5a** nos empujó a reestudiar, con precisión y detalle, la complejación de sales de lantánidos (III) con las binaftolaminas **5a-g**.

Para llevar a cabo estos estudios utilizamos, en primer lugar, la binaftolamina **5a** por ser el ligando con la estructura más simple, a la vez que elegimos los triflatos de lantánidos (III) como sales patrón y, en concreto, el triflato de escandio (III) y de lantano (III) como ejemplos representativos de toda la serie lantánida puesto que constituyen sus dos extremos en cuanto a radio iónico y a carácter ácido de Lewis se refiere. Además, estos dos lantánidos por ser diamagnéticos facilitarían, a priori, la interpretación de los espectros de NMR.

Aunque los triflatos de lantánidos (III) se pueden preparar, fácilmente, a partir de los correspondientes óxidos por reacción con ácido triflico en agua (Esquema 2.1) este procedimiento no se suele llevar a cabo ya que, actualmente, resulta más ventajoso comprar los correspondientes triflatos que prepararlos a partir de sus respectivos óxidos.<sup>284</sup> Los triflatos de lantánidos (III) son productos asequibles comercialmente y se encuentran disponibles en su forma hidratada o anhidra, en distintos grados de pureza. Teniendo en cuenta que las reacciones enantioselectivas que han utilizado triflatos de lantánidos (III) se han llevado a cabo, mayoritariamente, en condiciones anhidras decidimos disponer, siempre que fue posible, de triflatos de lantánidos (III) anhidros y de la máxima pureza posible.<sup>285</sup>



**Esquema 2.1. Preparación del triflato de escandio (III) y de los triflatos de lantánidos (III).**

Por norma general, la hidrólisis de complejos derivados de sales de lantánidos (III) tiene lugar con relativa facilidad en presencia de pequeñas cantidades de agua como consecuencia de su capacidad para aumentar el índice de coordinación y la gran labilidad cinética de estas especies.<sup>16</sup> Por otra parte, dada la hidrolizabilidad de las sales de lantánidos (III) en medio básico, hubimos de evitar la presencia

<sup>284</sup> J. González, en su tesis doctoral, demostró que la pureza del óxido de lantánido (III) inicial era determinante para la obtención de un triflato de lantánido (III) con la suficiente calidad para ser usado en reacciones de catálisis enantioselectiva.

<sup>285</sup> Los triflatos de lantánidos (III) utilizados por nuestro grupo de trabajo han sido suministrados por *Sigma-Aldrich Química*. Las respectivas purzas de los triflatos de lantánidos (III) son: Sc: 99.995%; La: 99.999%; Pr, Nd, Sm, Eu, Gd: 98%; Yb: 99.99%.

de agua en las reacciones de complejación debido a que la utilización de ligandos binaftolamina, por ser básicos, podrían incrementar la hidrolizabilidad de las sales de lantánidos (III) empleadas.<sup>286</sup>

Por este motivo, pese a que la mayoría de los triflatos adquiridos eran anhidros decidimos realizar el secado previo de estos sólidos. Para disponer de los triflatos anhidros hubo que calentarlos a unos 220 °C, a vacío (de 0.2 mm de Hg aproximadamente) durante unas 96 horas.<sup>287</sup> Además, por ser altamente higroscópicos, se guardaron en un desecador y fueron sometidos a las condiciones de secado anteriores durante un tiempo de 2 horas antes de ser utilizados en las reacciones de complejación.

Como la capacidad coordinante del disolvente empleado en las reacciones de complejación podía influir notablemente en la formación de los complejos decidimos emplear acetonitrilo, un disolvente polar aprótico y con escasa capacidad coordinante, para evitar la competencia entre el disolvente y las propias binaftolaminas durante el proceso de complejación. Obviamente, el acetonitrilo empleado se secó, previamente, por tratamiento con hidruro de calcio y fue destilado inmediatamente antes de su utilización en la reacción de complejación.

### 2.1.1. Preparación de complejos de estequiometría 3:1 a partir de la binaftolamina 5a y triflatos de lantánidos (III)

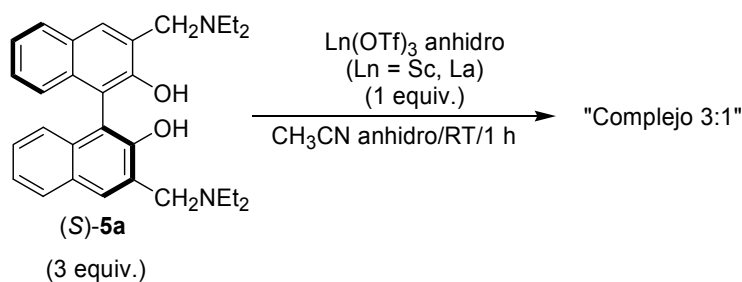
Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, al suspender 1 equiv. de triflato de escandio (III) o triflato de lantano (III) anhidros y 3 equiv. de la binaftolamina (S)-5a en acetonitrilo anhidro y dejar la mezcla en agitación, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante unos minutos, la suspensión desapareció y se formó una disolución de color amarillo-anaranjado.<sup>288</sup> Tras mantener la agitación durante 1 hora a temperatura ambiente la complejación fue total, como comprobamos al tomar alícuotas a distintos tiempos de reacción y verificar por espectroscopia <sup>1</sup>H NMR la ausencia de señales debidas a la binaftolamina (S)-5a inicial. Al evaporar el acetonitrilo a presión reducida obtuvimos, en ambos casos, sólidos de color anaranjado con rendimiento cuantitativo (Esquema 2.2). Los sólidos obtenidos son estables al aire y se pueden almacenar sin que se destruyan ni se deterioren durante meses, tras comprobarlo por espectroscopia <sup>1</sup>H NMR.

---

<sup>286</sup> Es bien conocido que la presencia de una amina externa junto a trazas de agua provoca la hidrólisis de sales de lantánidos (III). La reacción que tiene lugar es la siguiente:  $\text{LnX}_3 + \text{H}_2\text{O} + \text{NR}_3 \rightarrow \text{Ln}(\text{OH})_3 + \text{R}_3\text{NHX}$ . Véase, por ejemplo: Evans, W. J.; Sollberger, M. S.; Hanusa, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 1841.

<sup>287</sup> En la bibliografía se describe que el tratamiento a unos 200 °C, a vacío (de 0.5 mm de Hg aproximadamente) durante unas 40 horas es suficiente para tenerlos anhidros. Sin embargo, en nuestra experiencia, es conveniente realizar el secado a 220 °C, a vacío durante unas 96 horas para evitar la hidrólisis de forma eficaz.

<sup>288</sup> El triflato de escandio (III) o de lantano (III) y la binaftolamina 5a son, por separado, tan sólo parcialmente solubles en acetonitrilo.

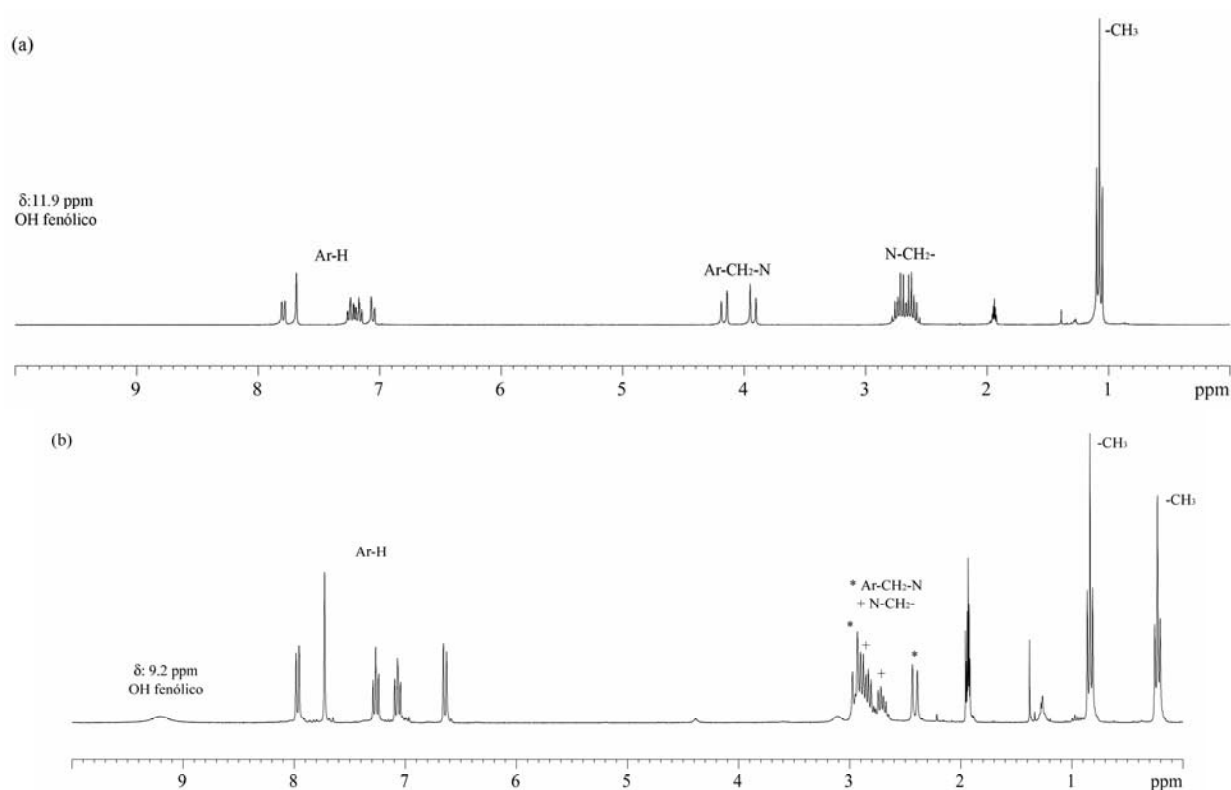


**Esquema 2.2. Preparación del complejo 3:1 a partir de la binaftolamina (S)-5a y triflato de escandio (III) o lantano (III).**

Para demostrar que la mezcla de 1 equiv. de triflato de escandio (III) o de lantano (III) y la binaftolamina **5a** conducía a la formación de complejos de estequiometría 3:1 en disolución recurrimos a la espectroscopia NMR y a la espectrometría de masas.

El espectro  $^1\text{H}$  NMR del complejo de lantano en  $\text{CD}_3\text{CN}$  (Figura 2.1b) sugería que en disolución teníamos una única especie totalmente diferente de la binaftolamina (S)-**5a** inicial. Además, debía tratarse de una especie con simetría  $D_3$ , ya que, aunque estuviera constituida por tres ligandos (S)-**5a** idénticos en su estructura, presentaba tan sólo un grupo de señales correspondiente a los hidrógenos de una única unidad de naftaleno sustituido. Dado que, por otra parte, la binaftolamina (S)-**5a** posee un eje de simetría  $C_2$  que hace equivalentes sus dos mitades, el resultado global conduce a un espectro  $^1\text{H}$  NMR sencillo, de fácil interpretación. Todas las señales son estrechas y bien definidas, a excepción de las señales de los hidrógenos fenólicos, que aparecen en forma de señal ancha a 9.2 ppm, posiblemente, indicativo de que los átomos de hidrógeno se encuentran intercambiándose rápidamente entre los oxígenos fenólicos del binaftol y los nitrógenos de los grupos dietilamino.

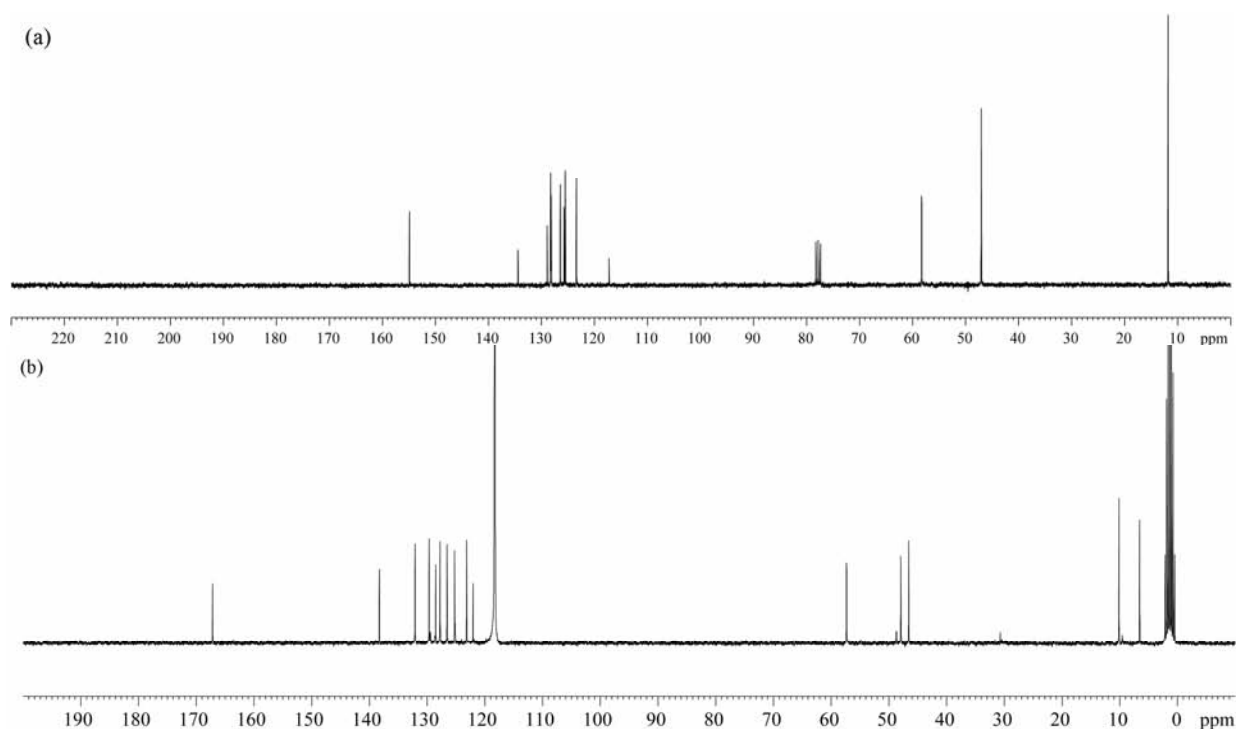
Si comparamos con el espectro  $^1\text{H}$  NMR de la binaftolamina (S)-**5a** en  $\text{CD}_3\text{CN}$  (Figura 2.1a) podemos apreciar que ha habido un cambio sustancial en el desplazamiento químico de cada una de las señales, indicativo de la complejación con el lantano. Los cambios más característicos se encuentran en la zona alifática, en la cual se puede ver como las señales de los hidrógenos bencílicos  $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{N}$  se desplazan a campo alto y que las señales de los hidrógenos de los restos  $-\text{CH}_2$  y  $-\text{CH}_3$  de los grupos etilo presentan un desdoblamiento debido a la restricción del giro alrededor del enlace  $\text{ArCH}_2-\text{N}$  una vez formado el complejo, provocando que los hidrógenos de cada uno de estos restos se vuelvan fuertemente diastereotópicos. La señal correspondiente a los hidrógenos fenólicos se encuentra muy afectada y aparece ahora a campo más alto en forma de señal ancha a 9.2 ppm, mientras que en la binaftolamina (S)-**5a** esta señal está situada a 11.9 ppm.



**Figura 2.1.** (a) Espectro  $^1\text{H}$  NMR de la binaftolamina (*S*)-**5a** en  $\text{CD}_3\text{CN}$ . (b) Espectro  $^1\text{H}$  NMR del complejo formado a partir de 1 equiv. de  $\text{La}(\text{OTf})_3$  y 3 equiv. de la binaftolamina (*S*)-**5a** en  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

Cabe destacar, en este punto, que los espectros  $^1\text{H}$  NMR de los complejos obtenidos a partir de cualquiera de los enantiómeros de la binaftolamina **5a**, o bien de la mezcla racémica de **5a**, son exactamente superponibles entre sí, sin que se aprecie ningún cambio significativo en la anchura de banda ni en el desplazamiento químico de las señales. Todo ello apunta a que no hay formación de otras especies diastereoméricas en disolución, al menos, a temperatura ambiente. Es decir, no hay evidencia alguna de la formación de especies en donde la quiralidad de cada uno de los ligandos sea distinta (por ejemplo, un complejo (*R,R,S*) y su enantiómero (*S,S,R*)). Razonablemente, pueden formarse pero deben equilibrar a los complejos más estables.

También el espectro  $^{13}\text{C}$  NMR del complejo de lantano en  $\text{CD}_3\text{CN}$  (Figura 2.2b) sugiere la presencia de una sola especie en disolución, completamente diferente a la binaftolamina (*S*)-**5a** inicial. Del análisis de la región alifática del espectro  $^{13}\text{C}$  NMR es significativo resaltar como las señales de los carbonos de los restos  $-\text{CH}_2$  y  $-\text{CH}_3$  de los grupos etilo se desdoblaron debido a la diastereotopicidad de estos carbonos. De la región aromática es reseñable el desplazamiento a campo bajo acusado de la señal  $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{OH}$  desde 154.7 ppm en la binaftolamina (*S*)-**5a** a 167.5 ppm en el complejo de lantano.



**Figura 2.2.** (a) Espectro  $^{13}\text{C}$  NMR de la binaftolamina (*S*)-5a en  $\text{CDCl}_3$ . (b) Espectro  $^{13}\text{C}$  NMR del complejo formado a partir de 1 equiv. de  $\text{La}(\text{OTf})_3$  y 3 equiv. de la binaftolamina (*S*)-5a en  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

Otro dato, a priori, valioso para la determinación estructural era el espectro  $^{139}\text{La}$  NMR<sup>289</sup> en  $\text{CD}_3\text{CN}$  del complejo 3:1 de lantano. Desafortunadamente, todos los intentos realizados para obtener este espectro fueron infructuosos, posiblemente, debido a la poca sensibilidad del núcleo  $^{139}\text{La}$  (lo cual obligaba a disponer de una muestra extraordinariamente concentrada) y a la naturaleza del propio complejo.

Los datos espectroscópicos relativos al complejo de escandio sugerían su carácter isoestructural respecto al complejo de lantano. Así, los espectros  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del complejo de escandio en  $\text{CD}_3\text{CN}$  resultaron ser muy similares a los del complejo de lantano (Figuras 2.3 y 2.4). Por una parte, el espectro  $^1\text{H}$  NMR del complejo de escandio también muestra el desplazamiento a campo alto de las señales de los hidrógenos bencílicos  $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{N}$ , así como la diastereotopicidad de los hidrógenos de los restos  $-\text{CH}_2$  y  $-\text{CH}_3$  de los grupos etilo. Por otra, el espectro  $^{13}\text{C}$  NMR también muestra, en la región alifática, la diastereotopicidad de los carbonos de los restos  $-\text{CH}_2$  y  $-\text{CH}_3$  de los grupos etilo. De la región aromática es destacable el desplazamiento a campo bajo acusado de la señal  $\text{C}_{\text{Ar}}-\text{OH}$  desde 154.7 ppm en la binaftolamina (*S*)-5a a 161.8 ppm en el complejo de escandio.

<sup>289</sup> Existen algunos ejemplos en los que se han obtenido espectros  $^{139}\text{La}$  NMR. Véase, por ejemplo: (a) Higuchi, T.; Miyamoto, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, *101*, 1350. (b) Evans, D. F.; Missen, P. H. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1982**, *10*, 1929. (c) Mason, J. *Polyhedron* **1989**, *8*, 1657. (d) Frechette, M.; Butler, I. R.; Hynes, R.; Detellier, C. *Inorg. Chem.* **1992**, *31*, 1650.

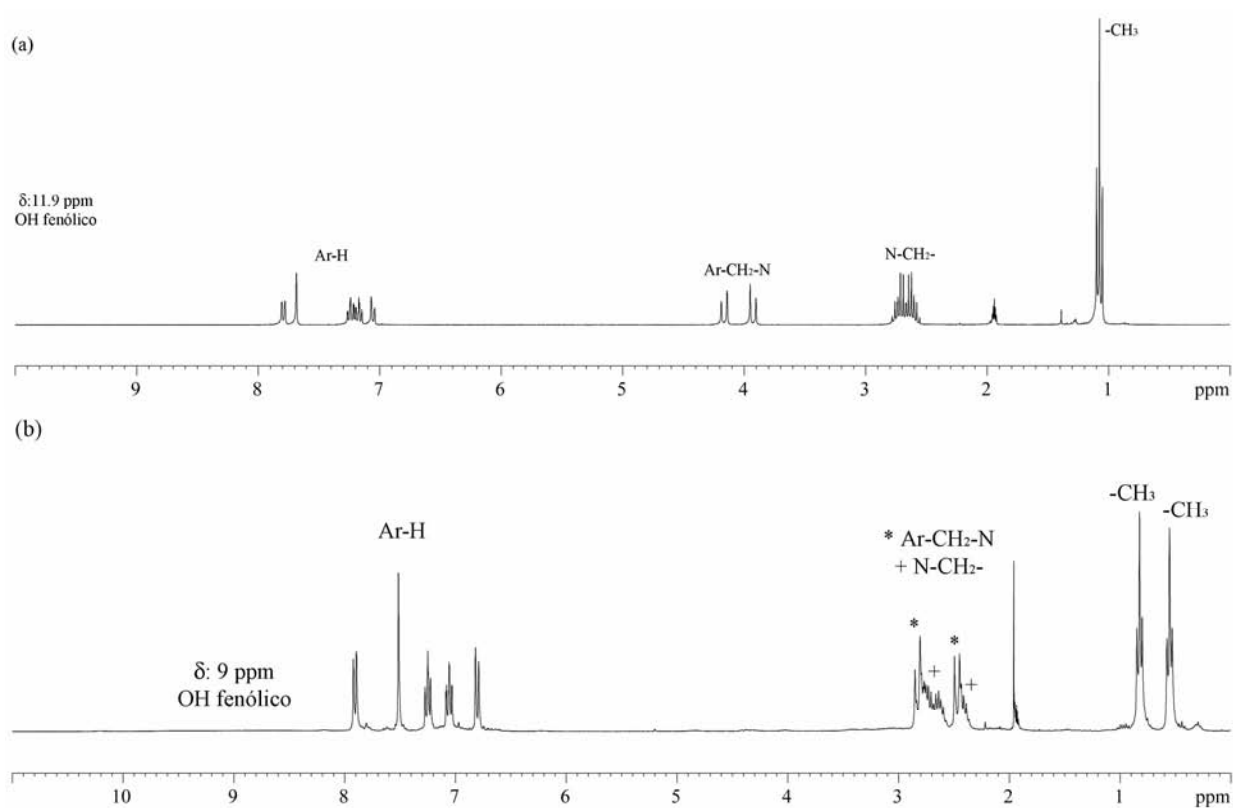


Figura 2.3. (a) Espectro  $^1\text{H}$  NMR de la binaftolamina (*S*)-5a en  $\text{CD}_3\text{CN}$ . (b) Espectro  $^1\text{H}$  NMR del complejo formado a partir de 1 equiv. de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  y 3 equiv. de la binaftolamina (*S*)-5a en  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

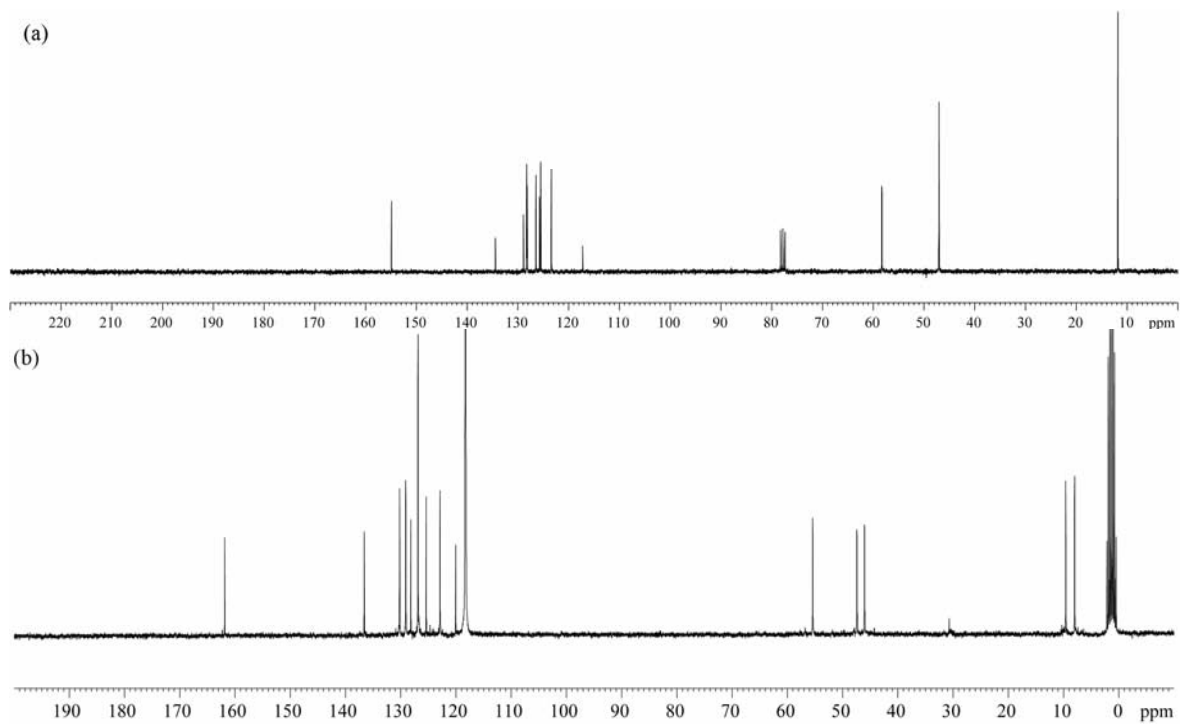
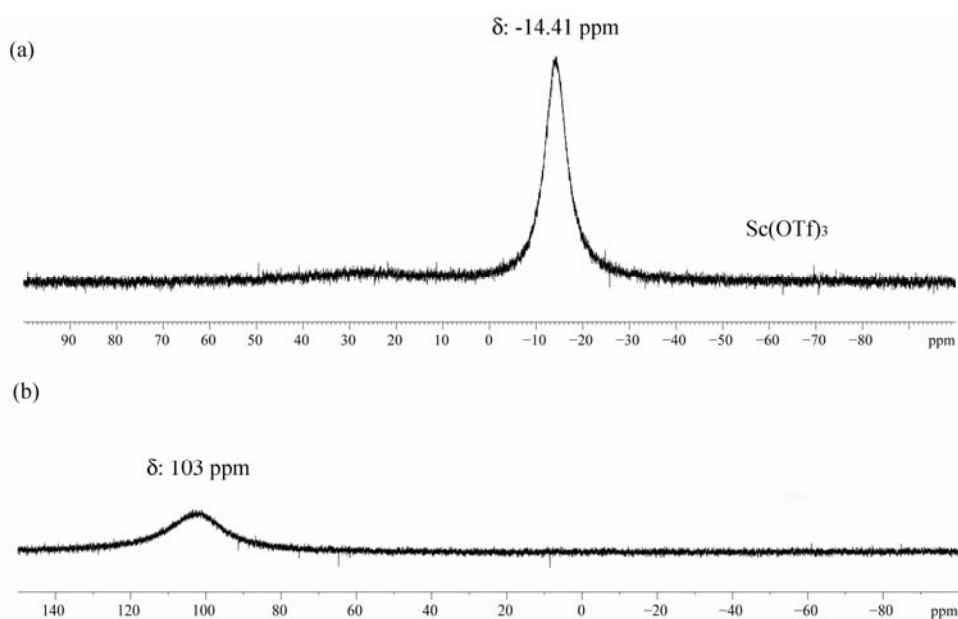


Figura 2.4. (a) Espectro  $^{13}\text{C}$  NMR de la binaftolamina (*S*)-5a en  $\text{CDCl}_3$ . (b) Espectro  $^{13}\text{C}$  NMR del complejo formado a partir de 1 equiv. de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  y 3 equiv. de la binaftolamina (*S*)-5a en  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

Además, el complejo de escandio nos permitió aportar otra prueba espectroscópica de interés: el espectro  $^{45}\text{Sc}$  NMR del complejo formado a partir de 1 equiv. de triflato de escandio (III) y 3 equiv. de la binaftolamina (*S*)-**5a** en  $\text{CD}_3\text{CN}$  (Figura 2.5). Mientras que el espectro  $^{45}\text{Sc}$  NMR de triflato de escandio (III) en  $\text{CD}_3\text{CN}$  presenta una única señal ancha con un desplazamiento químico de -14.4 ppm,<sup>290</sup> el espectro  $^{45}\text{Sc}$  NMR del complejo de escandio en  $\text{CD}_3\text{CN}$  presenta una única señal con un perfil más ancho situada a 103 ppm. El hecho de que aparezca una sola señal a temperatura ambiente sugiere la existencia de una sola especie en disolución que contiene escandio (III), aunque no es descartable la existencia de varias especies en equilibrio rápido.



**Figura 2.5. (a) Espectro  $^{45}\text{Sc}$  NMR de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  en  $\text{CD}_3\text{CN}$ . (b) Espectro  $^{45}\text{Sc}$  NMR del complejo formado a partir de 1 equiv. de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  y 3 equiv. de la binaftolamina (*S*)-**5a** en  $\text{CD}_3\text{CN}$ .**

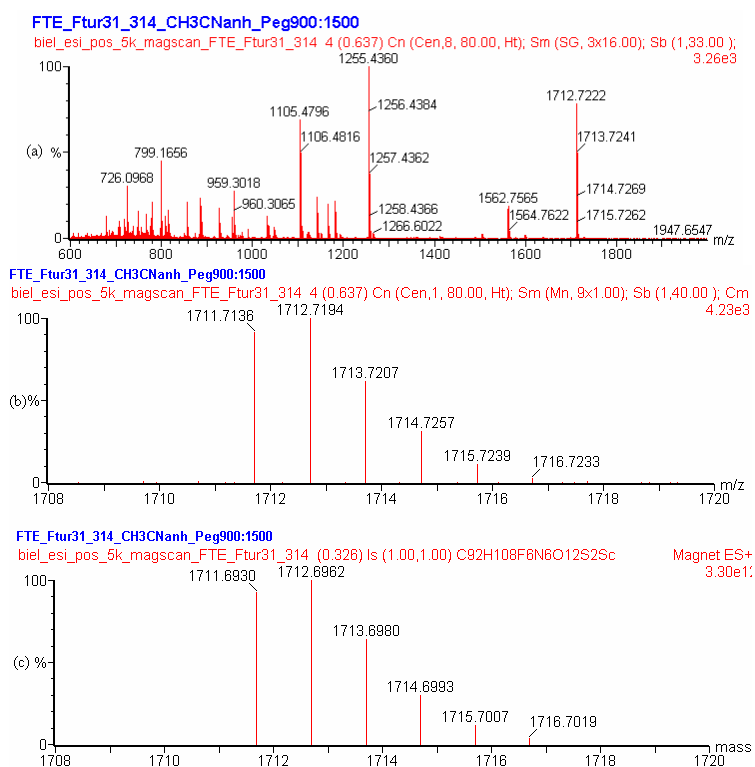
Los datos aportados anteriormente sugerían, pues, que la mezcla de 1 equiv. de triflato de escandio (III) o de triflato de lantano (III) con 3 equiv. de la binaftolamina (*S*)-**5a** conducía a la formación de una única especie en disolución, probablemente, de estequiometría 3:1. Además, es razonable afirmar que las estructuras en disolución de estas especies deben ser similares, es decir, debe tratarse de especies isoestructurales, con simetría  $D_3$ , dadas las analogías observadas en sus espectros  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR.

En este punto, decidimos recurrir a la espectrometría de masas para poder determinar, con precisión, la estequiometría de estas especies y confirmar las observaciones efectuadas, anteriormente, por espectroscopia  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{45}\text{Sc}$  NMR. El espectro de masas obtenido mediante la técnica de ionización por bombardeo de átomos rápidos (FAB<sup>+</sup>) al depositar la muestra sólida del complejo de escandio sobre

<sup>290</sup> Relativo a una disolución de cloruro de escandio (III) 1M en  $\text{D}_2\text{O}$  utilizada como referencia externa calibrada a 0 ppm.

una matriz de alcohol *m*-nitrobenílico (MNBA), confirmó la existencia de una especie de estequiometría 3:1. La masa molecular [M] del complejo de escandio es 1860.65<sup>291</sup> y en el espectro de masas FAB<sup>+</sup>-MS detectamos como picos más significativos señales a *m/z*: 1861 y a *m/z*: 1713 correspondientes a las masas [M+H]<sup>+</sup> y [M-TfOH+H]<sup>+</sup> respectivamente. Desafortunadamente, la intensidad del pico molecular [M+H]<sup>+</sup> no fue suficiente para determinar la masa exacta del complejo en este pico. Sin embargo, si se ha podido determinar la masa exacta en el pico pseudomolecular equivalente a la masa [M-TfOH+H]<sup>+</sup> resultado de la pérdida de una unidad de triflato.

A su vez, contrastamos los resultados obtenidos por espectrometría de masas FAB<sup>+</sup>, con los resultados obtenidos mediante espectrometría de masas por electrospray (ESI<sup>+</sup>-MS).<sup>292</sup> La espectrometría de masas ESI<sup>+</sup> ha sido aplicada con notable éxito en el estudio de catalizadores organometálicos con carácter iónico,<sup>293</sup> debido a que utiliza una técnica de ionización suave que permite la generación y detección de iones de masas moleculares relativamente elevadas sin dar lugar a excesivas fragmentaciones.



**Figura 2.6.** (a) Espectro ESI<sup>+</sup>-MS del complejo 3:1 de escandio. (b) Región ampliada del espectro ESI<sup>+</sup>-MS del complejo 3:1 de escandio en el que aparece el pico [M-TfOH+H]<sup>+</sup> experimental. (c) Región ampliada del espectro ESI<sup>+</sup>-MS simulado del complejo 3:1 de escandio en el que aparece el pico [M-TfOH+H]<sup>+</sup> teórico.

<sup>291</sup> Calculada para C<sub>93</sub>H<sub>108</sub>F<sub>9</sub>N<sub>6</sub>O<sub>15</sub>S<sub>3</sub>Sc, que corresponde a la fórmula molecular de un complejo de estequiometría 3:1 preparado a partir de 1 equiv. de triflato de escandio (III) y 3 equiv. de la binaftolamina **5a**.

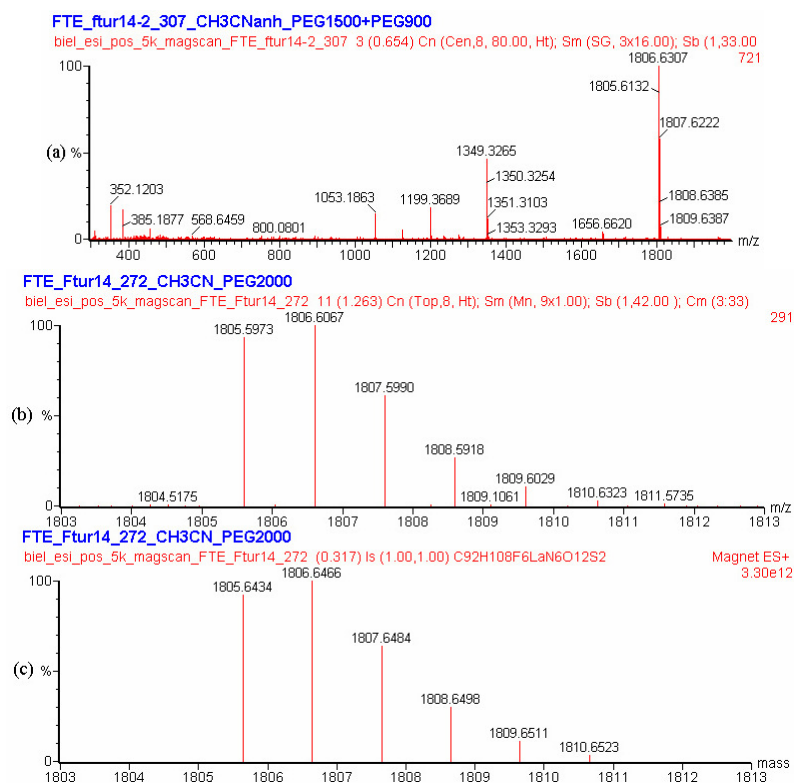
<sup>292</sup> (a) Yamashita, M.; Fenn, J. B. *J. Phys. Chem.* **1984**, *88*, 4451. (b) Fenn, J. B.; Mann, M.; Meng, C. K.; Wong, S. F.; Withehouse, C. M. *Science* **1989**, *246*, 64. (c) *Electrospray Ionization Mass Spectrometry*; Cole, R. B., Ed.; Wiley: New York, 1997.

<sup>293</sup> Véase, por ejemplo: (a) Chen, P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2832. (b) Markert, C.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 2498.



Al realizar el espectro de masas ESI<sup>+</sup> del complejo de escandio (Figura 2.6) no se observó el pico a  $m/z$ : 1862 correspondiente a la masa [M+H]<sup>+</sup>, pero sí el pico pseudomolecular a  $m/z$ : 1713 equivalente a la masa [M-TfOH+H]<sup>+</sup>. Ante la imposibilidad de calcular la masa exacta mediante ESI<sup>+</sup>, al no disponer de los patrones necesarios en acetonitrilo, se comparó el cluster de señales alrededor del pico pseudomolecular [M-TfOH+H]<sup>+</sup> experimental con el correspondiente cluster de señales alrededor del pico [M-TfOH+H]<sup>+</sup> teórico, simulado por ordenador. La elevadísima superponibilidad de ambos clusters constituye una prueba positiva acerca de la estequiometría 3:1 de nuestro complejo de escandio.

Procedimos de manera análoga para el complejo de lantano, en donde los espectros de masas (FAB<sup>+</sup>-MS y ESI<sup>+</sup>-MS) también confirmaron la estequiometría 3:1 del complejo. En efecto, mediante el espectro de masas obtenido con el método de ionización FAB<sup>+</sup> la intensidad del pico molecular a  $m/z$ : 1956 equivalente a la masa [M+H]<sup>+</sup> es tan pequeña que no se observa, mientras que sí aparece el pico pseudomolecular a  $m/z$ : 1807 correspondiente a la masa [M-TfOH+H]<sup>+</sup> sobre el cual se ha calculado la masa exacta.

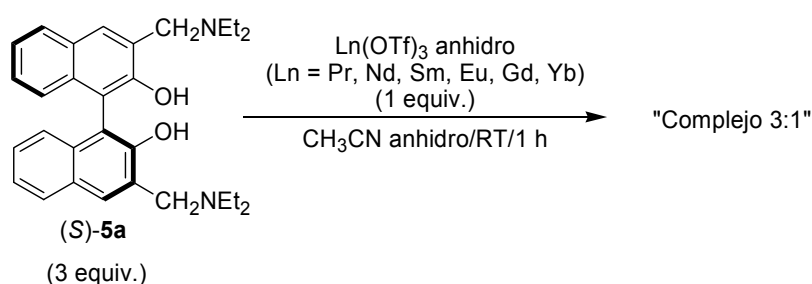


**Figura 2.7. (a) Espectro ESI<sup>+</sup>-MS del complejo 3:1 de lantano. (b) Región ampliada del espectro ESI<sup>+</sup>-MS del complejo 3:1 de lantano en el que aparece el pico [M-TfOH+H]<sup>+</sup> experimental. (c) Región ampliada del espectro ESI<sup>+</sup>-MS simulado del complejo 3:1 de lantano en el que aparece el pico [M-TfOH+H]<sup>+</sup> teórico.**

A través del método de ionización ESI<sup>+</sup> (Figura 2.7) tampoco se detectó el pico molecular a  $m/z$ : 1956 equivalente a la masa [M+H]<sup>+</sup>, pero sí el pico pseudomolecular a  $m/z$ : 1807 equivalente a la masa [M-TfOH+H]<sup>+</sup> que, al igual que en el caso del complejo de escandio, se comparó con el cluster de

señales alrededor del pico  $[M-TfOH+H]^+$  teórico simulado por ordenador, observando, nuevamente, una gran similitud en el perfil y la masa de los picos experimental y teórico. Por tanto, constituye una prueba positiva que apoya la estequiometría 3:1 en nuestro complejo de lantano.

Dado el carácter isoestructural de los complejos 3:1 de escandio y de lantano y la conveniencia de disponer de una batería de complejos para futuros ensayos como catalizadores enantioselectivos, decidimos llevar a cabo la reacción de complejación con otros triflatos de lantánidos (III) como praseodimio, neodimio, europio, samario, gadolinio e yterbio. La reacción de complejación la realizamos en las mismas condiciones descritas con anterioridad en el Esquema 2.2, pudiendo obtener los complejos 3:1 en todos los casos como sólidos de color anaranjado con rendimiento cuantitativo (Esquema 2.3). Estos sólidos también son estables al aire y almacenables durante meses sin que se destruyan ni se deterioren, como comprobamos por espectroscopia  $^1H$  NMR.



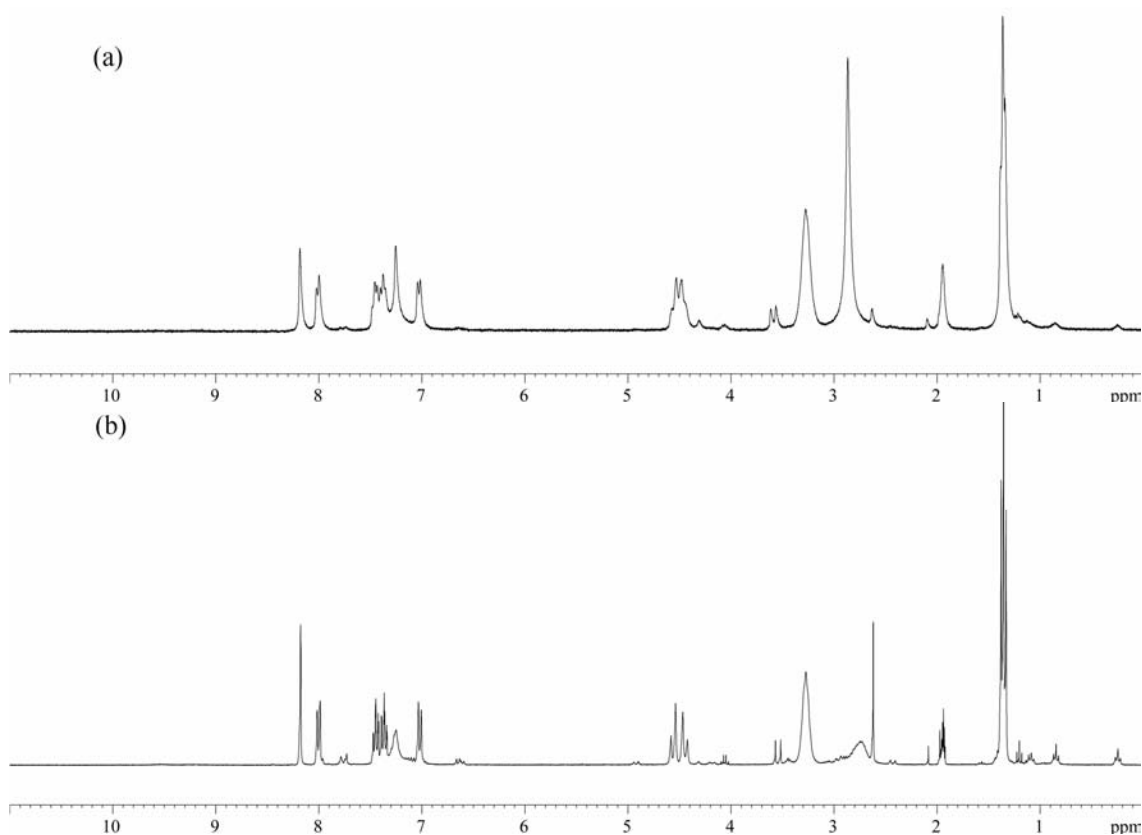
**Esquema 2.3. Preparación de los complejos 3:1 a partir de la binaftolamina (S)-5a y otros triflatos de lantánidos (III).**

Todos estos complejos 3:1 de lantánidos (III) ( $Ln = Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Yb$ ) obedecen a las mismas pautas que los complejos 3:1 de escandio y de lantano, pudiendo ser caracterizados por espectroscopia  $^1H$ ,  $^{13}C$  NMR y espectrometría de masas ( $FAB^+$ -MS y  $ESI^+$ -MS). En todos los casos, la información obtenida fue consistente con la ya mostrada para los complejos de escandio y de lantano, apoyando la formación de especies isoestructurales, con simetría  $D_3$  y de estequiometría 3:1. La principal diferencia respecto a los complejos 3:1 de escandio y de lantano estriba en la gran variabilidad en los valores de los desplazamientos químicos observada en los espectros  $^1H$  NMR debido a la presencia de núcleos paramagnéticos como praseodimio, europio, gadolinio e yterbio.<sup>294</sup>

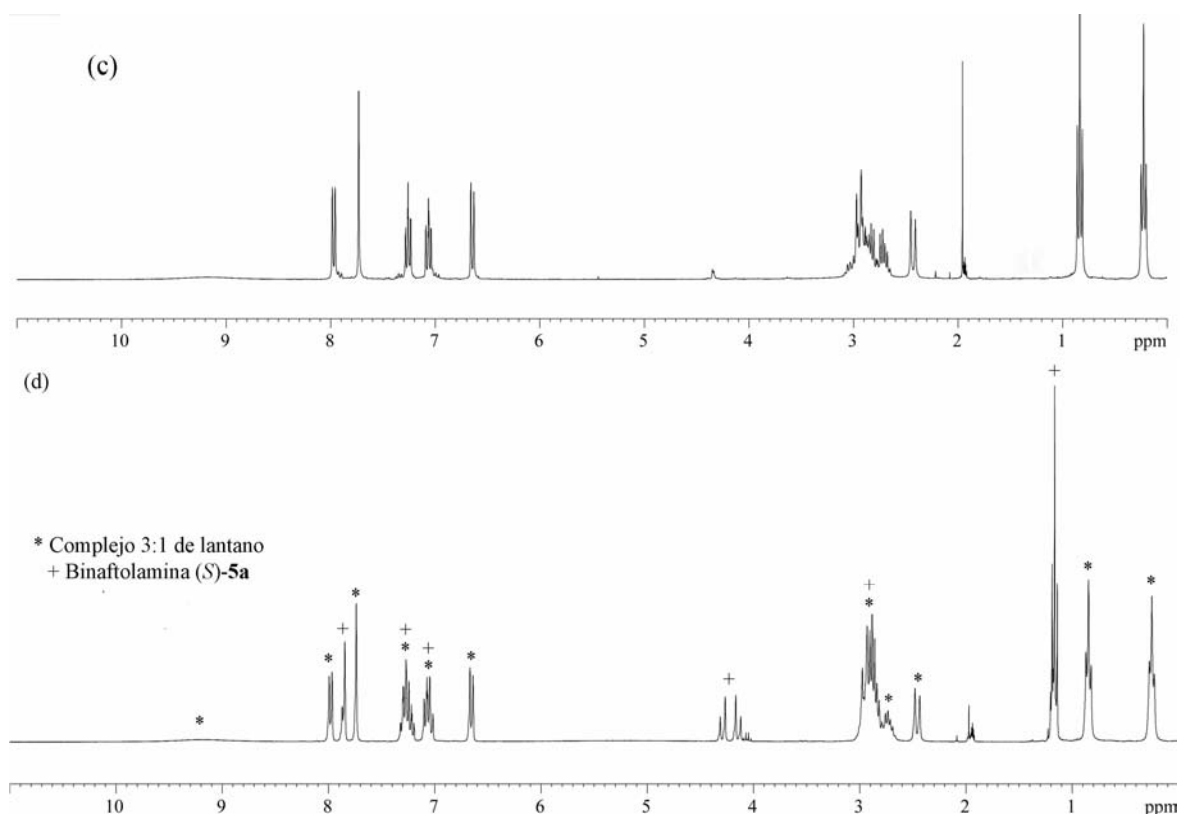
<sup>294</sup> Los lantánidos praseodimio (III), europio (III) e yterbio (III) son metales paramagnéticos que poseen un tiempo de relajación de spin muy corto ( $\tau_s < 10^{-12}$  s) y, por consiguiente, son capaces de provocar fuertes desplazamientos químicos en los hidrógenos cercanos. Los lantánidos europio (II) y gadolinio (III) tienen un tiempo de relajación de spin largo ( $\tau_s > 10^{-10}$  s) e inducen ensanchamientos de las señales de los hidrógenos próximos. Entre estos dos extremos se encuentran los lantánidos disprosio (III) y holmio (III) que producen tanto ensanchamientos como fuertes desplazamientos químicos en las señales de los hidrógenos cercanos. Esta capacidad de provocar acusados desplazamientos químicos en hidrógenos vecinos ha convertido a una serie de derivados de compuestos lantánidos, principalmente, de europio (III), en reactivos de gran utilidad en determinación estructural. Se conocen con el apelativo de LSR (*lanthanide shift reagents*). Para un análisis mucho más detallado de las propiedades magnéticas de los lantánidos, véase, por ejemplo: Bertini, I.; Luchinat, C. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *150*, 1.

Con el objetivo de detectar posibles especies de estequiometría distinta a la 3:1 postulada hasta el momento, realizamos un experimento de valoración por espectroscopia NMR. Así, a una suspensión de triflato de lantano (III) en  $\text{CD}_3\text{CN}$  le adicionamos sucesivos equivalentes de la binaftolamina (*R,S*)-**5a**. Como se observa en la Figura 2.8, el espectro  $^1\text{H}$  NMR tras la adición del primer y segundo equiv. de (*R,S*)-**5a** conduce a una mezcla heterogénea de difícil interpretación por su carácter dinámico, mientras que inmediatamente después de adicionar el tercer equiv. de la binaftolamina (*R,S*)-**5a** la mezcla se convierte, instantáneamente, en una disolución de color amarillo-anaranjado cuyo espectro  $^1\text{H}$  NMR es idéntico al obtenido cuando se mezclan, directamente, 1 equiv. de triflato de lantano (III) y 3 equiv. de la binaftolamina (*S*)-**5a** en  $\text{CD}_3\text{CN}$  (véase Figura 2.1b).

Además, la adición de un cuarto equiv. de (*R,S*)-**5a** muestra un espectro  $^1\text{H}$  NMR en el que se diferencian, claramente, la especie de estequiometría 3:1 y la binaftolamina (*R,S*)-**5a** libre que hemos añadido en exceso. Se pone de manifiesto, pues, que tanto la binaftolamina (*R,S*)-**5a** como cada uno de sus enantiómeros poseen una elevada tendencia a formar complejos de estequiometría 3:1 con triflatos de lantánidos (III) ya sean racémicos o enantioméricamente puros. Este resultado, aunque importante, no es sorprendente ya que, con anterioridad, Orvig había demostrado la existencia de unas elevadas e inusuales constantes de formación para los complejos mononucleares de ligandos aminofenol tripodales, en donde 6 oxígenos dadores se coordinan al lantánido central.<sup>295</sup>



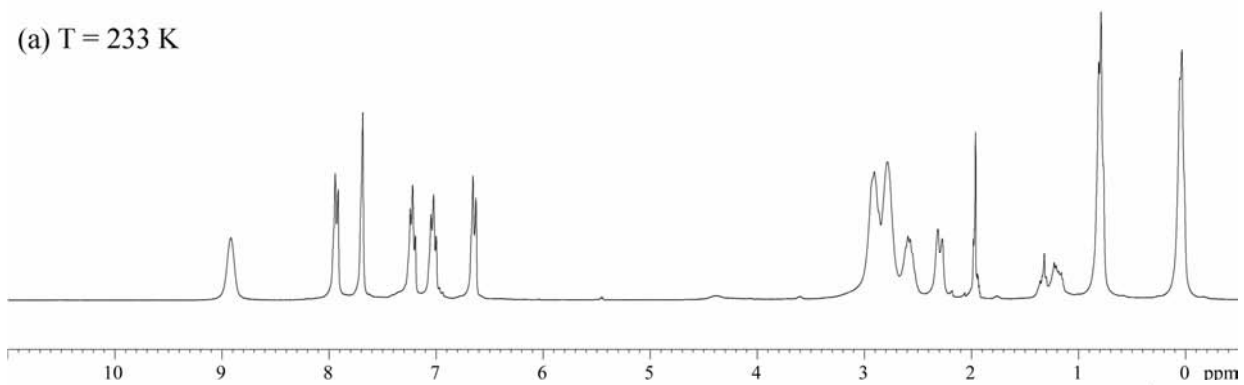
<sup>295</sup> (a) Caravan, P.; Hedlund, T.; Liu, S.; Sjöberg, S.; Orvig, C. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 11230. (b) Lowe, M. P.; Caravan, P.; Rettig, S. J.; Orvig, C. *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 1637.



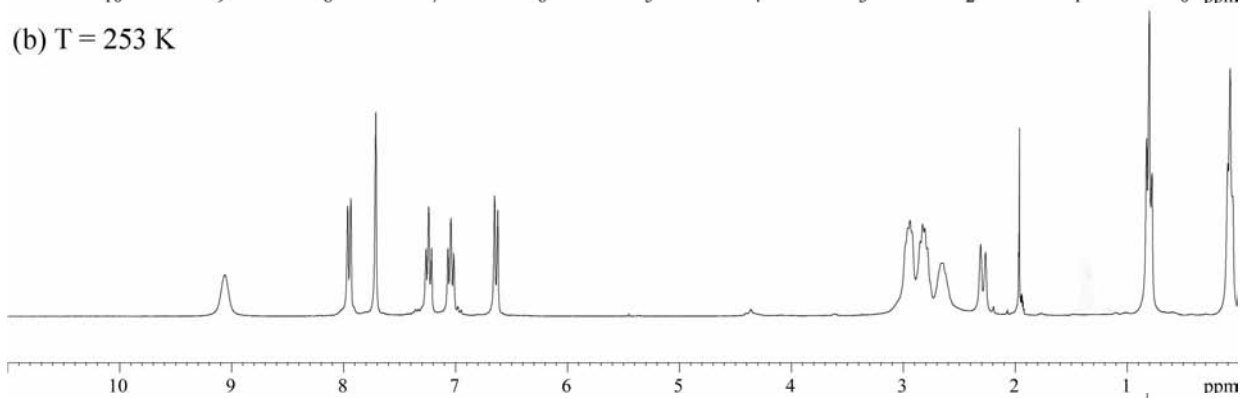
**Figura 2.8.** Adición de sucesivos equiv. de la binaftolamina (*R,S*)-**5a** a una suspensión de  $\text{La}(\text{OTf})_3$  en  $\text{CD}_3\text{CN}$ . (a) Espectro  $^1\text{H}$  NMR de la mezcla  $\text{La}(\text{OTf})_3$  (1 equiv.) + (*R,S*)-**5a** (1 equiv.) en  $\text{CD}_3\text{CN}$ . (b) Espectro  $^1\text{H}$  NMR de la mezcla  $\text{La}(\text{OTf})_3$  (1 equiv.) + (*R,S*)-**5a** (2 equiv.) en  $\text{CD}_3\text{CN}$ . (c) Espectro  $^1\text{H}$  NMR de la mezcla  $\text{La}(\text{OTf})_3$  (1 equiv.) + (*R,S*)-**5a** (3 equiv.) en  $\text{CD}_3\text{CN}$ . (d) Espectro  $^1\text{H}$  NMR de la mezcla  $\text{La}(\text{OTf})_3$  (1 equiv.) + (*R,S*)-**5a** (4 equiv.) en  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

Asimismo, realizamos el espectro  $^1\text{H}$  NMR de la mezcla de 1 equiv. de triflato de lantano (III) y 3 equiv. de la binaftolamina **5a** en  $\text{CD}_3\text{CN}$  a diferentes temperaturas, para comprobar la estabilidad térmica del complejo en disolución y para intentar detectar la presencia de otras especies de estequiometría distinta a la 3:1 postulada, o bien, la existencia de especies diastereoméricas en equilibrio. En la Figura 2.9 se muestran los espectros  $^1\text{H}$  NMR en  $\text{CD}_3\text{CN}$  obtenidos en el rango de temperaturas 233-333 K.

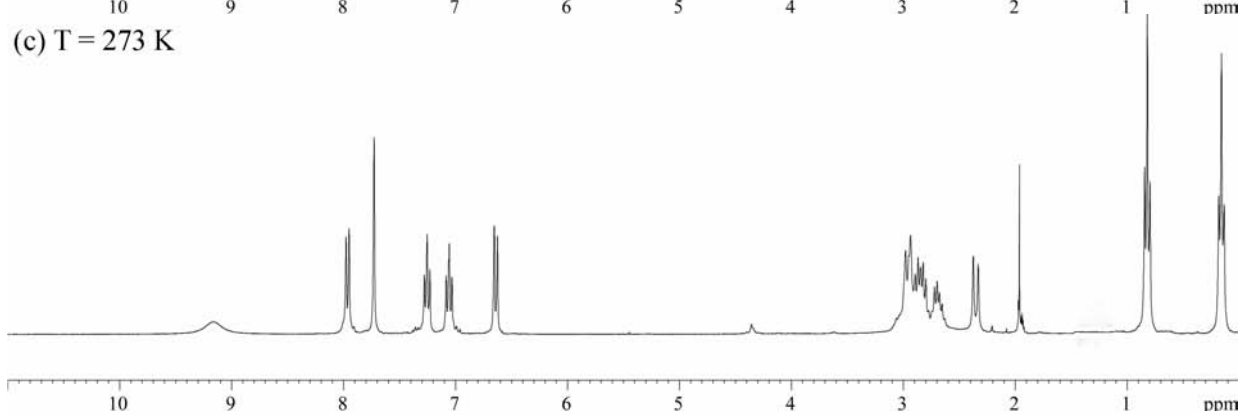
(a) T = 233 K



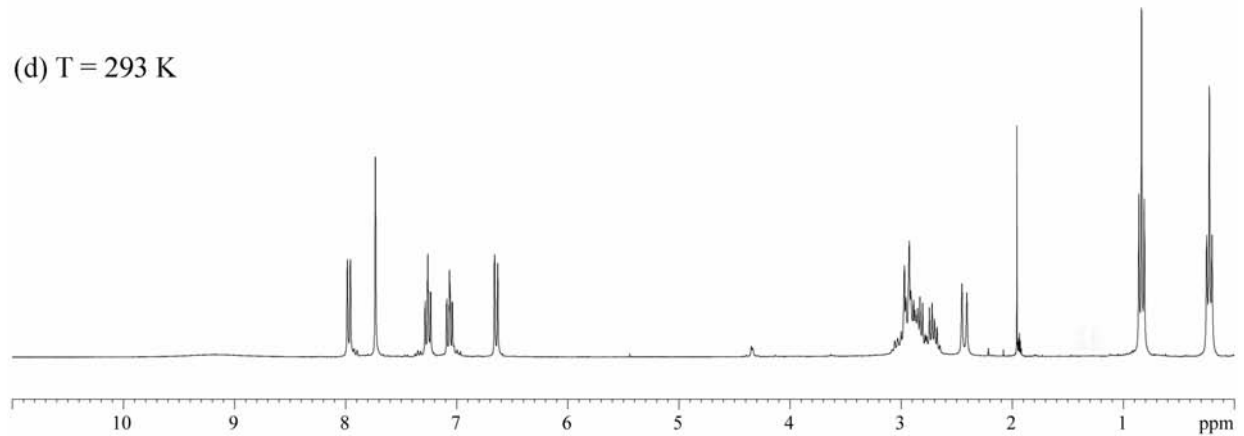
(b) T = 253 K

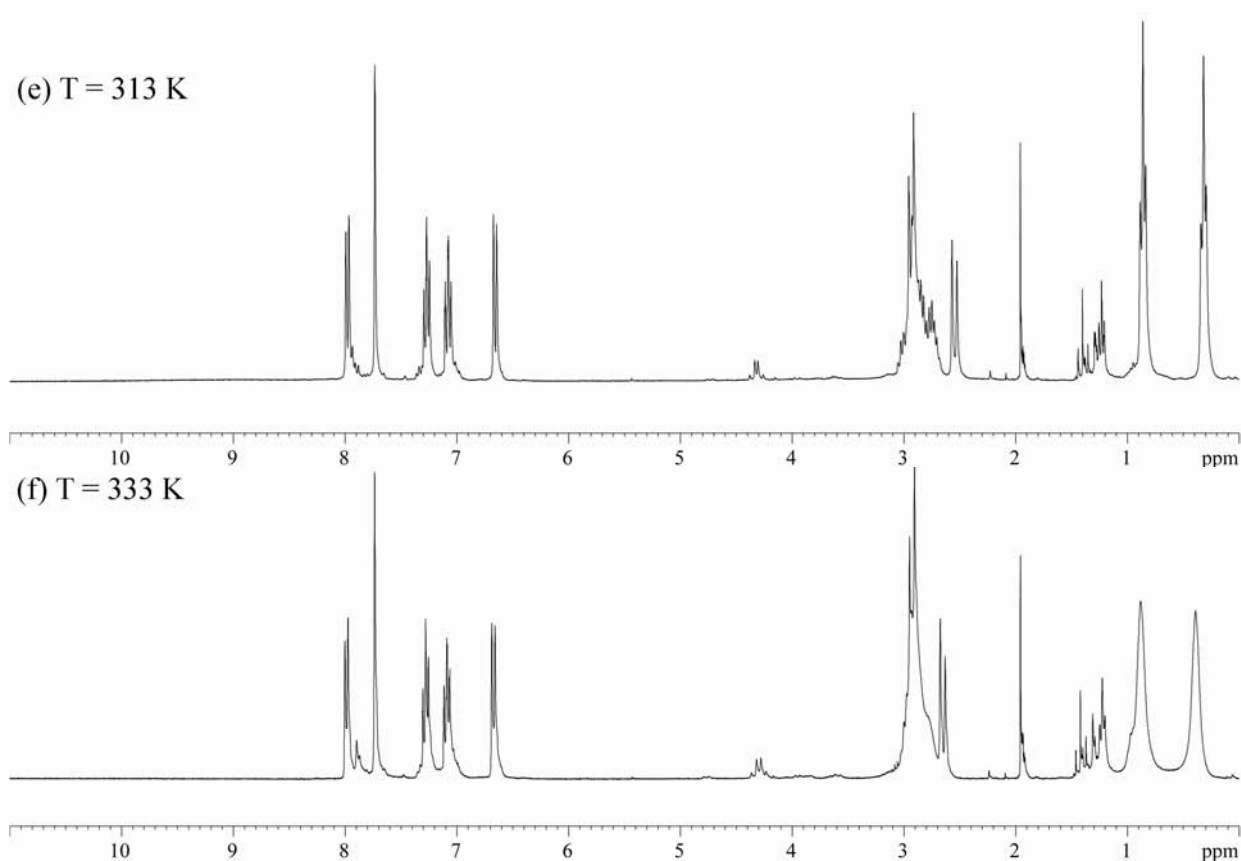


(c) T = 273 K



(d) T = 293 K



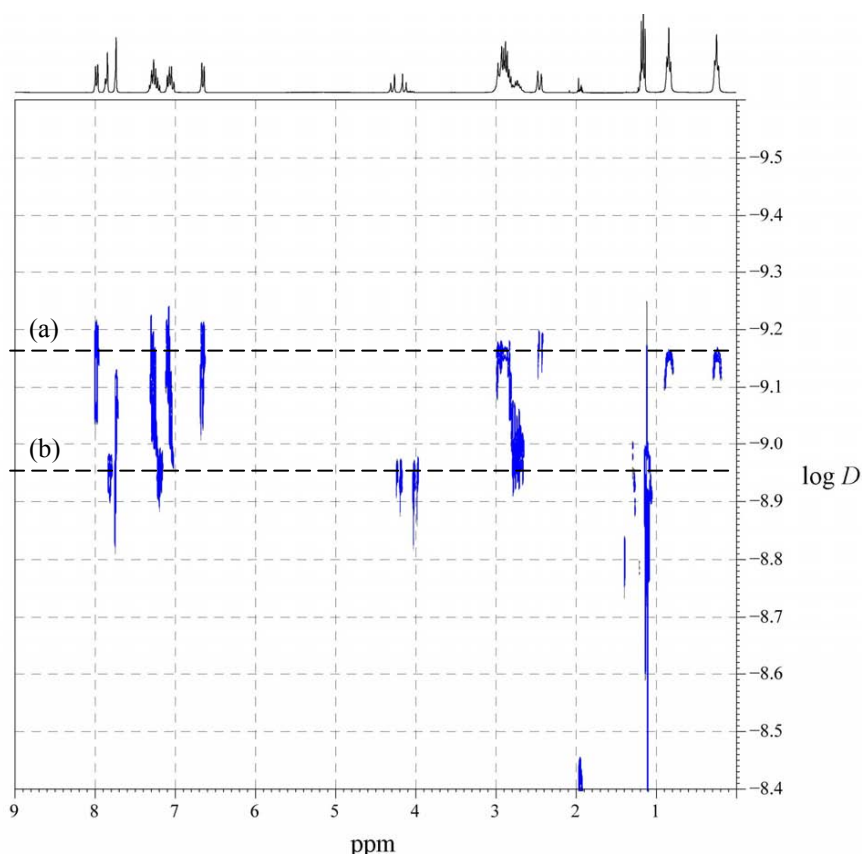


**Figura 2.9.** Espectros  $^1\text{H}$  NMR a temperatura variable del complejo formado a partir de 1 equiv. de  $\text{La}(\text{OTf})_3$  y 3 equiv. de la binaftolamina **5a** en  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

Como aspectos más relevantes cabe destacar que al disminuir la temperatura no observamos cambios en el espectro  $^1\text{H}$  NMR que puedan ser atribuibles a la presencia de una mezcla de especies que, en disolución, se encuentren en equilibrio lento (en la escala de tiempo de la NMR). Es decir, no tiene lugar la decoalescencia de ninguna señal y, únicamente, se observa un cierto ensanchamiento de las señales que sugiere una ralentización del movimiento de los restos dietilamino, así como ligeras variaciones en la diastereotopía de los hidrógenos de los grupos etilo ( $\text{N-CH}_2$ -). También tiene lugar un estrechamiento de la señal correspondiente a los hidrógenos fenólicos coherente con la ralentización de su intercambio entre los oxígenos fenólicos y los nitrógenos de los grupos dietilamino. Al incrementar la temperatura, se observa la aparición de señales identificadas como la sal de la binaftolamina **5a** debidas a la hidrólisis parcial del complejo, posiblemente como consecuencia de la presencia de trazas de agua en el acetonitrilo deuterado. Por tanto, esta prueba también es consistente con las anteriores y nos reafirma en la idea de la obtención de una única especie de estequiometría 3:1, con simetría  $D_3$ , sin especies diastereoméricas observables, al menos en el rango de temperaturas estudiado (233-333 K).

Como prueba adicional en apoyo de la formación de complejos de estequiometría 3:1 obtuvimos el espectro DOSY<sup>296</sup> (diffusion-ordered NMR spectroscopy) de una mezcla 10 mM del complejo 3:1 de lantano y la binaftolamina **5a** en CD<sub>3</sub>CN (Figura 2.10).

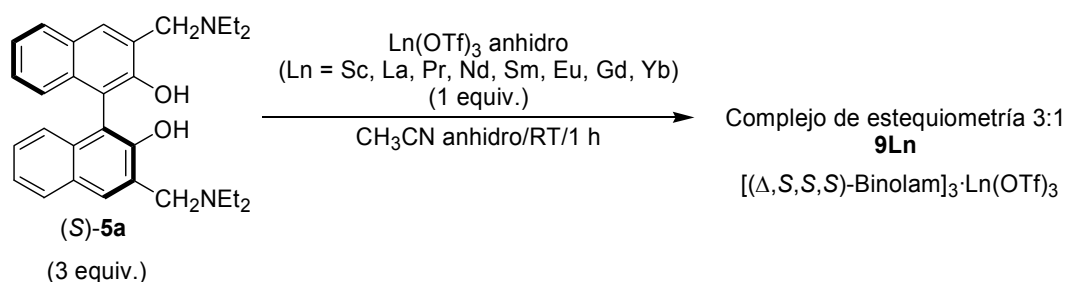
Un espectro DOSY consiste en un espectro NMR pseudobidimensional en el que en el eje *x* se representa el valor de desplazamiento químico y en el eje *y* se representa el valor de la constante de difusión (*D*). Dado que en una mezcla de varios componentes en disolución existen especies con diferentes velocidades de difusión (siempre que estas especies posean volúmenes moleculares distintos) las señales de <sup>1</sup>H NMR correspondientes a cada una de estas especies aparecen en distintas líneas del espectro DOSY. Por consiguiente, es posible identificar los diferentes componentes de una mezcla a partir de los valores de sus constantes de difusión. Así, el espectro DOSY de una mezcla del complejo 3:1 de lantano preformado y la binaftolamina **5a** (ambos en concentración 10mM) mostró la presencia de dos grupos de señales atribuibles a las dos únicas especies de partida. A cada una de ellas le corresponde una constante de difusión diferente, por lo que descartamos, de nuevo, la existencia de especies de estequiometría distinta a la 3:1 postulada hasta el momento.



**Figura 2.10.** Espectro DOSY (T = 293 K) de una mezcla del complejo 3:1 de lantano (10 mM) y la binaftolamina **5a** (10 mM) en CD<sub>3</sub>CN. Las líneas (a) y (b) agrupan las señales de las especies que poseen valores de la constante de difusión (*D*) distintos. (a) complejo 3:1 de lantano, (b) = binaftolamina **5a**.

<sup>296</sup> (a) Stejskal, E. O.; Tanner, J. E. *J. Chem. Phys.* **1965**, *42*, 288. (b) Johnson Jr., C. S. *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* **1999**, *34*, 203. (c) Pregosin, P. S.; Anil Kumar, P. G.; Fernández, I. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2977.

En definitiva, mediante el conjunto de pruebas experimentales presentadas anteriormente, hemos puesto de manifiesto que al combinar 1 equiv. de un triflato de lantánido (III) ( $\text{Ln} = \text{Sc}, \text{La}, \text{Pr}, \text{Nd}, \text{Sm}, \text{Eu}, \text{Gd}, \text{Yb}$ ) y 3 equiv. de la binaftolamina **5a**, tanto en forma racémica como enantioméricamente pura, en acetonitrilo anhidro, manteniendo en agitación y a temperatura ambiente durante 1 hora podemos acceder a complejos de estequiometría 3:1 **9Ln** con rendimiento cuantitativo (Esquema 2.4). Las analogías observadas en los complejos 3:1 de toda la serie de lantánidos (III) evaluados sugiere que se trata de especies isoestructurales, con simetría  $D_3$ . Además, todos estos complejos son estables al aire y pueden almacenarse sin ninguna precaución especial durante meses.



**Esquema 2.4. Procedimiento general para la obtención de complejos de estequiometría 3:1 a partir de la binaftolamina (S)-5a y triflatos de lantánidos (III) 9Ln.**

### 2.1.2. Estudios estructurales en disolución de los complejos de estequiometría 3:1 9Ln

Algunas propiedades espectroscópicas peculiares de los iones lantánidos (III) proporcionan herramientas útiles para la investigación de la estructura en disolución de moléculas orgánicas. Como se ha señalado con anterioridad en el Capítulo 1 de la Introducción, la aplicación primordial de los complejos de lantánidos paramagnéticos ha sido como reactivos lantánidos de desplazamiento (LSR) en espectroscopia NMR debido a que inducen modificaciones significativas en el espectro NMR de moléculas con las que interacciona en disolución. Esto es, en el desplazamiento químico y en la anchura de banda de las señales de los átomos de hidrógeno vecinos al centro de coordinación lantánido. No obstante, la aparición de las técnicas de NMR multidimensionales y de instrumentos de NMR con campos magnéticos poderosos ha hecho que esta aplicación haya quedado relegada a un segundo plano.<sup>297</sup>

De todas maneras, las propiedades paramagnéticas de ciertos núcleos lantánidos como por ejemplo, yterbio, praseodimio y neodimio, pueden ser de gran utilidad para la determinación estructural en disolución de complejos de lantánidos mediante espectroscopia NMR de núcleos paramagnéticos.<sup>53</sup> En combinación con la técnica de dicroísmo circular en la región del infrarrojo cercano (NIR-CD) es

<sup>297</sup> Con la excepción de los reactivos lantánidos de desplazamiento quirales CLSR (*chiral lanthanide shift reagents*) que permiten la medición de la pureza enantiomérica de un compuesto mediante espectroscopia NMR.



sumamente útil para el estudio estructural de complejos quirales. En particular, el núcleo más interesante es yterbio<sup>298</sup> debido a que su contribución de contacto ( $\delta^{\text{cont}}$ ) al desplazamiento paramagnético o hiperfino ( $\delta^{\text{par}}$ ) puede ser omitida y a que las bandas de su espectro NIR-CD son, habitualmente, muy intensas.

Fruto de la colaboración con el grupo de investigación del Prof. Salvadori y del Dr. Di Bari (ICCOM-CNR, sección Universidad de Pisa) nos propusimos abordar cual era la estructura en disolución de nuestros complejos **9Ln**. Esperábamos poder disponer de algún dato significativo acerca de la estructura en disolución de nuestras especies que sirviera para confrontarse con las estructuras obtenidas mediante otras técnicas como difracción de rayos X o mediante el apoyo de cálculos computacionales.

La determinación de la estructura en disolución de un complejo paramagnético mediante espectroscopia NMR de núcleos paramagnéticos consiste en el cálculo de los desplazamientos químicos paramagnéticos ( $\delta^{\text{par}}$ ) los cuales son utilizados, posteriormente, para obtener mediante la asistencia de un programa informático una estructura refinada de la molécula. Existe, por tanto, una relación matemática directa entre los valores de desplazamiento químico observados por espectroscopia NMR y los parámetros conformacionales de una determinada molécula.

La contribución paramagnética ( $\delta^{\text{par}}$ ) al desplazamiento químico puede obtenerse restando al valor de desplazamiento químico observado ( $\delta^{\text{obs}}$ ) el valor de una referencia diamagnética ( $\delta^{\text{diam}}$ ) adecuada. El término  $\delta^{\text{par}}$  (Ecuación 2.1) es la suma de dos contribuciones, la del término de contacto ( $\delta^{\text{cont}}$ ) y la del término de pseudocontacto ( $\delta^{\text{pc}}$ ).

$$\begin{aligned}\delta^{\text{par}} &= \delta^{\text{obs}} - \delta^{\text{diam}} \\ \delta^{\text{par}} &= \delta^{\text{cont}} + \delta^{\text{pc}}\end{aligned}$$

**Ecuación 2.1. Contribución paramagnética ( $\delta^{\text{par}}$ ) al desplazamiento químico.**

El primer término ( $\delta^{\text{cont}}$ ) se debe a la interacción magnética con el electrón desapareado cuando está localizado sobre el núcleo observado (interacción de contacto o interacción Fermi). El segundo término ( $\delta^{\text{pc}}$ ), para el caso de un complejo con simetría axial, puede escribirse de acuerdo con la ecuación McConnell-Robertson, la cual es una simplificación de la ecuación general para el desplazamiento de pseudocontacto ( $\delta^{\text{pc}}$ ) (Ecuación 2.2).

$$\delta^{\text{pc}} = D \cdot \frac{(3 \cos^2 \Omega - 1)}{r^3}$$

**Ecuación 2.2. Ecuación McConnell-Robertson.**

---

<sup>298</sup> Los núcleos activos en espectroscopia NMR son <sup>171</sup>Yb (I = 1/2) e <sup>175</sup>Yb (I = 5/2).

en donde  $D$  es el factor anisotrópico de susceptibilidad magnética axial,  $r$  es la distancia entre el núcleo observado y el núcleo paramagnético y  $\Omega$  es el ángulo azimutal con respecto al eje de simetría  $C_3$ . Por tanto, la dependencia del término de pseudocontacto ( $\delta^{pc}$ ) con  $r$  y  $\Omega$  proporciona un primer conjunto de parámetros sobre el que realizar el análisis estructural.

La contribución a la velocidad de relajación nuclear (transversal ( $\rho_1^{par}$ ) y longitudinal ( $\rho_2^{par}$ ))<sup>299</sup> también está afectada por la interacción paramagnética a través de la expresión matemática siguiente (Ecuación 2.3):

$$\rho_1^{par} = \frac{(k_1^{Curie} \cdot \tau_r + k_1^{dip} \cdot \tau_e)}{r^6} = \frac{K}{r^6} \cdot \tau_{c(1)}$$

$$\rho_2^{par} = \frac{(k_2^{Curie} \cdot \tau_r + k_2^{dip} \cdot \tau_e)}{r^6} = \frac{K}{r^6} \cdot \tau_{c(2)}$$

**Ecuación 2.3. Dependencia de la velocidad de relajación nuclear ( $\rho_1^{par}$ ,  $\rho_2^{par}$ ) con la distancia.**

Dicha ecuación determina que la relajación nuclear ( $\rho^{par}$ ) es proporcional a  $r^{-6}$ . Por consiguiente, también depende de la distancia núcleo paramagnético-núcleo observado y proporciona un segundo conjunto de restricciones (además de las referidas a  $\delta^{par}$ ) para el análisis geométrico de la estructura.

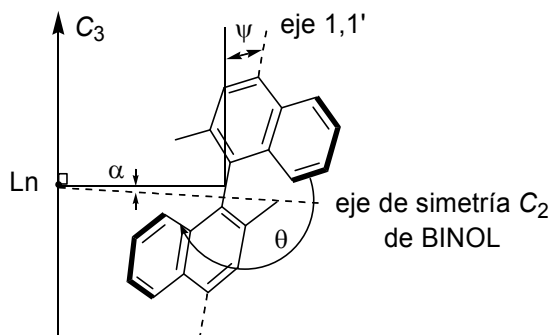
Mediante el programa informático PERSEUS<sup>300</sup> se persigue realizar un ajuste de los parámetros geométricos desconocidos de la molécula a partir de los valores de desplazamientos de pseudocontacto ( $\delta^{pc}$ ) experimentales. El resultado final del ajuste es una geometría molecular, más o menos refinada, representativa de la estructura molecular en disolución.

Para un complejo de geometría pseudooctaédrica con ligandos bidentados, la estructura se puede describir cuantitativamente mediante la definición de diferentes ángulos y diedros (Figura 2.11). En concreto, se define el ángulo  $\alpha$  comprendido entre el eje de simetría  $C_2$  del binaftol y el eje de simetría  $C_3$  del complejo (por simplicidad, únicamente se considera la desviación superior a  $90^\circ$ ). Otros parámetros conformacionales relevantes son los ángulos  $\psi$  y  $\theta$ , en donde  $\psi$  es el ángulo diedro entre el eje de simetría  $C_3$ , el eje de simetría  $C_2$  del binaftol y el eje 1,1'-interbinaftalénico, y  $\theta$  es el ángulo diedro entre los planos del naftaleno en el binaftol.<sup>301</sup>

<sup>299</sup> Bertini, I.; Luchinat, C. *Coord. Chem. Rev.* **1996**, *150*, 1.

<sup>300</sup> El programa PERSEUS ha sido desarrollado por el grupo de investigación de Salvadori y Di Bari y consiste en una rutina Fortran que realiza un ajuste no lineal de los distintos parámetros geométricos de la molécula. Véase: Di Bari, L.; Pintacuda, G.; Ripoli, S.; Salvadori, P. *Magn. Reson. Chem.* **2002**, *40*, 396.

<sup>301</sup>  $\theta$  es el ángulo diedro promedio que resulta de considerar los diedros  $C_2-C_1-C_1-C_2$  y  $C_9-C_1-C_1-C_9$ .



**Figura 2.11. Parámetros conformacionales que definen a un complejo de geometría octaédrica con ligandos bidentados.**

Inicialmente, de entre toda la batería de complejos **9Ln** disponibles, decidimos llevar a cabo el estudio sobre el complejo **9Yb**, a priori, el lantánido (III) más adecuado para su análisis por espectroscopia NMR de núcleos paramagnéticos.<sup>302</sup> También utilizamos los complejos **9Pr** y **9Nd** para tratar de establecer una comparativa estructural con el complejo **9Yb**. Además, empleamos el complejo **9La** como referencia diamagnética.<sup>303</sup>

Ya hemos mostrado anteriormente como los complejos de lantánidos diamagnéticos **9Sc** y **9La** poseen un conjunto de señales, tanto en  $^1\text{H}$  como en  $^{13}\text{C}$  NMR, compatibles con especies que presentan en disolución simetría  $D_3$ . Respecto a los complejos de lantánidos paramagnéticos **9Pr**, **9Nd** y **9Yb** también observamos el mismo comportamiento. En particular, el espectro  $^1\text{H}$  NMR del complejo **9Yb** en  $\text{CD}_3\text{CN}$  a temperatura ambiente (Figura 2.12) está dominado por el desplazamiento paramagnético provocado por el electrón desapareado en la capa  $f$  del yterbio ( $4f^{13}$ ). Este efecto produce un ensanchamiento significativo de cada una de las señales, así como una gran variación en el desplazamiento químico de todas ellas. En concreto, es destacable el desplazamiento químico de los hidrógenos bencílicos  $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$  que aparecen a campo muy alto, mientras que los hidrógenos de los grupos etilo ( $-\text{N-CH}_2-$ ) aparecen a campo muy bajo en comparación con los complejos diamagnéticos **9Sc** y **9La**. Especialmente notable es el fuerte desplazamiento químico a campo bajo de los hidrógenos fenólicos que aparecen situados a 33.1 ppm.

Respecto a los hidrógenos aromáticos cabe destacar que aparece un sólo grupo de señales para cada unidad de binaftaleno indicativo de que en disolución este complejo también posee simetría  $D_3$  al igual que el resto de complejos **9Ln** estudiados. Es razonable pensar que la aparente alta simetría de estas estructuras en disolución (simetría estática) se mantenga en estado sólido.

<sup>302</sup> Las relaciones  $\delta^{\text{pc}}/\delta^{\text{c}}$  y  $\delta^{\text{pc}}/\Delta\nu$  proporcionan un criterio para la elección del lantánido adecuado. En concreto, el lantánido más adecuado es aquel cuyos cocientes  $\delta^{\text{pc}}/\delta^{\text{c}}$  y  $\delta^{\text{pc}}/\Delta\nu$  son más elevados debido a que el desplazamiento químico paramagnético ( $\delta^{\text{pm}}$ ) se encuentra menos afectado por contacto y el ensanchamiento de las señales no es tan acusado. En general, yterbio, cerio y praseodimio son los núcleos más apropiados.

<sup>303</sup> No obstante, para el estudio del complejo **9Yb** la referencia más adecuada hubiera sido el complejo de lutecio.

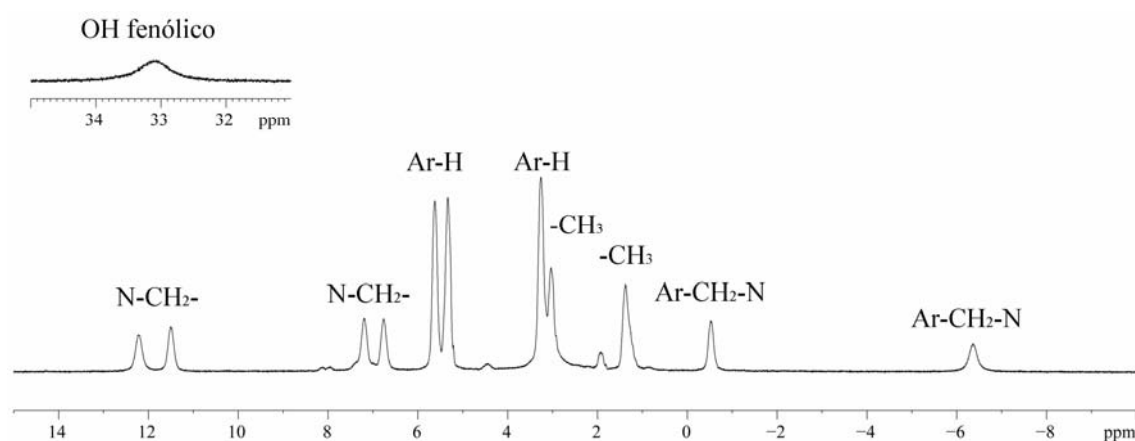
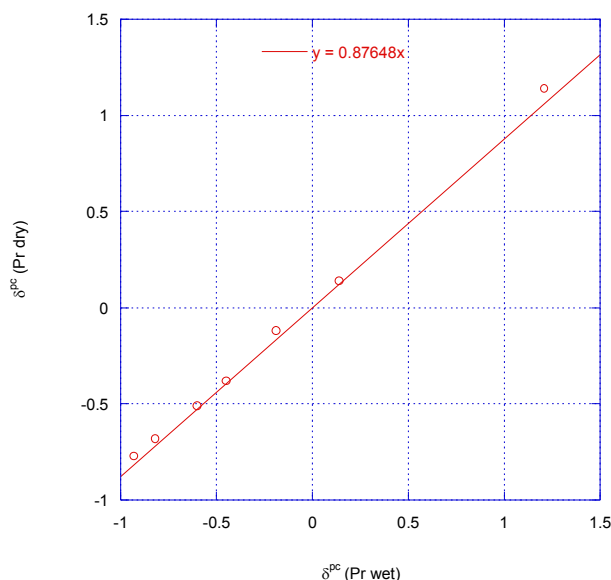
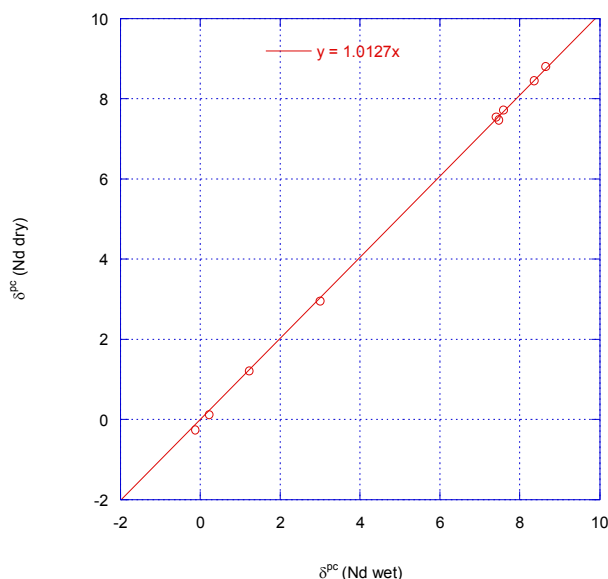


Figura 2.12. Espectro  $^1\text{H}$  NMR del complejo **9Yb** en  $\text{CD}_3\text{CN}$  a  $T = 293\text{ K}$ .

Cabe resaltar que para los complejos **9Pr** y **9Nd** existe una variación de los desplazamientos químicos y de las anchuras de banda de las señales paramagnéticas en función de la cantidad residual de agua presente en el  $\text{CD}_3\text{CN}$  utilizado para registrar los espectros  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR. Por el contrario, el complejo **9Yb** se muestra menos afectado por la presencia de agua. Este efecto sugiere que los complejos de lantánidos grandes (**9Pr**, **9Nd**) se encuentran en equilibrio rápido/intermedio (en la escala de tiempos de la NMR) con especies que poseen agua de coordinación en la posición axial, lo que provoca que el factor anisotrópico de susceptibilidad magnética axial ( $D$ ) sufra variaciones. De todas maneras, la obtención de una relación lineal para los desplazamientos de pseudocontacto ( $\delta^{\text{pc}}$ ) de los complejos **9Pr** y **9Nd** en  $\text{CD}_3\text{CN}$  comercial y  $\text{CD}_3\text{CN}$  anhidro (Gráficas 2.1 y 2.2) demuestra que la estructura global del complejo no debe verse afectada por este proceso.



Gráfica 2.1. Relación lineal en los desplazamientos de pseudocontacto ( $\delta^{\text{pc}}$ ) para el complejo **9Pr** en  $\text{CD}_3\text{CN}$  comercial y  $\text{CD}_3\text{CN}$  anhidro.



**Gráfica 2.2. Relación lineal en los desplazamientos de pseudocontacto ( $\delta^{pc}$ ) para el complejo 9Nd en  $CD_3CN$  comercial y  $CD_3CN$  anhidro.**

En la Tabla 2.1 se resumen los valores de desplazamiento químico observados en los espectros  $^1H$  y  $^{13}C$  NMR de los complejos **9La**, **9Pr**, **9Nd** y **9Yb** en  $CD_3CN$ , poniéndose de manifiesto la influencia de los núcleos paramagnéticos (praseodimio, neodimio e yterbio) sobre los valores de desplazamiento químico si se comparan con su núcleo análogo diamagnético (lantano).

**Tabla 2.1. Desplazamientos químicos de  $^1H$  y  $^{13}C$  NMR en los ligandos binaftolamina 5a de los complejos 9La, 9Pr, 9Nd y 9Yb en  $CD_3CN$ .**

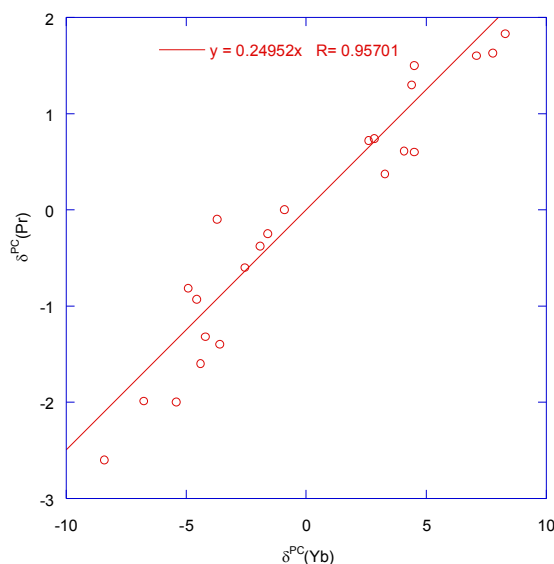
Posición	$^1H$ NMR				$^{13}C$ NMR			
	9La	9Pr	9Nd	9Yb	9La	9Pr	9Nd	9Yb
4	7.75	6.82	8.81	3.2	129.9	127.3	132.0	121.5
5	8	7.4	8.45	5.45	127.7	126.1	128.8	123.3
6	7.29	6.91	7.48	5.38	121.6	121.6	126.3	120.7
7	7.1	6.85	7.55	5.5	125.8	124.4	124.3	122.2
8	6.67	5.85	7.72	1.76	124.3	124.2	127.	120.6
9a	2.97	1.65	1.22	-1.22	55.0	53.0	ND <sup>a</sup>	49.6
9b	2.46	0.47	2.96	-4.3				
10a	2.94	4.77	0.64	11.23	46.9	48.5	47.2	54.0
10b	2.91	4.54	1.15	10.69				
10a'	2.86	3.23	2.23	6.16	44.9	45.5	46.0	49.4
10b'	2.75	3.47	2.50	5.35				
11	0.27	1.01	0.13	3.11	5	6.5	5.8	9.5
11'	0.87	1.48	-0.26	4.96	8.6	9.9	9.9	13

<sup>a</sup> No se ha determinado.

En nuestro caso concreto es aplicable la ecuación McConnell-Robertson, de tal manera que los desplazamientos de pseudocontacto ( $\delta^{pc}$ ) están relacionados a través de los parámetros geométricos de la Ecuación 2.1. Del análisis de los desplazamientos de pseudocontacto ( $\delta^{pc}$ ) encontrados para los complejos **9Pr**, **9Nd** y **9Yb** se desprende que los núcleos observados ( $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$ ) están suficientemente alejados a través de varios enlaces del centro paramagnético. Por ello, se puede suprimir, como primera aproximación, la contribución de contacto ( $\delta^{\text{cont}}$ )<sup>304</sup> y extraer así un primer conjunto de valores de  $\delta^{pc}$  aprovechando el complejo **9La** como referencia diamagnética.

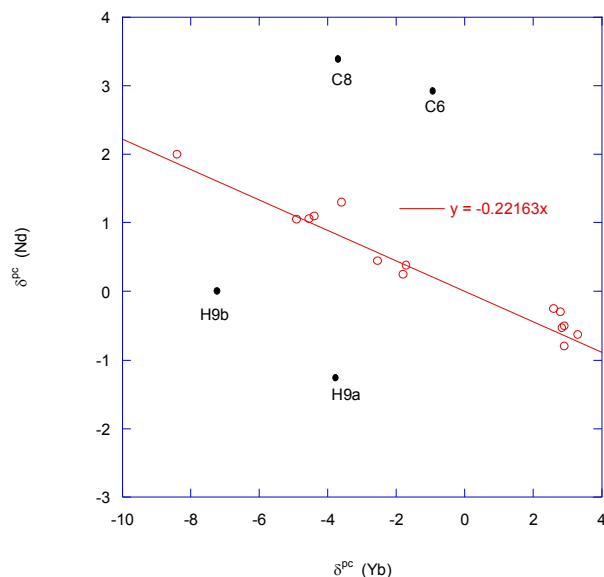
$$\delta^{pc} \approx \delta^{para} = \delta^{Ln} - \delta^{La}$$

Al representar los valores de los desplazamientos de pseudocontacto ( $\delta^{pc}$ ) para cada uno de los complejos **9Pr**, **9Nd** frente al complejo **9Yb** (Gráficas 2.3 y 2.4) observamos, en ambos casos, la existencia de un gran linealidad y proporcionalidad, demostrando que el mismo conjunto de parámetros geométricos debería ser una solución adecuada para cada una de las estructuras **9Pr**, **9Nd** y **9Yb**. Es decir, los complejos **9Pr** y **9Nd** deben obedecer a geometrías muy similares a la presentada por el complejo **9Yb**. Creemos firmemente, que las analogías estructurales deben mantenerse inalteradas para todo el resto de complejos **9Ln** que hemos sintetizado.



**Gráfica 2.3.** Linealidad en el desplazamiento paramagnético total (dominado por la contribución de pseudocontacto) para el complejo **9Pr** vs complejo **9Yb** en  $\text{CD}_3\text{CN}$ . En el gráfico se han considerado tanto los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  como de  $^{13}\text{C}$  NMR.

<sup>304</sup> Di Bari, L.; Pintacuda, G.; Salvadori, P. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 75.



**Gráfica 2.4.** Linealidad en el desplazamiento paramagnético total (dominado por la contribución de pseudocontacto) para el complejo **9Nd** vs complejo **9Yb** en  $\text{CD}_3\text{CN}$ . En el gráfico se han considerado tanto los desplazamientos químicos de  $^1\text{H}$  como de  $^{13}\text{C}$  NMR.

Sin embargo, a pesar de la alta linealidad existente, quedan algunos aspectos sin clarificar susceptibles de ser estudiados con una mayor precisión. Para un conjunto de complejos isoestructurales las magnitudes relativas de los parámetros  $D$  para diferentes lantánidos se pueden predecir teóricamente.<sup>305</sup> Así, para los complejos **9Pr**, **9Nd** y **9Yb** se obtuvieron los siguientes valores (Tabla 2.2):

**Tabla 2.2.** Cálculo teórico de las magnitudes relativas de los factores anisotrópicos de susceptibilidad magnética axial ( $D$ ) para los complejos **9Pr**, **9Nd**, **9Yb**.

Complejo <b>9Ln</b>	Magnitudes relativas de los factores anisotrópicos de susceptibilidad magnética axial ( $D$ )
<b>9Pr</b>	2.7
<b>9Nd</b>	1.05
<b>9Yb</b>	-5.02

Los factores anisotrópicos de susceptibilidad magnética axial ( $D$ ) y, por consiguiente, los desplazamientos de pseudocontacto ( $\delta^{\text{pc}}$ ) para núcleos homólogos en complejos isoestructurales, es decir para las parejas de complejos **9Pr/9Yb** o **9Nd/9Yb**, deberían tener signo contrario. Sin embargo, aunque los complejos **9Pr** y **9Yb** presentan factores  $D$  de signo contrario, los desplazamientos de pseudocontacto ( $\delta^{\text{pc}}$ ) son del mismo signo. Cabe especular con la posibilidad de que estas divergencias sean debidas a que el complejo **9Pr** pudiera tener un diferente índice de coordinación debido a la

<sup>305</sup> (a) Bleaney, B. *J. Magn. Reson.* **1972**, *8*, 91. (b) Allegrozzi, M.; Bertini, I.; Janik, M. B. L.; Lee, Y.-M.; Liu, G.; Luchinat, C. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4154. (c) Mironov, V.; Galyametdinov, Y. G.; Ceulemans, A.; Görlner-Warland, C.; Binnemans, K. *J. Chem. Phys.* **2002**, *116*, 4673.

presencia de moléculas de agua (o de acetonitrilo) de coordinación en su estructura, mientras que en el caso del complejo **9Yb**, al no ser capaz de expandir su índice de coordinación, no se encontrarían presentes.

Por el momento, el análisis cuantitativo (estructural) de los  $\delta^{\text{pc}}$  se ha realizado con la mayor precisión posible en las unidades de binaftol mientras que no se ha podido optimizar con la precisión deseada los restos dietilamino como consecuencia de las dificultades para interpretar los datos relativos a dichos restos laterales. Una de las causas es atribuible a la movilidad que presentan estos grupos en disolución al no participar directamente en la coordinación del lantánido central, lo que acarrea que los desplazamientos químicos observados sean un promedio de las múltiples conformaciones existentes. Además, existe una dificultad añadida, ya que debido a la presencia de hidrógenos y carbonos diastereotópicos en el complejo **9La**, la obtención de un valor de  $\delta^{\text{diam}}$  preciso para este complejo es complicado.

A pesar de los inconvenientes y las limitaciones anteriormente mencionados, del análisis de los desplazamientos de pseudocontacto ( $\delta^{\text{pc}}$ ) del complejo **9Yb** y, tras emplear el programa informático PERSEUS para ajustar los parámetros geométricos desconocidos (Tabla 2.3) en función de los valores de desplazamientos de pseudocontacto ( $\delta^{\text{pc}}$ ) calculados, se llegó a la obtención de una geometría molecular para el complejo **9Yb** (Figuras 2.13 y 2.14) caracterizada por los siguientes aspectos estructurales relevantes:

**Tabla 2.3. Parámetros principales y ángulos diedros ajustados para el ligando 5a en el complejo 9Yb. Valores obtenidos mediante el programa PERSEUS.**

Parámetros principales y ángulos diedros ajustados para el ligando <b>5a</b> en el complejo <b>9Yb</b>
$D$ , ppm Å = $-1320 \pm 250$
$\theta$ (°) = $8 \pm 5$
$\Psi$ (°) = $12 \pm 10$
$C_8-C_1-C_1'-C_8'$ = $69^\circ$
$C_2-C_3-C_9-N$ = $44^\circ$
$C_3-C_9-N-C_{10b}$ = $57^\circ$
$C_9-N-C_{10a}-C_{11}$ = $43^\circ$
$C_9-N-C_{10b}-C_{11}'$ = $161^\circ$

(a) El eje intrabinaftalénico se encuentra prácticamente perpendicular respecto al eje de simetría  $C_3$  del complejo, de tal manera que los tres ligandos binaftolamina **5a** quedan dispuestos aproximadamente en el plano pseudoecuatorial del complejo tal y como se desprende de la magnitud y del signo de los valores de  $\delta^{\text{pc}}$  para el complejo **9Yb**. Para este complejo, los desplazamientos de pseudocontacto ( $\delta^{\text{pc}}$ ) calculados para los núcleos aromáticos son negativos tanto en el espectro  $^1\text{H}$  NMR como en el espectro  $^{13}\text{C}$  NMR demostrando que esta porción del ligando debe quedar confinada en la región ecuatorial. De hecho, teniendo en cuenta la ecuación McConnell-Robertson (Ecuación 2.1), deberíamos esperar un cambio de signo para los núcleos que quedaran dispuestos fuera del cono



definido por el ángulo azimutal  $\Omega = 54.7^\circ$ . Esta disposición de los ligandos aporta un dato estructural relevante, esto es, que las posiciones axiales son más accesibles debido a la congestión que sufren los ligandos en el plano ecuatorial de la molécula. Quizás, este sea un detalle importante a tener en cuenta para su posterior aplicación como catalizadores enantioselectivos.

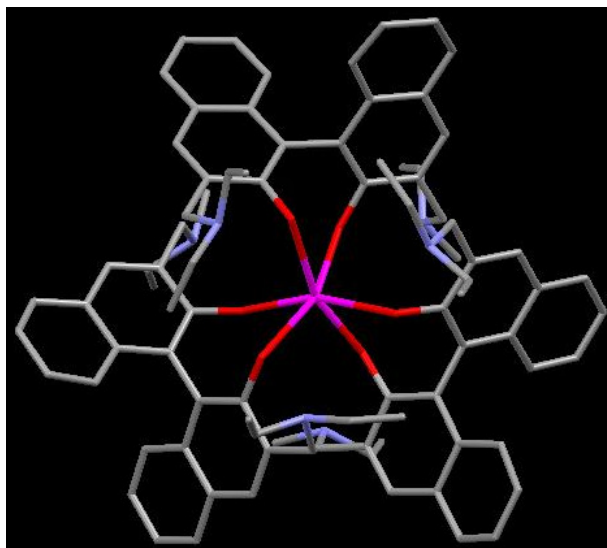


Figura 2.13. Vista desde arriba de la estructura en disolución obtenida para el complejo 9Yb a partir del análisis de los desplazamientos de pseudocontacto ( $\delta^{PC}$ ) efectuada mediante el programa PERSEUS. Los hidrógenos se han omitido para una mayor claridad. (Distancias:  $\text{Yb-O}_{\text{fenólico}} = 2.2 \text{ \AA}$  y  $2.6 \text{ \AA}$ ; ángulos  $\text{O}_{\text{fenólico}}\text{-Yb-O}_{\text{fenólico}} = 76.3^\circ$ ; ángulos diedros de los biarilos =  $68.6^\circ$ ).

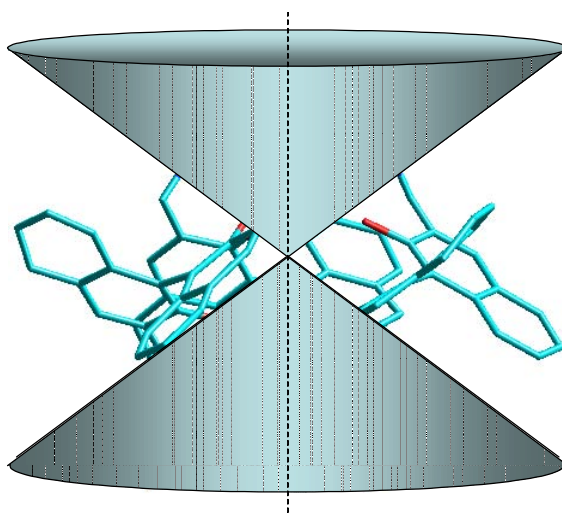


Figura 2.14. Vista lateral de la estructura en disolución obtenida para el complejo 9Yb a partir del análisis de los desplazamientos de pseudocontacto ( $\delta^{PC}$ ) efectuada mediante el programa PERSEUS. El doble cono representa la superficie de cambio de signo de los desplazamientos de pseudocontacto ( $\delta^{PC}$ ): los núcleos dentro del cono experimentan un desplazamiento a campo alto, mientras que los que quedan fuera de él experimentan el efecto contrario.

(b) La orientación de las cadenas laterales dietilamino es más o menos paralela al eje de simetría  $C_3$  tal y como se desprende del signo y magnitud de los valores de  $\delta^{pc}$  para el complejo **9Yb**. Para este complejo, los desplazamientos de pseudocontacto ( $\delta^{pc}$ ) calculados para los núcleos pertenecientes a las cadenas laterales son positivos, es decir, deben quedar confinados en la región axial de la molécula.

(d) El desplazamiento químico de los hidrógenos fenólicos en el espectro  $^1\text{H}$  NMR en  $\text{CD}_3\text{CN}$  (singlete muy ancho situado a 33.1 ppm) es indicativo de su proximidad respecto al eje de simetría  $C_3$ . Además, deben encontrarse muy próximos al átomo de oxígeno del grupo fenólico y al nitrógeno del resto dietilamino (distancias  $\text{O}_{\text{fenólico}}-\text{N} = 2.7$  y  $3.2 \text{ \AA}$ ). Es, por tanto, coherente proponer que una vez formado el complejo, persisten los enlaces de hidrógeno intramoleculares que presenta la binaftolamina **5a** libre (distancia  $\text{O}_{\text{fenólico}}-\text{N} = 2.7 \text{ \AA}$ ). Desafortunadamente, el intercambio que se establece con el agua residual del  $\text{CD}_3\text{CN}$  dificulta su determinación más precisa en la estructura.

La curiosa disposición espacial adoptada por los ligandos una vez formado el complejo **9Yb** queda reflejada en algunos aspectos interesantes que se han estudiado con mayor profundidad. Por una parte, los desplazamientos químicos especialmente elevados de los hidrógenos  $\text{H}_{9a}$  y  $\text{H}_{9b}$  en el espectro  $^1\text{H}$  NMR del complejo **9La** tan sólo pueden ser justificados por la presencia de estos hidrógenos en posiciones muy cercanas a los anillos aromáticos del binaftol, lo cual apoyaría la tendencia de los ligandos a disponerse en el plano pseudoecuatorial de la molécula (Figura 2.14). Por otra, la participación del átomo de nitrógeno de los restos dietilamino en la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares con los hidrógenos de los grupos fenólicos, junto con la congestión estérica que presenta el complejo **9Yb** son responsables del intercambio lento (en la escala de tiempos de la NMR) entre cada uno de los hidrógenos diastereotópicos de los grupos  $-\text{CH}_2-$  y  $-\text{CH}_3$  en los restos dietilamino.

Mediante un experimento EXSY<sup>32</sup> se confirmó el intercambio entre estas dos señales (Figura 2.15) y se calculó la constante de velocidad de este intercambio ( $k$ ) mediante la rutina *ExsyCalc* obteniendo un valor de  $k = 0.25(3) \text{ s}^{-1}$ .

Al realizar un espectro  $^1\text{H}$  NMR a temperatura variable también se observó que estas señales están involucradas en un proceso dinámico (Figura 2.16). El aumento de la temperatura provoca un fuerte ensanchamiento en ambas señales, aunque incluso a  $T = 348 \text{ K}$  (la máxima temperatura alcanzada) se encuentran lejos de la coalescencia. A la temperatura de  $313 \text{ K}$  la multiplicidad de las señales empieza a hacerse evidente. Aplicando el análisis de forma de línea (*lineshape analysis*)<sup>306</sup> se determinó que la energía de activación para este intercambio es  $\Delta G^\ddagger = 77 \text{ KJ}\cdot\text{mol}^{-1}$  y la constante de velocidad de intercambio  $k = 0.26 \text{ s}^{-1}$ , valor muy próximo al calculado mediante el experimento EXSY.

<sup>306</sup> Heard, P. J. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 551.

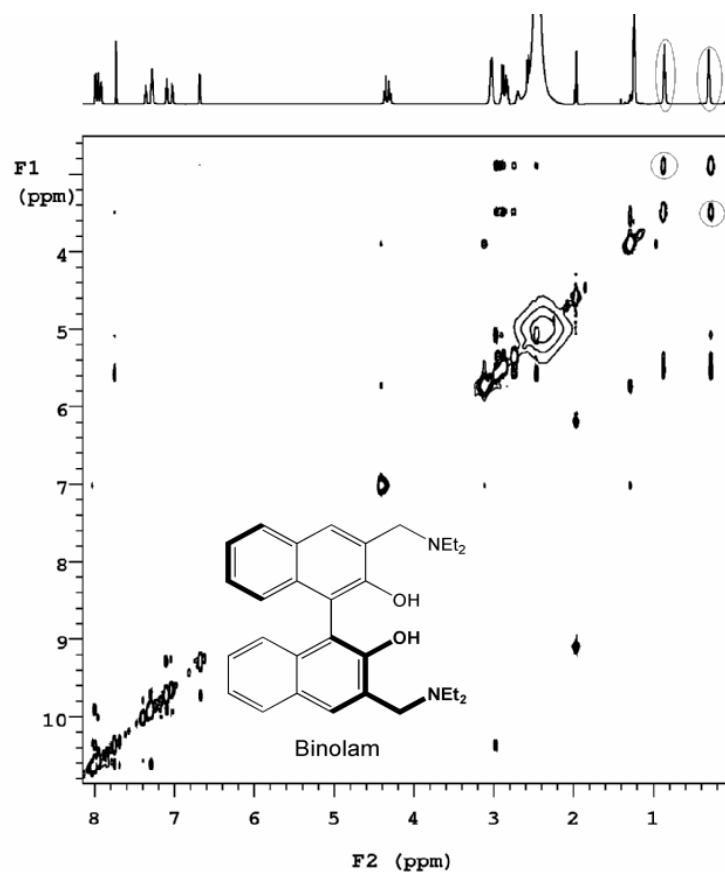


Figura 2.15. Espectro EXSY ( $\tau_{\text{mix}} = 1$  s) del complejo 9La a  $T = 298$  K en  $\text{CD}_3\text{CN}$ . Los picos de cruzamiento que conectan los dos grupos metilo que intercambian se han señalado con un círculo.

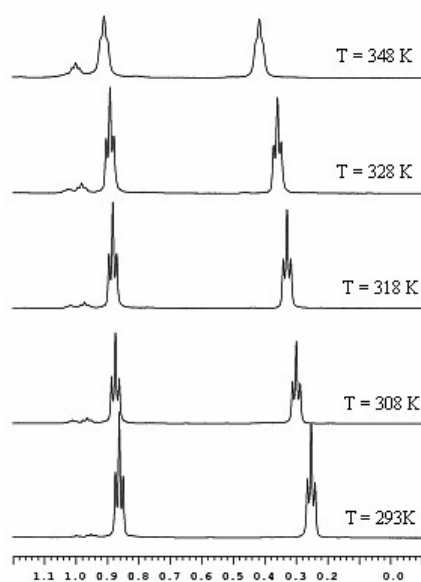


Figura 2.16. Región 0-1 ppm ampliada del espectro  $^1\text{H}$  NMR del complejo 9La en  $\text{CD}_3\text{CN}$  a temperatura variable.

Respecto al estudio mediante dicroísmo circular del complejo **9Yb** cabe mencionar que tan sólo se han llevado a cabo mediciones preliminares. Hemos obtenido el espectro de dicroísmo circular en la región del infrarrojo cercano (NIR-CD) de una muestra enantioméricamente pura del complejo ( $\Delta,S,S,S$ )-**9Yb** (preparada a partir de la binaftolamina (*S*)-**5a**) en CH<sub>3</sub>CN. Dicho espectro está caracterizado por la presencia de una única banda negativa situada a 972.5 nm ( $\Delta\epsilon = -0.07$ ).<sup>307</sup>

### 2.1.2.1. Evaluación de la labilidad cinética en disolución de los complejos de estequiometría 3:1 **9Ln**

Con el objetivo de avanzar en el conocimiento de la estructura en disolución de los complejos de estequiometría 3:1 entre la binaftolamina **5a** y triflatos de lantánidos (III) **9Ln** investigamos su labilidad cinética, no sólo porque podría ser de importancia para su posterior aplicación en reacciones de catálisis enantioselectiva, sino también porque dicha labilidad cinética debería influir en su estabilidad en medio acuoso. Elegimos para su estudio, en primer lugar, el complejo 3:1 de de lantano **9La**.

En este punto, consideramos oportuno disponer de la binaftolamina **5a** marcada con deuterio en lugar de hidrógeno en los carbonos bencílicos, ya que las señales bencílicas aportan una información muy relevante acerca de la existencia de complejación. Desde el punto de vista sintético, accedimos fácilmente a la binaftolamina **5a-d<sub>4</sub>** empleando una disolución comercial 1M de deuteruro de aluminio y litio (LiAlD<sub>4</sub>) en tetrahidrofurano anhidro en la reacción de reducción de la diamida precursora **4<sup>a</sup>** (Figura 2.17). Las propiedades espectroscópicas de la binaftolamina **5a-d<sub>4</sub>** son idénticas a la binaftolamina **5a** a excepción de las señales de los hidrógenos bencílicos que no aparecen en el espectro <sup>1</sup>H NMR al estar deuterados.

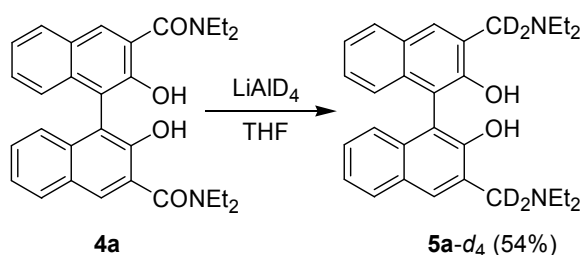
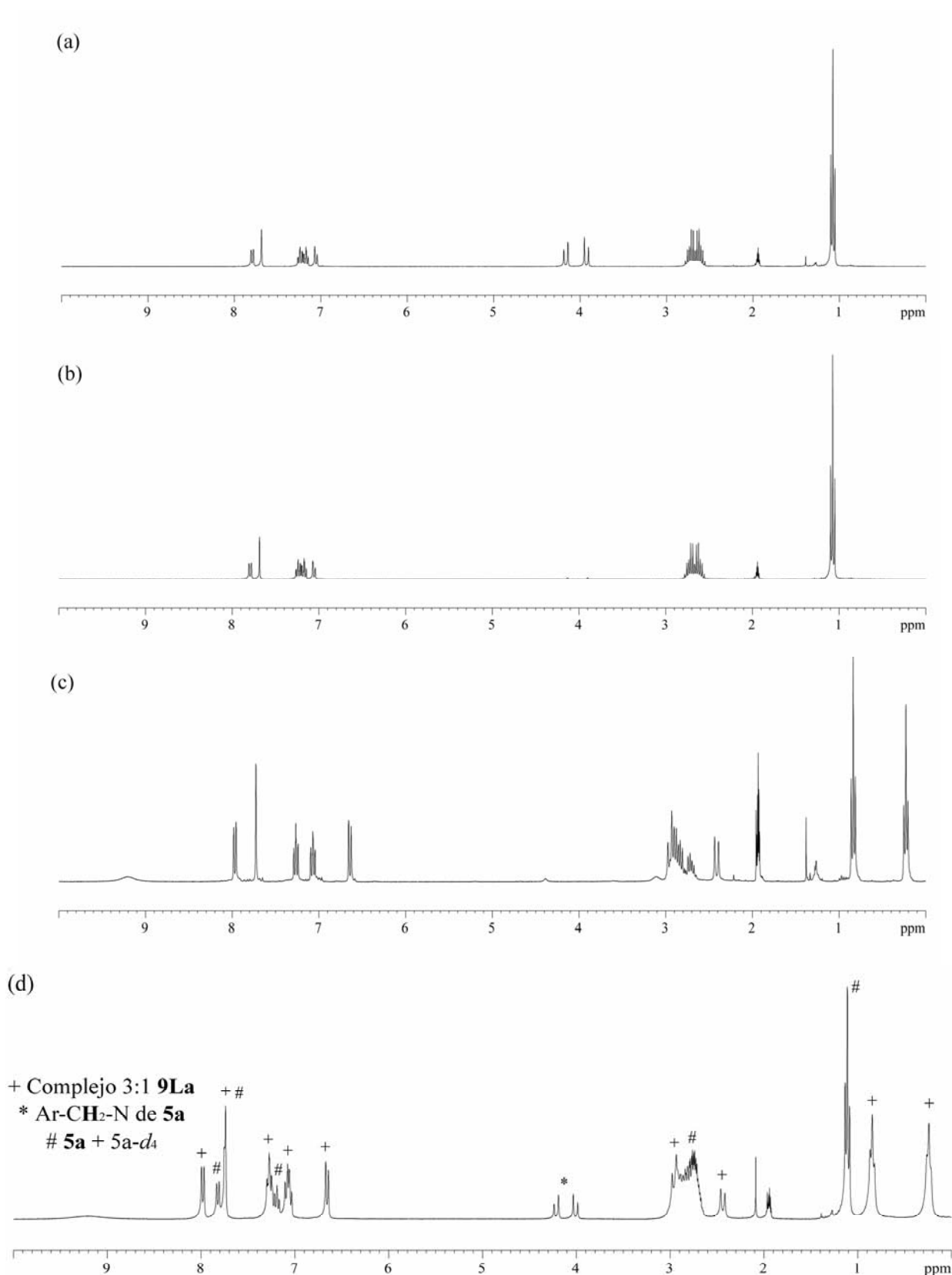


Figura 2.17. Procedimiento utilizado en la síntesis de la binaftolamina **5a-d<sub>4</sub>**.

Primeramente, decidimos evaluar los cambios producidos en espectroscopia NMR al preparar una mezcla de aproximadamente 1 equiv. del complejo 3:1 de lantano **9La** y 1 equiv. de la binaftolamina **5a-d<sub>4</sub>**.

<sup>307</sup> Este valor es significativamente menor al calculado para el complejo heterobimetálico YbSB de Shibasaki, lo cual apoya que el complejo **9Yb** posee una estructura diferente.



**Figura 2.18.** Intercambio de ligando en disolución observado al preparar una mezcla de aprox. 1 equiv. del complejo 3:1 de lantano **9La** y 1 equiv. de la binaftolamina **5a-d<sub>4</sub>**. (a) Espectro <sup>1</sup>H NMR de la binaftolamina **5a** en CD<sub>3</sub>CN. (b) Espectro <sup>1</sup>H NMR de la binaftolamina **5a-d<sub>4</sub>** en CD<sub>3</sub>CN. (c) Espectro <sup>1</sup>H NMR del complejo 3:1 de lantano **9La** en CD<sub>3</sub>CN. (d) Espectro <sup>1</sup>H NMR de una mezcla de aprox. 1 equiv. del complejo 3:1 de lantano **9La** y 1 equiv. de la binaftolamina **5a-d<sub>4</sub>** en CD<sub>3</sub>CN.

El espectro  $^1\text{H}$  NMR en  $\text{CD}_3\text{CN}$  (Figura 2.18) de esta mezcla recientemente preparada mostró, de inmediato, la aparición de las señales correspondientes a los hidrógenos bencílicos de la binaftolamina **5a** libre, hecho indicativo de que en disolución tiene lugar un intercambio entre los ligandos binaftolamina **5a** coordinados que forman parte del complejo y la binaftolamina **5a-d<sub>4</sub>** libre añadida. Este intercambio es lento en la escala de tiempos de la NMR, ya que el espectro  $^1\text{H}$  NMR permite observar las dos especies por separado. Por consiguiente, podemos afirmar que en el complejo 3:1 de lantano **9La** las interacciones lantano-binaftolamina **5a** son lábiles.

Sistemáticamente, realizamos el mismo experimento con el resto de complejos 3:1 de lantánidos **9Ln** ( $\text{Ln} = \text{Sc}, \text{Pr}, \text{Nd}, \text{Sm}, \text{Eu}, \text{Gd}, \text{Yb}$ ) preparados, pudiendo distinguir dos comportamientos límite claramente diferenciados. Por una parte, al mezclar aproximadamente 1 equiv. del complejo 3:1 de escandio **9Sc** y la binaftolamina **5a-d<sub>4</sub>** no dio lugar a la aparición de las señales debidas a la binaftolamina **5a** libre, lo cual implica que no existe intercambio entre el ligando libre y el complejado. Por otra, en el resto de mezclas preparadas a partir de los otros complejos **9Ln** ( $\text{Ln} = \text{Pr}, \text{Nd}, \text{Sm}, \text{Eu}, \text{Gd}, \text{Yb}$ ) y la binaftolamina **5-d<sub>4</sub>** observamos, de nuevo, la aparición de las señales debidas a la binaftolamina **5a** libre, pero en menor proporción que en el caso del complejo **9La**, lo cual sugería la existencia de una gradación en la labilidad cinética, relacionada con el número de posiciones de coordinación del lantánido y ello, posiblemente influenciado por el diferente tamaño y acidez de Lewis de los cationes lantánidos.

Como apoyo adicional, un experimento EXSY<sup>52</sup> (Figura 2.19) de una mezcla de 1 equiv. del complejo 3:1 de lantano **9La** y de aproximadamente 1 equiv. de la binaftolamina **5a** permitió demostrar que el ligando complejado y el ligando libre se encuentran, en disolución, en intercambio, confirmando las observaciones anteriores, es decir, que la coordinación de la binaftolamina **5a** al lantano (III) central es de naturaleza lábil.

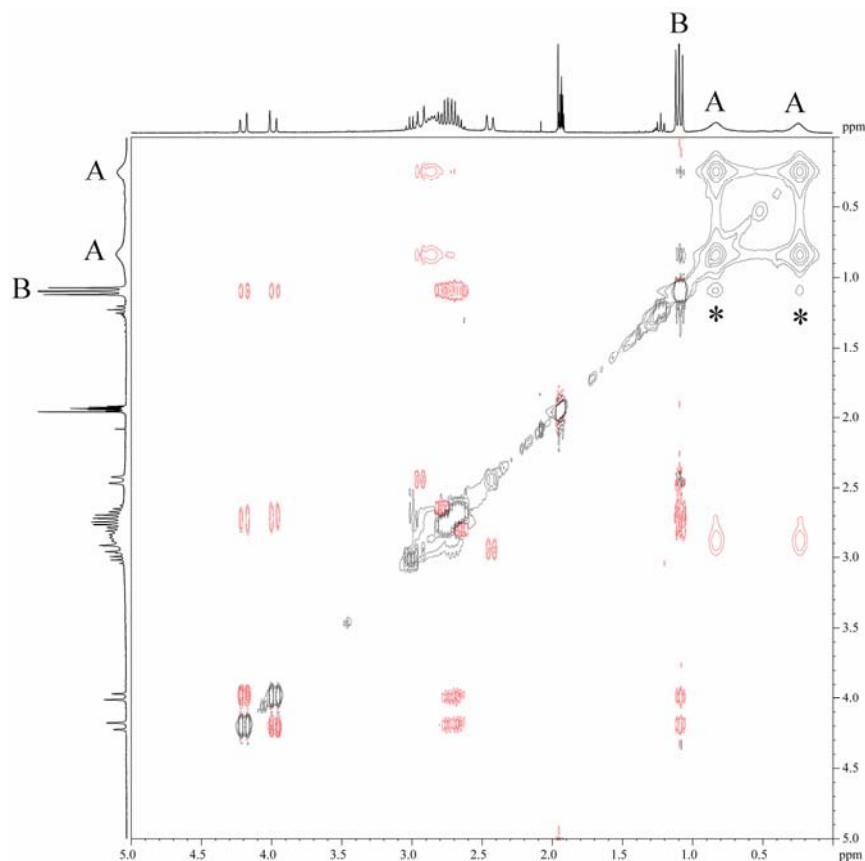


Figura 2.19. Espectro EXSY ( $\tau_{\text{mix}} = 1.2$  s) del complejo 3:1 de lantano **9La** en presencia de aproximadamente 1 equiv. de (*R,S*)-Binolam **5a** a  $T = 293$  K en  $\text{CD}_3\text{CN}$ . Las señales marcadas con \* indican intercambio entre las señales debidas a los hidrógenos de los grupos metilo en el complejo 3:1 de lantano **9La** (A) y en el ligando libre **5a** (B).

Si bien no tenemos pruebas definitivas para identificar si el modo de intercambio ocurre a través de un mecanismo asociativo o disociativo, el hecho de que el complejo de escandio **9Sc** no sufra intercambio alguno apunta a que el mecanismo de intercambio, si es común para todo el resto de complejos **9Ln**, sea del tipo asociativo teniendo en cuenta la facilidad con que los lantánidos pueden aumentar sus índices de coordinación (Figura 2.20).

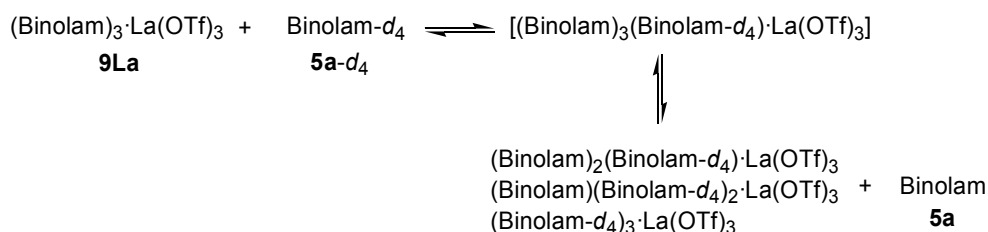


Figura 2.20. Plausible mecanismo asociativo de intercambio de ligando para el complejo **9La**.

Por consiguiente, la labilidad cinética observada en todos los complejos **9Ln** (a excepción del complejo de escandio **9Sc**) y, especialmente, en el complejo de lantano **9La**, sugería que su capacidad

catalítica podría venir facilitada por la tendencia al intercambio de sus propios ligandos con los sustratos y/o reactivos de la reacción.

### 2.1.3. Estudios estructurales en estado sólido de los complejos de estequiometría 3:1 $9Ln$

Lamentablemente, hasta el momento, no hemos podido obtener ningún cristal, con la suficiente calidad para realizar una difracción de rayos X, de alguno de los complejos  $9Ln$  sintetizados que aporte el dato definitivo de su estructura en estado sólido.

Como pruebas indirectas que describen su estructura cabe recordar que J. González, en su tesis doctoral,<sup>103</sup> consiguió poner de manifiesto la elevada tendencia del *N*-óxido de la binaftolamina **5a** a formar complejos de estequiometría 3:1 con triflatos de lantánidos (III) ( $Ln = Sc, La, Eu, Gd, Yb$ ). Estos complejos fueron caracterizados estructuralmente mediante espectroscopia NMR y espectrometría de masas. Además, pudo cristalizar el complejo racémico 3:1 del *N*-óxido de la binaftolamina **5a** y triflato de escandio (III) a partir de una mezcla acetonitrilo/agua (1:1) y obtener la estructura de difracción de rayos X.<sup>308</sup> No obstante, el refinado final de la estructura de esta molécula no fue tan satisfactorio como cabría esperar debido a la aparición de unos restos de densidad electrónica relativamente alta a unas distancias inesperadas (del orden de 2.7 Å respecto al átomo de escandio) e, inicialmente, inexplicables.

Para determinar el origen de esta contaminación, en el presente trabajo de tesis doctoral, obtuvimos nuevos cristales del complejo racémico 3:1 del *N*-óxido de la binaftolamina **5a** y triflato de escandio (III). Tras observar, por dos veces, en cristales procedentes de cristalizaciones diferentes y medidos a distintas temperaturas que dichos restos de densidad electrónica relativamente alta eran constantes, postulamos que su origen era debido a la presencia de iones escandio (III) posiblemente originados por la hidrólisis parcial del complejo. Tomando esta hipótesis como la más verosímil, se pudo realizar el refinado final de los datos de la estructura monocristalina del complejo de escandio (III) de forma satisfactoria<sup>309</sup> considerando que las ocupaciones de los iones escandio (III) son del orden de un 6-8%.

Por consiguiente, el análisis efectuado del difractograma de rayos X (Figura 2.21) indica que se forman únicamente los complejos 3:1 que presentan la misma quiralidad en los tres ligandos, además de haberse inducido la formación de un centro quiral adicional en el escandio. También se aprecia que en la celda unidad existen los dos enantiómeros del complejo que designamos por ( $\Delta,S,S,S$ ) y ( $\Lambda,R,R,R$ ).<sup>310</sup> Parece, por lo tanto, que la quiralidad de hélice inducida en el escandio depende de la quiralidad de los

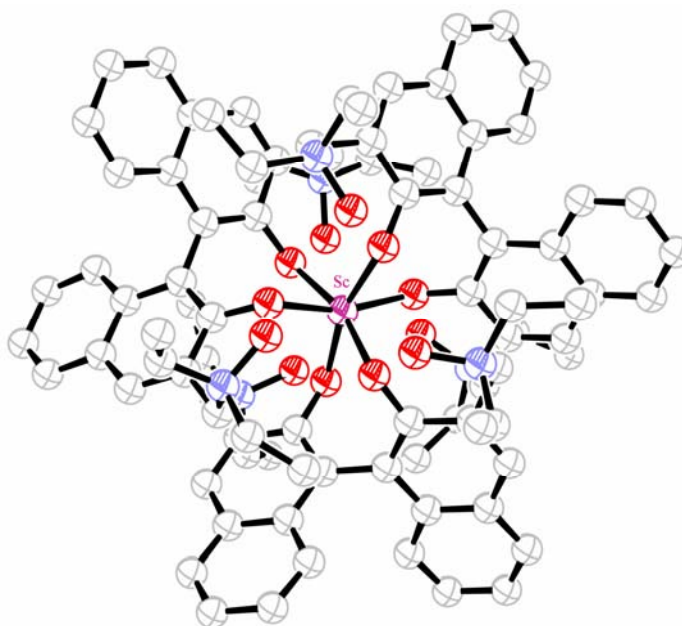
<sup>308</sup> Datos cristalográficos para este complejo a 298 K:  $C_{93}H_{108}F_9N_6O_{21}S_3Sc(CH_3CN)_5$ ,  $M = 1958.02$ , monoclinico, grupo espacial  $P2_1/n$ ,  $a = 19.462(1)$  Å,  $b = 24.940(1)$  Å,  $c = 24.363(3)$  Å,  $\beta = 108.64(7)^\circ$ ,  $V = 11205.08$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $R = 0.192$ ,  $R_w = 0.281$ .

<sup>309</sup> Datos cristalográficos para este complejo a 100 K:  $C_{90}H_{102}F_9N_6O_{12}Sc_{1.14} \cdot 3(CF_3SO_3) \cdot 5(CH_3CN) \cdot O \cdot 0.2(O)$ ,  $M = 2182.75$ , monoclinico, grupo espacial  $P2_1/n$ ,  $a = 19.2159(4)$  Å,  $b = 24.6738(6)$  Å,  $c = 23.9279(6)$  Å,  $\beta = 108.75(10)^\circ$ ,  $V = 10742.8$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 4$ ,  $R = 0.075$ ,  $R_w = 0.223$ .

<sup>310</sup> Los símbolos  $\Delta$  y  $\Lambda$  representan el tipo de quiralidad de hélice inducida en el escandio debido a la formación del complejo.



ligandos que forman el complejo. Esta propiedad, común para átomos metálicos octaédricos, está bien documentada en la bibliografía<sup>311</sup> y se ha denominado quiralidad predeterminada en centros metálicos.



**Figura 2.21.** Estructura de difracción de rayos X a 298 K del complejo 3:1 racémico formado a partir de 3 equiv. del *N*-óxido de la binaftolamina **5a** y 1 equiv. de triflato de escandio (III). Sólo se representa el enantiómero ( $\Delta,S,S,S$ ). Los hidrógenos se han omitido para una mayor claridad. (Distancias: Sc-O<sub>fenólico</sub> = 2.1 Å, Sc-O<sub>N-óxido</sub> = 4.1 Å, O<sub>fenólico</sub>-O<sub>N-óxido</sub> = 2.5 Å; ángulos O<sub>fenólico</sub>-Sc-O<sub>fenólico</sub> = 83.7°, 84.7°, 85.4°, ángulos diedros de los biarilos = 60.4°, 63.2° y 65.7°).

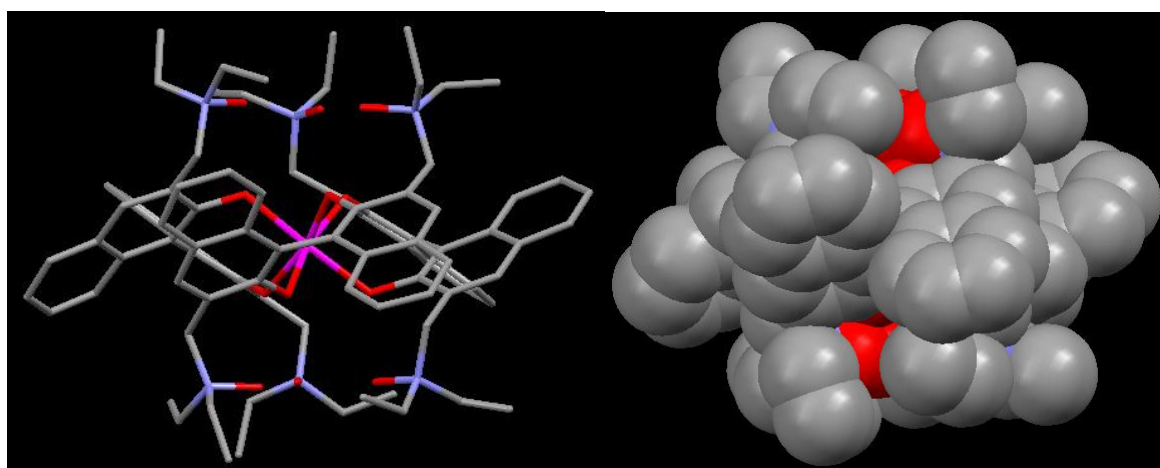
El átomo de escandio presenta una geometría pseudooctaédrica distorsionada en donde los oxígenos fenólicos son los que ocupan las seis posiciones de coordinación. Para una mayor claridad, en la Figura 2.21 los triflatos no se han representado ya que no están fijos en una posición espacial, sino que se encuentran rodeando aleatoriamente esta estructura cuasiesférica formada por el escandio y los tres *N*-óxidos. Además, aparecen también cinco moléculas de acetonitrilo procedentes del disolvente de cristalización que tampoco han sido representadas, ya que al encontrarse dispersas en la segunda esfera de coordinación, no se pueden localizar con suficiente precisión en el espacio. Parece que se encuentran rellenando huecos de una macroestructura de pares iónicos, pero sin que ninguna de ellas tenga una relación directa con el escandio, es decir, formando parte de su primera esfera de coordinación.

El único punto que quedaba por concretar de la estructura en estado sólido del complejo derivado del *N*-óxido de la binaftolamina **5a** y triflato de escandio (III) era la posición de los hidrógenos fenólicos, ya que la difracción de electrones no es capaz de localizarlos con gran precisión en el espacio. El dato ofrecido por la difracción de rayos X consistió en una distancia entre el oxígeno fenólico y el oxígeno del *N*-óxido igual a 2.5 Å, valor muy característico para un enlace de hidrógeno. Mediante los experimentos bidimensionales DQF-COSY y HMBC se determinó, efectivamente, que los hidrógenos

<sup>311</sup> Knof, U.; Zelewsky, A. V. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1999**, *38*, 302.

fenólicos se encuentran transferidos a los oxígenos del grupo *N*-óxido que actúa como base interna en el proceso de complejación. Dado que la distancia entre los dos oxígenos involucrados es de 2.5 Å, parece razonable proponer que el resto NOH se encuentra formando un enlace de hidrógeno con el oxígeno fenólico.

Cabe destacar que la geometría molecular del complejo derivado del *N*-óxido de la binaftolamina **5a** y triflato de escandio (III) está caracterizada por la congestión que sufren los ligandos *N*-óxido en el plano pseudoecuatorial de la molécula, dando como resultado una estructura cuyas posiciones axiales son accesibles (Figura 2.22).



**Figura 2.22.** Vista lateral de la estructura de difracción de rayos X del complejo derivado del *N*-óxido de la binaftolamina **5a** y triflato de escandio (III).

De hecho, esta estructura presenta una elevada similaridad con la estructura en disolución del complejo **9Yb** obtenida a partir de espectroscopia NMR de núcleos paramagnéticos (Figura 2.23). En ambos casos, la disposición del eje intrabinaftalénico de cada uno de sus respectivos ligandos es, prácticamente, perpendicular al eje de simetría  $C_3$  del complejo, provocando que éstos se sitúen en el plano pseudoecuatorial de la molécula. Las estructuras resultantes presentan las posiciones axiales más accesibles debido a la congestión que sufren los ligandos en el plano pseudoecuatorial.

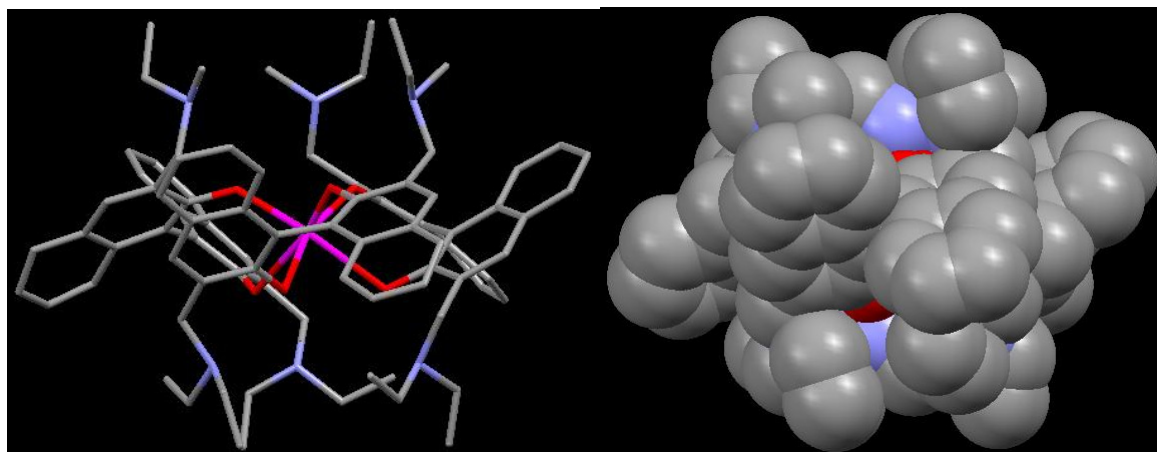


Figura 2.23. Vista lateral de la estructura en disolución obtenida mediante espectroscopia NMR de núcleos paramagnéticos del complejo **9Yb**.

La estructura propuesta para el complejo de estequiometría 3:1 derivado del *N*-óxido de la binaftolamina **5a** y triflato de escandio (III) es la representada en la Figura 2.24. En ella, los tres ligandos *N*-óxido se coordinan al escandio central a través de los oxígenos fenólicos, los cuales han transferido el hidrógeno al oxígeno del grupo *N*-óxido. La geometría pseudo-octaédrica resultante, moderadamente distorsionada, presenta una estructura global cuasiesférica con carga global positiva +3, en donde los triflatos actúan como contraiones. Se puede definir, pues, esta especie como un *tris*-triflato de hexaarilóxido de escandio (III) cuya carga se neutraliza con seis restos hidroxilamonio dispuestos a su alrededor.

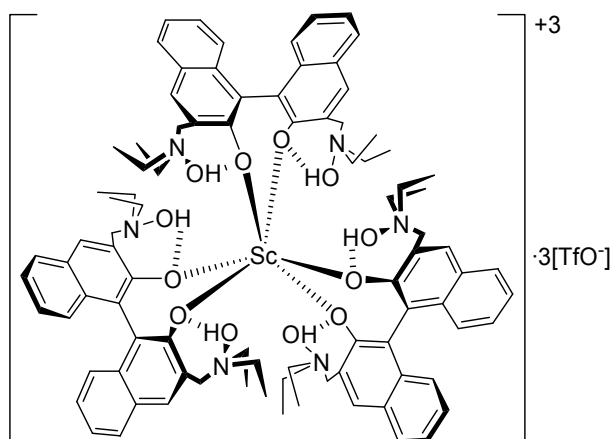
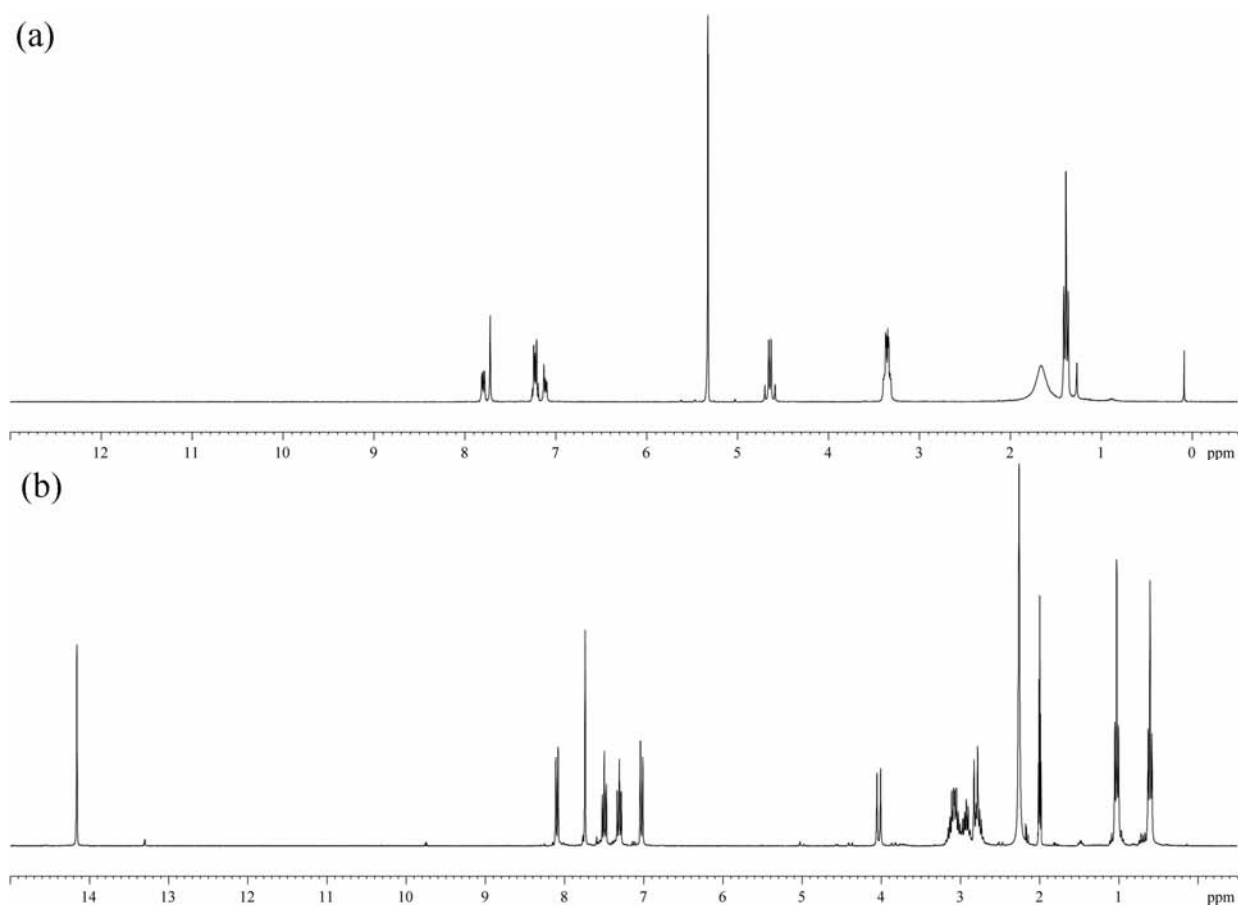


Figura 2.24. Estructura postulada para el complejo de estequiometría 3:1 a partir de triflato de escandio (III) y el *N*-óxido de la binaftolamina **5a**.

Como se ha mencionado anteriormente, el complejo derivado del *N*-óxido de la binaftolamina **5a** y triflato de escandio (III) fue caracterizado estructuralmente en disolución mediante espectroscopia NMR, resultando muy valiosa la comparación de sus espectros  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR (Figura 2.25) con los de nuestros complejos **9Ln** de interés (Figuras 2.1 y 2.3).

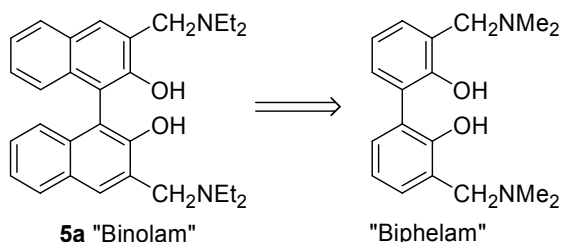


**Figura 2.25.** (a) Espectro  $^1\text{H}$  NMR del *N*-óxido de la binaftolamina **5a** en  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ . (b) Espectro  $^1\text{H}$  NMR del complejo de estequiometría 3:1 preparado a partir del *N*-óxido de la binaftolamina **5a** y triflato de escandio (**III**) en  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

El análisis detallado del espectro  $^1\text{H}$  NMR del complejo derivado del *N*-óxido de la binaftolamina **5a** y triflato de escandio (III) permite determinar que se produce un desplazamiento a campo alto, a la vez que un desdoblamiento de las señales de los hidrógenos bencílicos  $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{N}$  y de los hidrógenos de los restos  $-\text{CH}_2$  y  $-\text{CH}_3$  de los grupos etilo. Es destacable, asimismo, como el hidrógeno fenólico pasa de ser una señal ancha a 16 ppm a convertirse en un singlete estrecho y bien definido a 14.2 ppm confirmándose la transferencia de los hidrógenos fenólicos a los grupos *N*-óxido. Todas estas observaciones son coherentes con las efectuadas a partir de la estructura de difracción de rayos X, lo cual apoya la similaridad de las estructuras en disolución y en estado sólido.

Habida cuenta de la gran analogía existente entre los espectros  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del complejo derivado del *N*-óxido de la binaftolamina **5a** y triflato de escandio (III) y nuestros complejos **9Ln** de interés, creemos firmemente que las estructuras de los complejos **9Ln** también deben corresponder a especies de estequiometría 3:1, con simetría  $D_3$ , hexacoordinadas y con la misma quiralidad predeterminada en el átomo lantánido central.

Como apoyo estructural adicional, recurrimos a los cálculos computacionales. Ante la imposibilidad de abordar computacionalmente las estructuras de los complejos **9Ln** debido a su elevado número de átomos, utilizamos como modelo una estructura más simple, pero representativa de nuestros complejos. Para tal efecto, empleamos un modelo simplificado del ligando binaftolamina **5a** (Figura 2.26) denominado “Biphelam”.<sup>312</sup>



**Figura 2.26. Modelo simplificado de la binaftolamina 5a denominado “Biphelam” utilizado en los cálculos computacionales.**

El resultado final fue la obtención de la geometría optimizada<sup>313,314</sup> de una estructura simplificada del complejo 3:1 de lantano **9La**, denominada **m9La**, en el que la binaftolamina **5a** se ha sustituido por “Biphelam”. Dicha estructura (Figura 2.27) apoya la geometría octaédrica del complejo y la naturaleza quiral del lantánido central hexacoordinado. No obstante, cabe mencionar que existen ciertas divergencias respecto a la estructura obtenida para el complejo derivado del *N*-óxido de la binaftolamina **5a** y triflato de escandio (III) mediante difracción de rayos X y a la estructura obtenida para el complejo **9Yb** mediante espectroscopia NMR de núcleos paramagnéticos. La estructura DFT presenta una distorsión importante de los bifenilos (no planaridad) y una disposición de los ejes de los biarilos más paralela al eje de simetría  $C_3$ , mientras que las estructuras de difracción de rayos X y espectroscopia NMR de núcleos paramagnéticos no corroboran esta ausencia de planaridad, mostrando una disposición de los ejes de los biarilos prácticamente perpendiculares al eje de simetría  $C_3$ .

Por otra parte, los cálculos computacionales indican que tiene lugar la transferencia del hidrógeno fenólico al resto dietilamino, los cuales habrían actuado como base interna en el proceso de complejación. Es decir, la estructura **m9La** estaría constituida por tres ligandos binaftóxido de dietilamonio. No obstante, al no poder llevar a cabo experimentos bidimensionales (DQF-COSY o HMBC) debido a que la señal de los hidrógenos fenólicos de los complejos **9Ln** es muy ancha, no

<sup>312</sup> Este modelo simplificado ha sido empleado en el estudio mecanístico de reacciones de hidrocianación enantioselectivas catalizadas por complejos de aluminio (III). Véase: Baeza, A.; Nájera, C.; Sansano, J. M.; Saá, J. M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3849.

<sup>313</sup> Detalles computacionales: La geometría **m9La** representada en la Figura 2.27 se optimizó a nivel DFT (B3LYP) sin ningún tipo de restricción, usando técnicas de gradientes. Se ha usado el conjunto de bases 6-31G\* para los átomos no metálicos y el potencial efectivo de electrones profundos del grupo de Stuttgart (MWB) para el átomo de lantano, tal y como está implantado en el programa Gaussian 98. Los puntos estacionarios se caracterizaron con el correspondiente análisis vibracional (todas las frecuencias reales). Las energías vibracionales del punto cero (ZPVE) se calcularon al mismo nivel y no están escaladas.

<sup>314</sup> Andrae, D.; Häusermann, U.; Dolg, M.; Stoll, H.; Preuss, H. *Theor. Chim. Acta* **1990**, *77*, 123.

podimos determinar, inequívocamente, la posición del hidrógeno fenólico, por lo que tan sólo podemos afirmar que estos hidrógenos deben encontrarse en una posición intermedia entre los oxígenos fenólicos y los nitrógenos de los restos dietilamino.

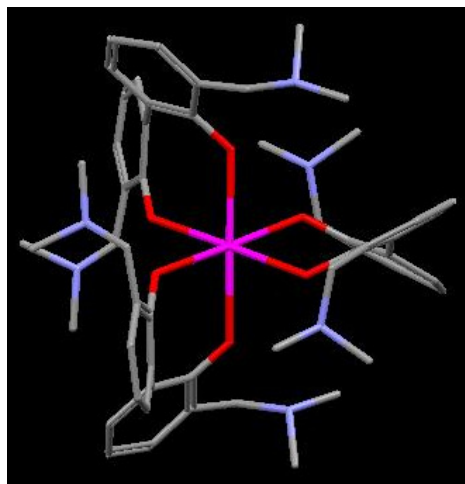


Figura 2.27. Geometría optimizada DFT (B3LYP) de m9La, una estructura simplificada del complejo 3:1 de lantano 9La. Los hidrógenos se han omitido para mayor claridad.

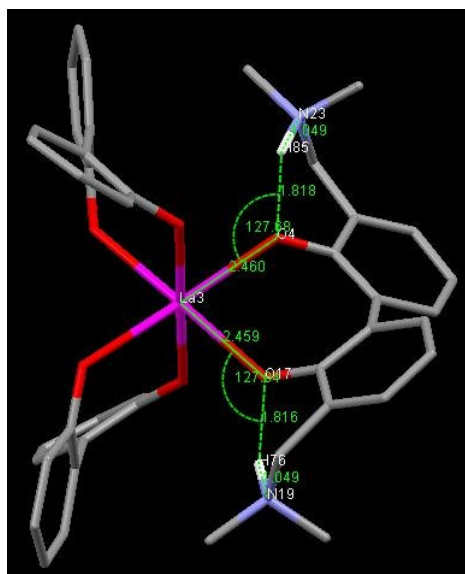
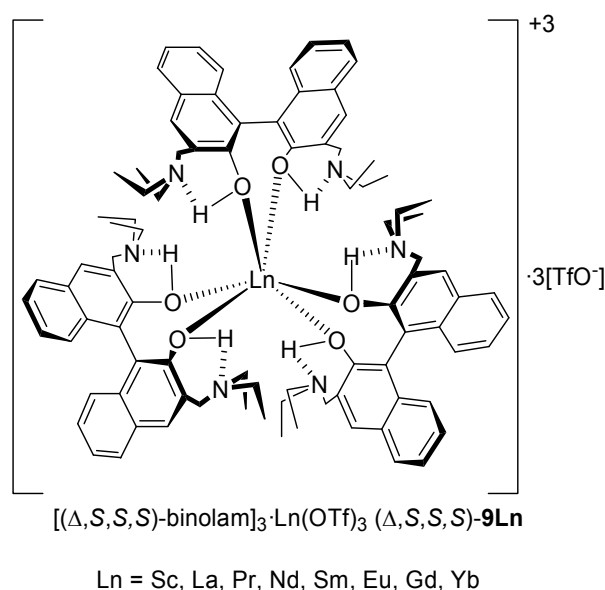


Figura 2.28. Red ordenada de centros ácido de Lewis-ácido de Brønsted-base de Brønsted (LABABB) presentes en la geometría optimizada DFT (B3LYP) m9La de una estructura simplificada del complejo 3:1 de lantano 9La.

De todas maneras, la estructura del punto estacionario encontrado mostró una serie de aspectos relevantes, tales como la alta simetría de esta estructura, así como la presencia de una red ordenada de centros ácido-base (La-O-H-N) que creemos deben ser de gran relevancia para explicar su actividad

catalítica (Figura 2.28). Según la terminología de Yamamoto<sup>315</sup> se trataría de una red ordenada de centros ácido de Lewis-ácido de Brønsted-base de Brønsted (LABABB) con las siguientes distancias: La-O = 2.548 Å, O-H = 1.817 Å, H-N = 1.049 Å, ángulos La-O-H = 127.8° y ángulo diedro La-O-N-H = 65.9°.

Sobre la base de todas las pruebas experimentales aportadas anteriormente para los complejos **9Ln**, las analogías realizadas sobre la estructura de difracción de rayos X del complejo 3:1 del *N*-óxido de la binaftolamina **5a** y triflato de escandio (III) y los cálculos computacionales realizados, la estructura general que proponemos para los complejos 3:1 de la binaftolamina (*S*)-**5a** y triflatos de lantánidos(III) ( $\Delta,S,S,S$ )-**9Ln** es la que se encuentra representada en la Figura 2.29.



**Figura 2.29.** Estructura postulada para los complejos 3:1 de la binaftolamina (*S*)-**5a** y triflatos de lantánidos (III) **9Ln**.

En ella, los tres ligandos binaftolamina se encuentran coordinados al catión lantánido (III) a través de los oxígenos fenólicos, los cuales han visto aumentada su capacidad coordinante debido a la existencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares con los resto dietilamino. La geometría de los complejos es pseudooctaédrica distorsionada. Alrededor de esta estructura cuasiesférica, con carga global positiva (+3), se encontrarían tres grupos triflato actuando como contraiones, quizás rodeando aleatoriamente la estructura.

#### 2.1.4. Estabilidad frente al agua de los complejos de estequiometría 3:1 **9Ln**

<sup>315</sup> (a) Yanagisawa, A.; Yamamoto, H. En *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlin, Germany, 1999; Vol. 3, pp. 1295-1306. (b) Yamamoto, H.; Futatsugi, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 1924.

Una vez definida la estructura en disolución de los complejos **9Ln** e, indirectamente, en estado sólido, nos interesaba conocer la estabilidad de estas especies frente al agua, ya que, en último término, deseábamos disponer de complejos quirales capaces de operar como catalizadores enantioselectivos en medio acuoso.

Como hemos descrito con anterioridad, los complejos de estequiometría 3:1 son estables al aire y se pueden guardar sin ninguna precaución especial. A su vez, podemos afirmar que su estructura en disolución se mantiene, a juzgar por los espectros  $^1\text{H}$  NMR realizados en acetonitrilo deuterado, incluso al cabo de varios meses. Sin embargo, para poder obtener los complejos **9Ln** adecuadamente hemos tenido que realizar el secado del disolvente y del correspondiente triflato de lantánido (III) ya que si no se evita la presencia de agua durante la reacción de complejación existe un riesgo elevado de provocar la hidrólisis del complejo con la consiguiente aparición de una segunda especie no deseada. Esta especie, resultado de la hidrólisis, corresponde a la sal de la binaftolamina **5a**, ya que presenta un espectro  $^1\text{H}$  NMR prácticamente idéntico al de una disolución de 1 equiv. de la binaftolamina **5a** al que se le han adicionado 2 equiv. de ácido trifluoroacético deuterado para protonar los restos dietilamino y obtener cuantitativamente *in situ* la sal de amonio. Fruto de la protonación de los restos dietilamino, los hidrógenos bencílicos pierden cierta diastereotopicidad (aunque siguen siendo diastereotópicos dado la presencia del eje quiral del binaftol) al romperse, al menos parcialmente, el enlace de hidrógeno entre el grupo fenólico y el grupo amino. A su vez, tiene lugar un ligero desplazamiento a campo bajo de los hidrógenos de los grupos metilo y etilo. Mientras, los hidrógenos aromáticos permanecen inalterados, a excepción de los hidrógenos situados en las posiciones 4 y 4' del esqueleto de binaftol que se desplazan a campo bajo (Figura 2.30).

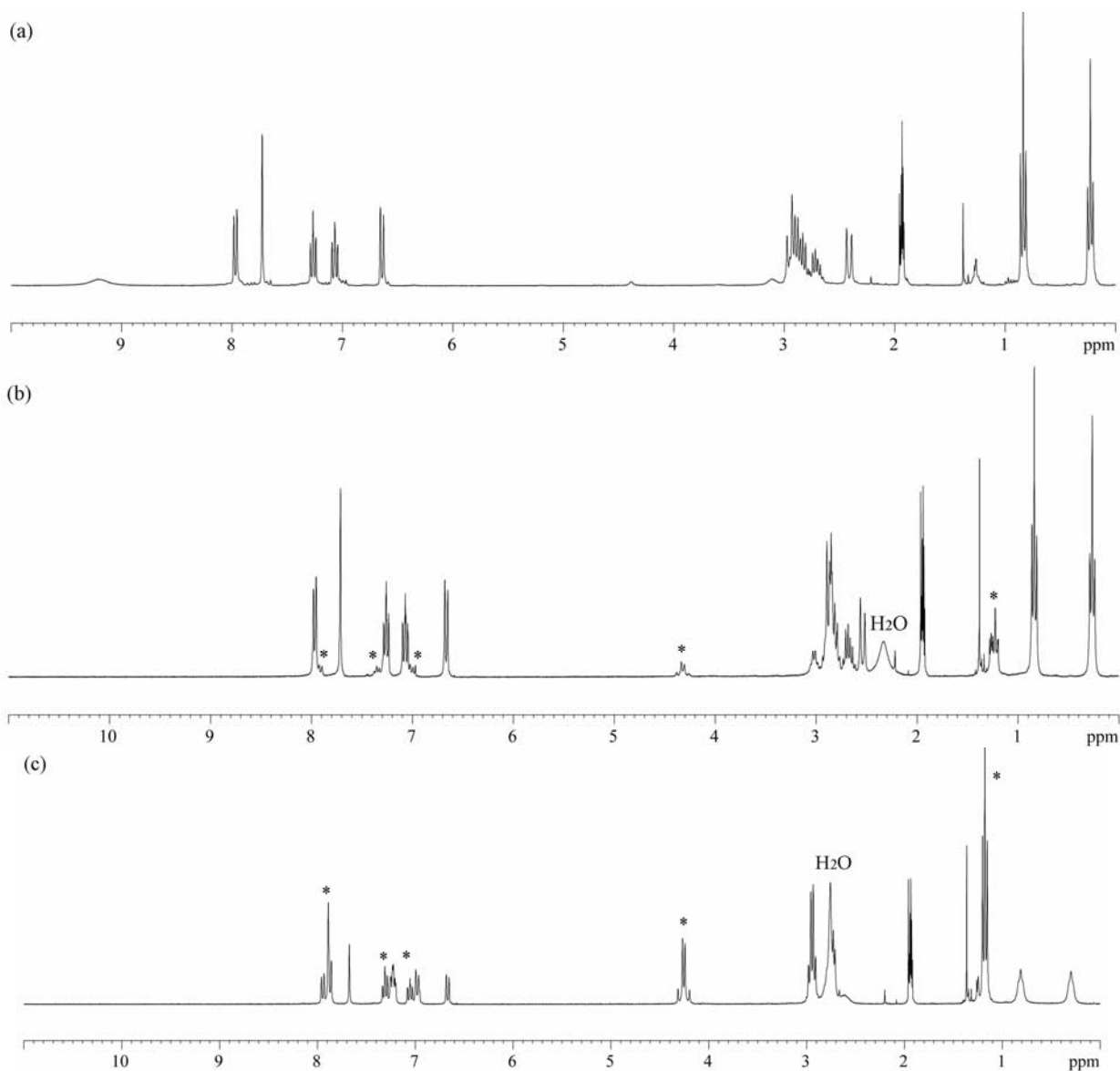
Para determinar, aproximadamente, el porcentaje de agua que podían resistir toda la serie de complejos **9Ln** preparados, adicionamos sucesivas alícuotas de agua deuterada a una disolución de cada uno de los complejos **9Ln** en acetonitrilo deuterado.

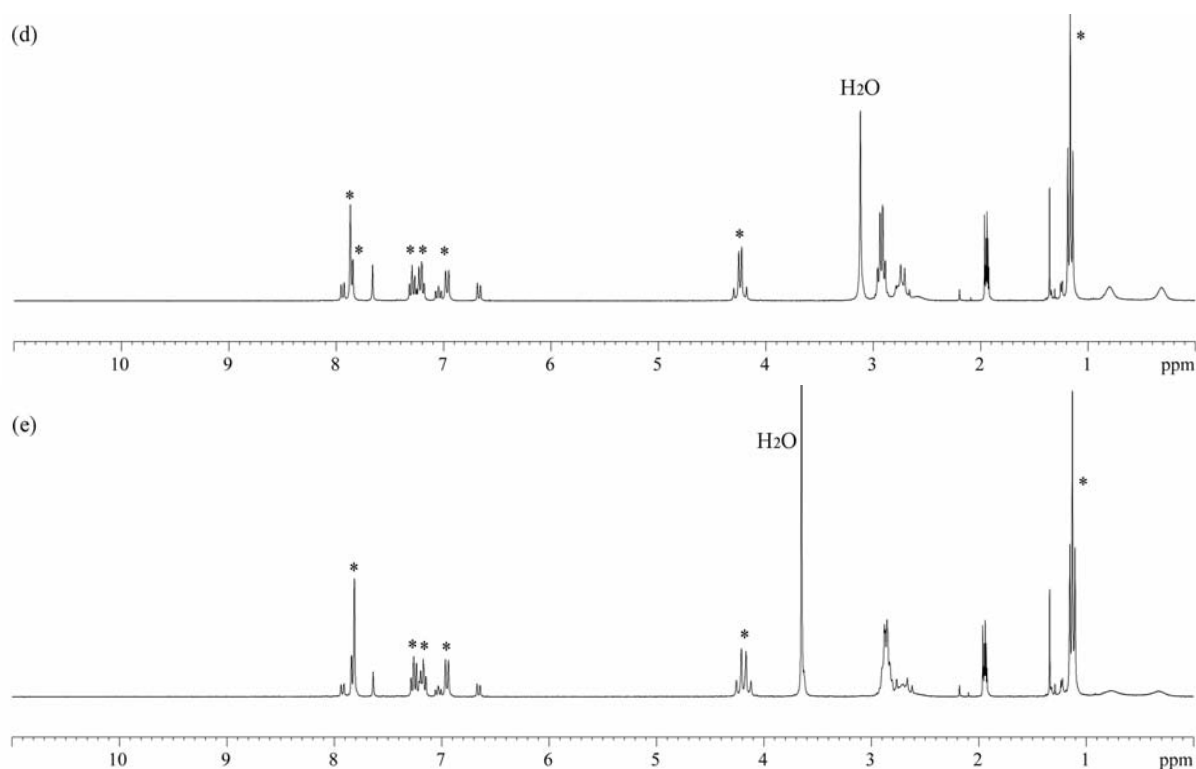
Como ejemplo ilustrativo, en la Figura 2.30 se muestra el espectro  $^1\text{H}$  NMR del complejo **9La** en  $\text{CD}_3\text{CN}$  tras añadir sucesivas cantidades de agua deuterada. Como se puede observar, tiene lugar la aparición de una nueva especie identificada como la sal de la binaftolamina **5a** a la vez que se observa como las señales correspondientes al complejo disminuyen progresivamente tras sufrir hidrólisis. Alrededor de un 5-10% de agua provoca la destrucción de una buena parte del complejo, llegando a su destrucción casi cuantitativa si se adiciona un 25% de agua. Con ello se confirmaba, pues, la hidrolizabilidad del complejo **9La**.

Realizamos el mismo experimento para el resto de complejos **9Ln**, observando en todos los casos un comportamiento análogo al de lantano. La única excepción fue detectada en el complejo **9Sc** que resistió una mayor cantidad de agua (aunque no más de un 50%) sin ser destruido cuantitativamente. Es razonable suponer que el escandio, que presenta índice de coordinación seis y no es capaz de expandir su índice de coordinación, no permite la entrada de agua con tanta facilidad en su primera



esfera de coordinación. En cambio los demás lantánidos, al ser capaces de alcanzar índices de coordinación superiores, sí que pueden aceptar la entrada de agua en la primera esfera de coordinación, pudiendo actuar los ligandos binaftolamina como base interna arrancando un hidrógeno de las moléculas de agua cuya acidez se ha visto incrementada por el mero hecho de coordinarse al lantánido central. El resultado de este proceso ácido-base consiste en la formación como productos de la hidrólisis de la sal de la binaftolamina **5a** y de un hidróxido de lantánido (III).





**Figura 2.30. Estudio de estabilidad en agua del complejo 9La tras adicionar cantidades crecientes de D<sub>2</sub>O.** (a) Espectro <sup>1</sup>H NMR del complejo 9La en CD<sub>3</sub>CN. (b) Espectro <sup>1</sup>H NMR del complejo 9La en CD<sub>3</sub>CN + 1% D<sub>2</sub>O. (c) Espectro <sup>1</sup>H NMR del complejo 9La en CD<sub>3</sub>CN + 5% D<sub>2</sub>O. (d) Espectro <sup>1</sup>H NMR del complejo 9La en CD<sub>3</sub>CN + 10% D<sub>2</sub>O. (e) Espectro <sup>1</sup>H NMR del complejo 9La en CD<sub>3</sub>CN + 25% D<sub>2</sub>O. \* = sal de la binaftolamina 5a.

Concluimos pues, que toda la serie de complejos **9Ln** preparados son sensibles a la hidrólisis. Por tanto, no podremos utilizar estas especies como catalizadores enantioselectivos en medio acuoso, quedando su uso restringido a disolventes orgánicos anhidros.

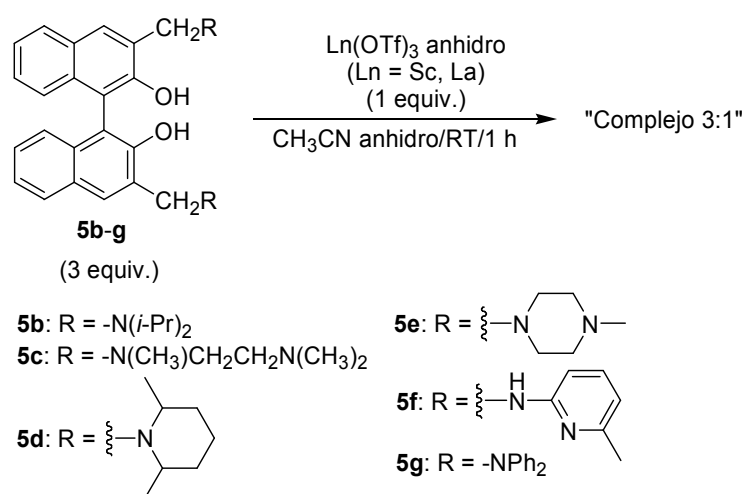
Para disponer de especies resistentes al agua será preciso, posiblemente, aumentar la capacidad coordinante de los ligandos, o mejor, disponer de un ligando multipodante con el objetivo de poder ocupar un mayor número de posiciones de coordinación en el lantánido central, evitando así la coordinación de moléculas de agua.

### 2.1.5. Preparación de complejos de estequiometría 3:1 a partir de las binaftolaminas **5b-g** y triflatos de lantánidos (III)

Una vez hubimos determinado la capacidad coordinante de la binaftolamina **5a** para con triflatos de lantánidos (III) y establecido las condiciones más apropiadas para llevar a cabo la reacción de complejación, decidimos probar si el resto de binaftolaminas **5b-g** que habíamos preparado eran también adecuadas para acceder a complejos de estequiometría 3:1 a partir de triflatos de lantánidos (III). Con ello, esperábamos poder disponer con relativa facilidad de una familia de complejos derivados de sales

de lantánidos (III) en donde el ligando quiral y el lantánido central pudieran ser sabiamente combinados con el objetivo de poder modular sistemáticamente las propiedades de estos complejos en reacciones de catálisis enantioselectiva.

De manera análoga al estudio efectuado con la binaftolamina **5a** elegimos, primeramente, los triflatos de escandio (III) y de lantano (III). Al suspender 1 equiv. de triflato de escandio (III) o triflato de lantano (III) anhidros y 3 equiv. de cada una de las binaftolaminas **5b-g** por separado, en acetonitrilo anhidro y dejar la mezcla en agitación, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante unos minutos, se formó una disolución de color amarillo-anaranjado.<sup>316</sup> Al evaporar el acetonitrilo a presión reducida obtuvimos, en todos los casos, sólidos de color anaranjado con rendimiento cuantitativo (Esquema 2.5).



**Esquema 2.5. Preparación de los complejos 3:1 a partir de las binaftolamina **5b-g** y triflato de escandio (III) o de lantano (III).**

Desafortunadamente, del análisis de los espectros <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR de cada uno de los sólidos obtenidos en CD<sub>3</sub>CN no pudimos establecer con claridad la formación limpia de complejos de estequiometría 3:1. Sólo en el caso de la binaftolamina **5b** observamos cambios significativos en la diastereotopicidad de los hidrógenos de los restos -CH<sub>3</sub> de los grupos isopropilamino indicativos de que se había producido la complejación. No obstante, también aparecía otro conjunto de señales que imputamos a la sal de la binaftolamina **5b**, posiblemente, por efecto de la hidrólisis parcial del complejo.

Los crudos resultantes de la complejación de las binaftolaminas **5c-f** mostraron unos espectros <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C NMR similares a las sales de las binaftolaminas **5c-f** de partida, lo cual nos condujo a pensar que se había producido la hidrólisis del complejo. Las causas de la fácil hidrolizabilidad de los complejos derivados de las binaftolaminas **5c**, **5e**, **5f**, aunque no está suficientemente probada, creemos que podría ser debida a la presencia del segundo resto amino libre que facilitaría la hidrólisis promovida por trazas

<sup>316</sup> Excepto en el caso de la mezcla de triflato de escandio (III) o de lantano (III) y la binaftolamina **5g** en el que no desaparece la suspensión inicial.

de agua. No tenemos una justificación específica para la hidrolizabilidad del complejo derivado de la binaftolamina **5d**, aunque se puede especular con el rol desempeñado por el nitrógeno, impedido por los sustituyentes vecinos.

El caso de la binaftolamina **5g** es distinto a los anteriores. Tras intentar realizar la reacción de complejación, recuperamos cuantitativamente la binaftolamina **5g** inalterada debido a su escasa solubilidad en acetonitrilo. Sin duda, el menor carácter básico de los átomos de nitrógeno de los restos difenilnilina anulan la capacidad coordinante de los oxígenos fenólicos. Ambas causas hacen que esta amina sea inepta para complejar triflatos de lantánidos (III).

En consecuencia, concluimos que bajo las condiciones empleadas para llevar a cabo la reacción de complejación, las binaftolaminas **5b-g**, por distintas causas, no son útiles para acceder a complejos de estequiometría 3:1 derivados de triflatos de lantánidos (III), debido a la facilidad con que estos complejos se hidrolizan en presencia de trazas de agua, notablemente, por lo que hace referencia a las binaftolaminas **5c**, **5e** y **5f** y, quizás, en el caso de la binaftolamina **5d**.

#### **2.1.6. Preparación de complejos de estequiometría 3:1 a partir de la binaftolamina 5a y otras sales de lantánidos (III)**

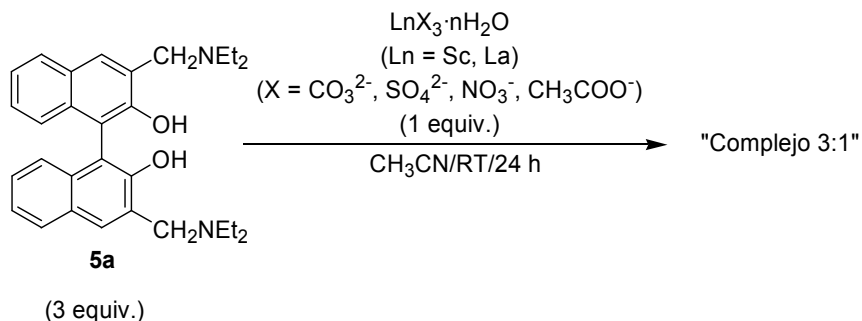
Una vez determinada la utilidad de la binaftolamina **5a** para formar complejos de estequiometría 3:1 con los triflatos de lantánidos (III), decidimos estudiar su capacidad de complejación para con otras sales de lantánidos (III). Sería interesante disponer de otras fuentes del metal lantánido alternativas a los triflatos, principalmente, debido a su elevado precio. Además, es factible pensar que el contraión del complejo podría desempeñar algún rol relevante en la posterior aplicación de estas especies como catalizadores asimétricos.

Para tal efecto, empleamos diversas sales de lantánidos (III)<sup>317</sup> asequibles comercialmente como los carbonatos de escandio (III) y de lantano (III), los sulfatos de escandio (III) y de lantano (III), los nitratos de escandio (III) y de lantano (III) y el acetato de lantano (III). En este punto nos encontramos con una dificultad añadida, la obligatoriedad de utilizar las sales hidratadas directamente en la reacción de complejación al no existir un protocolo adecuado para efectuar su secado. Ante la imposibilidad de resolver este problema no consideramos necesario utilizar acetonitrilo anhidro en las reacciones de complejación.

Desafortunadamente, en ninguno de los casos estudiados hemos conseguido aportar pruebas experimentales suficientes que determinen la existencia de un complejo de estequiometría 3:1 o de cualquier otra estequiometría. En la mayoría de los casos, al suspender 1 equiv. de una sal de lantánido (III) y 3 equiv. de la binaftolamina **5a** en acetonitrilo y dejando en agitación a temperatura ambiente

<sup>317</sup> Todas las sales de lantánidos (III) comerciales son parcialmente hidratadas de forma indeterminada, a excepción del nitrato de lantano (III) que es hexahidratado.

durante 24 h, no conseguimos obtener mezclas homogéneas, sino suspensiones de aspecto muy turbio. Tras evaporar el acetonitrilo a presión reducida recuperamos la binaftolamina **5a** de partida inalterada, indicativo de que la complejación no se había producido (Esquema 2.6).



**Esquema 2.6. Preparación de complejos 3:1 a partir de la binaftolamina 5a y diferentes sales de lantánidos (III).**

Tan sólo cuando empleamos nitratos de lantánidos (III) en la reacción de complejación obtuvimos mezclas homogéneas. No obstante, los sólidos aislados presentaban un espectro  $^1\text{H}$  NMR de difícil interpretación.

El hecho de no observar, en ningún caso, formación de la sal de la binaftolamina **5a** es indicativo de que no tiene lugar ningún proceso de hidrólisis. Por consiguiente, la imposibilidad de obtener los complejos podría ser debida a la incapacidad de la binaftolamina **5a** de intercambiar moléculas de agua de coordinación, los contraiones, o bien, las propias moléculas de disolvente de la sal lantánida.

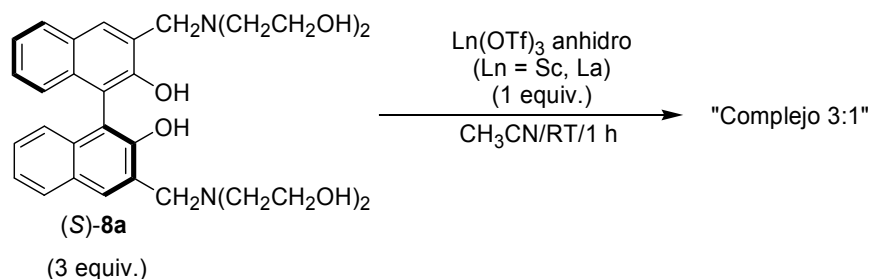
A la vista de los resultados obtenidos, decidimos centrarnos en el uso de los triflatos de lantánidos (III) como fuente del metal lantánido para la preparación de los complejos de estequiometría 3:1  $9\text{Ln}$ .

## 2.2. Evaluación de la capacidad coordinante de las binaftolaminas **8a-b** para con sales de lantánidos (III)

Respecto a las binaftolamina **8a-b** ensayamos su capacidad de complejación para con triflatos de lantánidos (III) procediendo de la misma manera que para las binaftolaminas **5a-g**. No obstante, en este caso decidimos prescindir del secado del disolvente ya que el par de binaftolaminas **8a-b** habían sido diseñadas, a priori, para incrementar la estabilidad y la solubilidad de los complejos en medio acuoso.

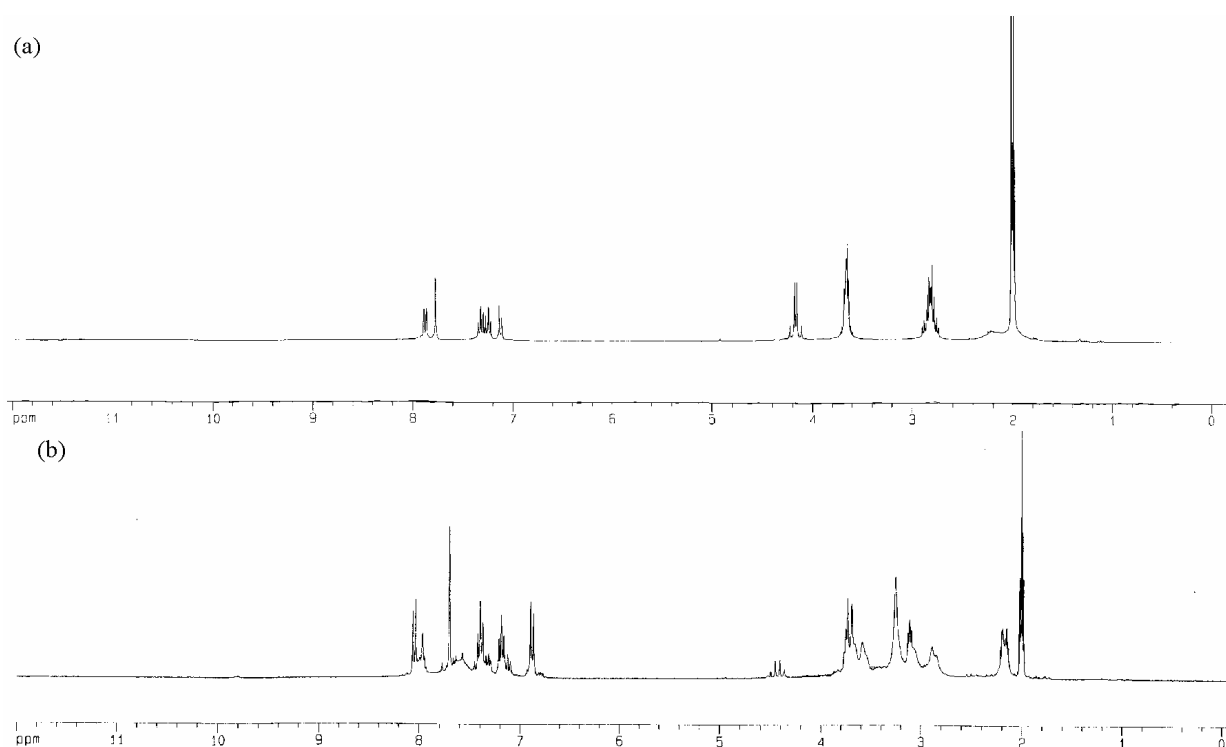
### 2.2.1 Preparación de complejos de estequiometría 3:1 a partir de las binaftolaminas **8a-b** y triflatos de lantánidos (III)

Al suspender 1 equiv. de triflato de escandio (III) o de lantano (III) anhidro y 3 equiv. de la binaftolamina **8a** en acetonitrilo comercial,<sup>318</sup> a temperatura ambiente y mantener la mezcla en agitación durante 24 h obtuvimos una disolución de color anaranjado. Tras evaporar el disolvente a presión reducida aislamos sólidos de color anaranjado con rendimiento cuantitativo (Esquema 2.7).



**Esquema 2.7.** Preparación del complejo 3:1 a partir de la binaftolamina (S)-8a y triflato de escandio (III) o de lantano (III).

Al analizar los espectros  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR de dichos crudos en  $\text{CD}_3\text{CN}$  encontramos que había diferencias sustanciales en función del triflato de lantánido (III) empleado.



**Figura 2.31.** (a) Espectro  $^1\text{H}$  NMR de la binaftolamina (S)-8a en  $\text{CD}_3\text{CN}$ . (b) Espectro  $^1\text{H}$  NMR del complejo formado a partir de 1 equiv. de  $\text{Sc(OTf)}_3$  y 3 equiv. de la binaftolamina (S)-8a en  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

<sup>318</sup> La cantidad de agua presente en el acetonitrilo es igual o inferior al 0.1% (medido por el método de Karl-Fisher).

En particular, el espectro  $^1\text{H}$  NMR del complejo 3:1 de escandio en  $\text{CD}_3\text{CN}$  sugería que en disolución se había formado una especie distinta a la binaftolamina (*S*)-**8a** inicial (Figura 2.31). Los cambios más importantes consisten en el incremento de la diastereotopidad de los hidrógenos de los restos  $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$  a la vez que se produce el desdoblamiento de las señales de los restos  $\text{N-CH}_2$ , sugiriendo la formación de un complejo de estequiometría 3:1. Es preciso destacar también que aparecen un conjunto de señales en pequeña proporción debida a una especie que identificamos, posteriormente, como sal de la binaftolamina **8a** generada como consecuencia de la hidrólisis del complejo inducida por trazas de agua. De nuevo, el espectro  $^{45}\text{Sc}$  NMR del complejo 3:1 de escandio en  $\text{CD}_3\text{CN}$  (Figura 2.32) nos permitió obtener una prueba positiva de su formación al mostrar una única señal ancha con un desplazamiento químico de 102 ppm, notablemente similar a la que se obtiene para el complejo de estequiometría 3:1 entre la binaftolamina **5a** y triflato de escandio (III) **9Sc** (Figura 2.5b).

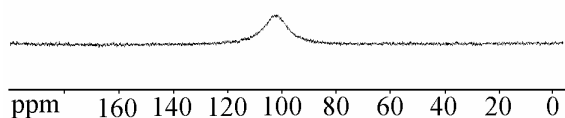


Figura 2.32. Espectro  $^{45}\text{Sc}$  NMR del complejo formado a partir de 1 equiv. de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  y 3 equiv. de la binaftolamina (*S*)-**8a**.

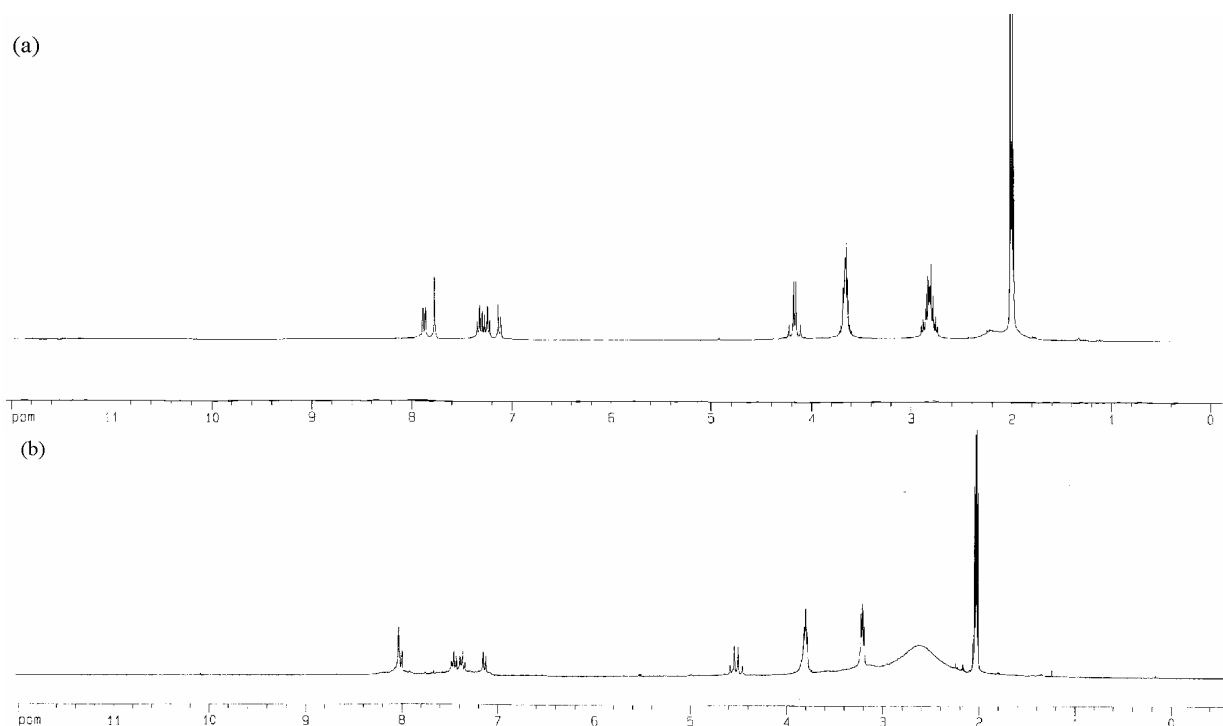
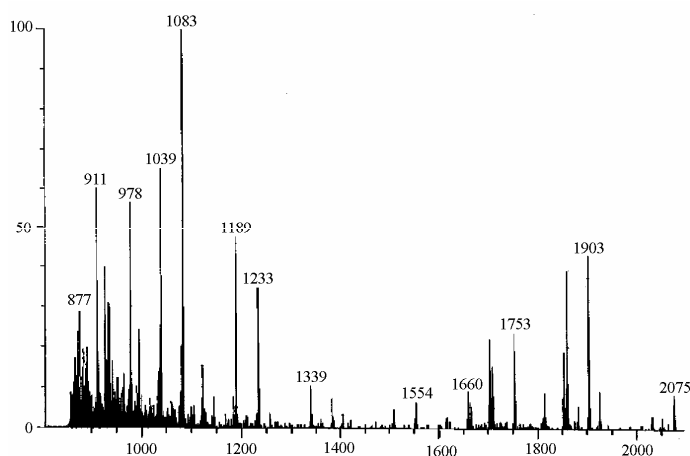


Figura 2.33. (a) Espectro  $^1\text{H}$  NMR de la binaftolamina (*S*)-**8a** en  $\text{CD}_3\text{CN}$ . (b) Espectro  $^1\text{H}$  NMR del complejo 3:1 preparado a partir de 1 equiv. de  $\text{La}(\text{OTf})_3$  y 3 equiv. de la binaftolamina (*S*)-**8a** en  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

Por el contrario, en el caso del complejo de lantano no apreciamos cambios sustanciales en el espectro  $^1\text{H NMR}$  en  $\text{CD}_3\text{CN}$  tras compararlo con el de la binaftolamina (*S*)-**8a** de partida (Figura 2.33). Tan sólo se observa un ligero desplazamiento a campo bajo de las señales correspondientes a los restos  $\text{Ar-CH}_2\text{-N}$  y  $\text{N-CH}_2$  pero sin cambio alguno en la diastereotopicidad de este grupo de señales.

Teniendo en cuenta las experiencias realizadas con la binaftolamina **5a** parecía razonable pensar que al usar triflato de escandio (III) había tenido lugar la reacción de complejación, mientras que al emplear triflato de lantano (III) ésta no se había producido.

Para confirmar si se había producido la reacción de complejación decidimos recurrir a la espectrometría de masas ( $\text{FAB}^+\text{-MS}$  o  $\text{ESI}^+\text{-MS}$ ). Así, pudimos corroborar que la complejación de triflato de escandio (III) por la binaftolamina **8a** había dado lugar, en efecto, a la formación de un complejo de estequiometría 3:1. La masa molecular  $[\text{M}]$  del complejo 3:1 de escandio es 2052,93.<sup>319</sup> En el espectro de masas  $\text{FAB}^+\text{-MS}$  (Figura 2.34), pudimos constatar la aparición de los picos  $m/z$ : 2075,  $m/z$ : 1903,  $m/z$ : 1753 correspondientes a las masas  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $[\text{M-TfOH}+\text{H}]^+$  y  $[\text{M-2TfOH}+\text{H}]^+$ , respectivamente. En el espectro de masas  $\text{ESI}^+\text{-MS}$  también aparecieron los picos  $m/z$ : 1903,  $m/z$ : 1753 correspondientes a las masas  $[\text{M-TfOH}+\text{H}]^+$  y  $[\text{M-2TfOH}+\text{H}]^+$ , certificando así la formación de un complejo de estequiometría 3:1.



**Figura 2.34.** Espectro de masas  $\text{FAB}^+\text{-MS}$  del complejo 3:1 preparado a partir de 1 equiv. de  $\text{Sc}(\text{OTf})_3$  y 3 equiv. de la binaftolamina (*S*)-**8a** en  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

Por el contrario, en el espectro de masas ( $\text{FAB}^+$  o  $\text{ESI}^+$ ) del sólido preparado a partir de triflato de lantano (III) y la binaftolamina **8a** no pudimos localizar ninguno de los picos correspondientes a las masas  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ,  $[\text{M-TfOH}+\text{H}]^+$  y  $[\text{M-2TfOH}+\text{H}]^+$ .

Para profundizar en el análisis de este comportamiento tan divergente, evaluamos otros triflatos de lantánidos (III) ( $\text{Ln} = \text{Y}, \text{Eu}, \text{Yb}, \text{Lu}$ ) en la reacción de complejación manteniendo las condiciones

<sup>319</sup> Calculada para  $\text{C}_{93}\text{H}_{108}\text{F}_9\text{N}_6\text{O}_{27}\text{S}_3\text{Sc}$  que corresponde a la fórmula molecular de un complejo de estequiometría 3:1, obtenido a partir de la mezcla de 1 equiv. de triflato de escandio (III) y 3 equiv. de la binaftolamina **8a**.



anteriormente descritas en el Esquema 2.7. Obtuvimos también crudos de reacción de color anaranjado cuyos espectros  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR eran una mezcla de difícil interpretación. No obstante, parecía existir en todos los casos una especie, en diferente proporción dependiendo del lantánido (III) empleado, similar a la especie presente, exclusivamente, en los espectros  $^1\text{H}$  y  $^{13}\text{C}$  NMR del sólido preparado a partir de triflato de lantano (III). Los intentos efectuados sobre el resto de complejos para detectar mediante espectrometría de masas ( $\text{FAB}^+\text{-MS}$  o  $\text{ESI}^+\text{-MS}$ ) los picos correspondientes a un complejo de estequiometría 3:1 fueron infructuosos.

Como hipótesis plausible que permitiría explicar los hechos observados, se puede asumir que al emplear la binaftolamina **8a** en la reacción de complejación de triflatos de lantánidos (III) se habría producido *in situ* la hidrólisis del complejo por acción de la propia binaftolamina **8a** y debido a la presencia de trazas de agua presentes en el medio de reacción (el acetonitrilo comercial empleado presenta un 0.1% de agua como máximo). Fruto de esta reacción de hidrólisis, se obtendría un hidróxido de lantánido (III) y la correspondiente sal de la binaftolamina **8a**.

En concordancia con esta hipótesis está la confirmación de que la sal de la binaftolamina **8a** preparada *in situ* a partir de 1 equiv. de ésta por tratamiento posterior con un exceso de ácido triflico (2.2 equiv.) es prácticamente idéntica a la obtenida a través de la reacción de complejación como se puede observar tras comparar los espectros  $^1\text{H}$  NMR (Figura 2.35).

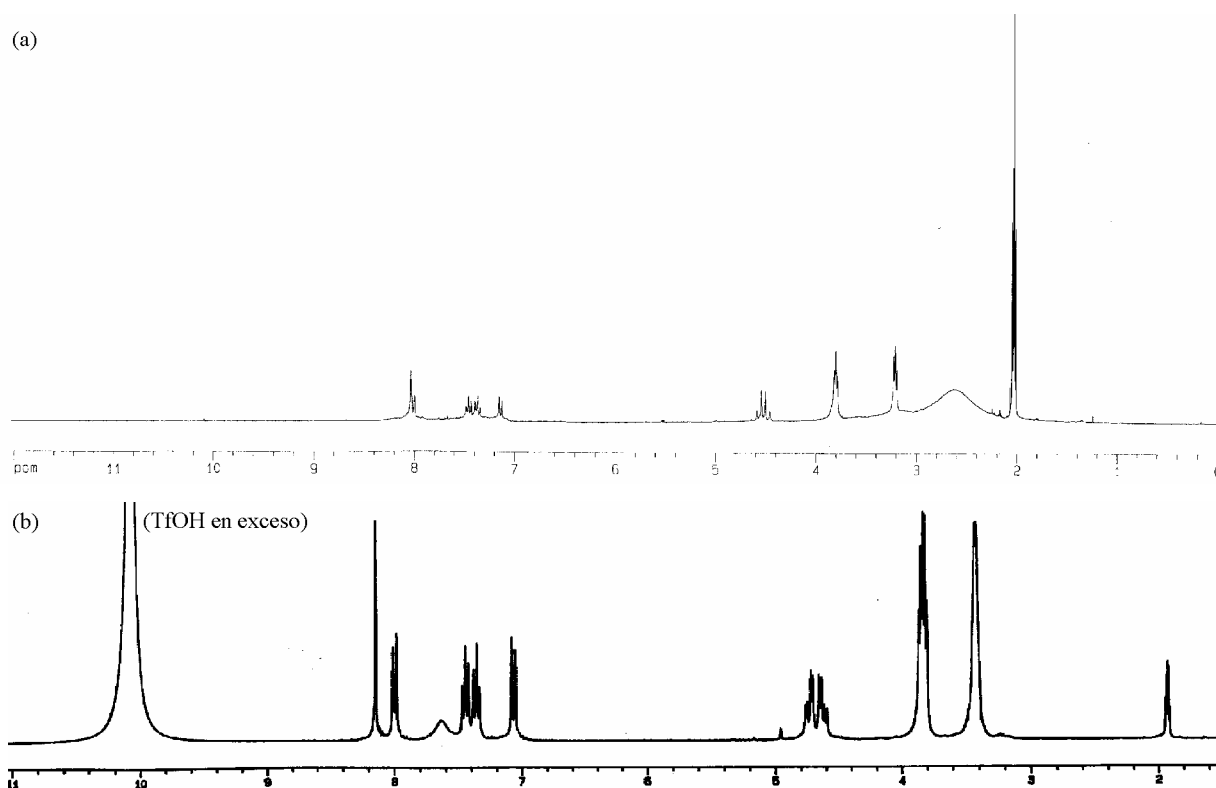


Figura 2.35. (a) Espectro  $^1\text{H}$  NMR del complejo preparado a partir de 1 equiv. de  $\text{La}(\text{OTf})_3$  y 3 equiv. de la binaftolamina (*S*)-**8a** en  $\text{CD}_3\text{CN}$ . (b) Espectro  $^1\text{H}$  NMR de la sal de la binaftolamina **8a** preparada *in situ* a partir de 1 equiv. de la binaftolamina **8a** y un exceso de TfOH en  $\text{CD}_3\text{CN}$ .

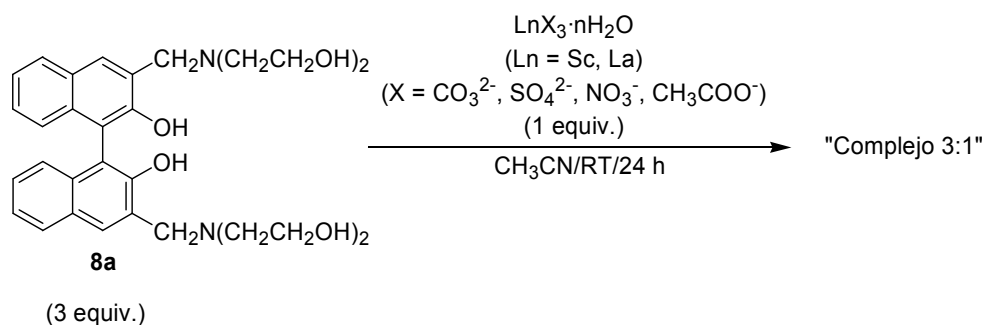
Por consiguiente, concluimos que tan sólo al emplear triflato de escandio (III) y la binaftolamina **8a** podíamos acceder al complejo 3.1 deseado, mientras que con el resto de triflatos de lantánidos (III) tenía lugar la hidrólisis parcial o total del complejo en las condiciones utilizadas para realizar la complejación.

Desafortunadamente, la binaftolamina **8b** también resultó inepta para preparar complejos derivados de triflatos de lantánidos (III) debido a que provocaba la hidrólisis de los mismos en presencia de trazas de agua. Tan sólo al utilizar triflato de escandio (III) se obtuvieron evidencias mediante espectroscopia  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  y  $^{45}\text{Sc}$  NMR que apoyaban la formación de una especie de estequiometría 3:1. Sin embargo, es importante resaltar que, incluso en este caso, se detectó otra especie en el espectro  $^1\text{H}$  NMR que atribuimos a la sal de la binaftolamina **8b** en una proporción similar a la del complejo de escandio. Por tanto, es razonable especular con una mayor hidrolizabilidad de estas especies en comparación con las derivadas de la binaftolamina **8a**.

En definitiva, las binaftolaminas **8a-b** demostraron ser ineptas para la obtención de complejos de estequiometría 3:1 con triflatos de lantánidos (III) (a excepción de triflato de escandio (III)) debido a la fácil hidrolizabilidad de estas especies en presencia de trazas de agua.

### 2.2.2. Preparación de complejos de estequiometría 3:1 a partir de la binaftolamina **8a** y otras sales de lantánidos (III)

Aunque habíamos demostrado que la binaftolamina **8a** no era útil para la obtención de complejos de estequiometría 3:1 a partir de triflatos de lantánidos (III), decidimos estudiar su capacidad de complejación para con otras sales de lantánidos (III). Para realizar la reacción de complejación procedimos de la misma manera que para la binaftolamina **5a** y evaluamos la posibilidad de acceder a complejos de estequiometría 3:1 a partir de otras sales de lantánidos (III). Lamentablemente, observamos un comportamiento muy similar al descrito para la binaftolamina **5a**. A excepción de las mezclas preparadas a partir de nitratos de lantánidos (III), el resto de sales de lantánidos (III) condujeron a mezclas heterogéneas y, en la mayoría de los casos, recuperamos la binaftolamina **8a** inalterada.



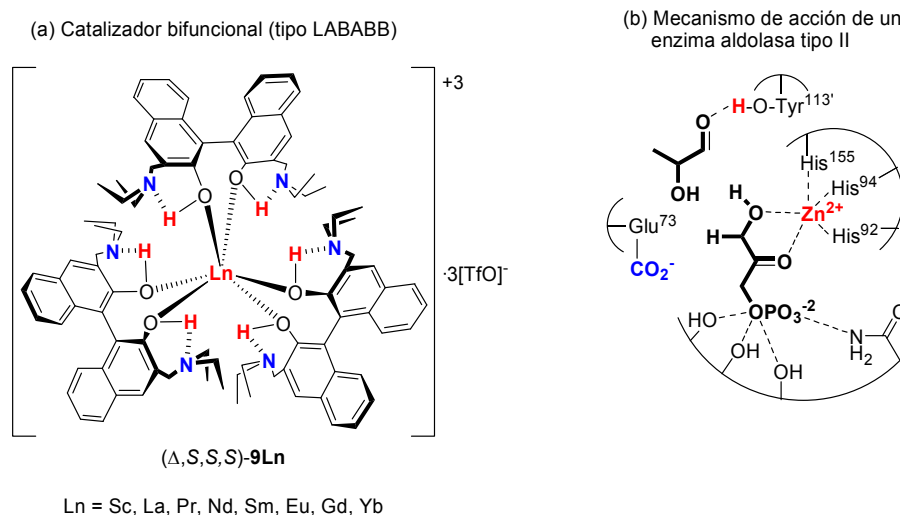
**Esquema 2.8.** Preparación de complejos 3:1 a partir de la binaftolamina **8a** y diferentes sales de lantánidos (III).

**CAPÍTULO 3.**  
**EVALUACIÓN DE LA CAPACIDAD CATALÍTICA**

### 3. INTRODUCCIÓN

Como hemos expuesto, anteriormente, en el Capítulo 2 de Resultados, disponemos de pruebas experimentales concluyentes que apoyan la formación de toda una serie de complejos **9Ln** quirales, monometálicos, de estequiometría 3:1, hexacoordinados, termodinámicamente estables, pero cinéticamente lábiles, a partir de la combinación de 3 equiv. de la binaftolamina **5a** y 1 equiv. de triflatos de lantánidos (III). Dichos complejos son estables al aire y pueden almacenarse durante meses sin ninguna precaución especial.

Dada la naturaleza lábil de estas especies y la presencia de una red ordenada de centros ácido-base en su estructura, especulamos con la posibilidad de que estos complejos **9Ln** mimetizaran el mecanismo de actuación de los enzimas aldolasa tipo II, en donde centros ácido de Lewis (LA) y base de Brönsted (BB) participan cooperativamente en la reacción.<sup>320</sup> Análogamente, en nuestro caso el lantánido central de los complejos **9Ln** debería comportarse como un centro ácido de Lewis (LA) quiral capaz de actuar como centro de coordinación y activación de nucleófilos y electrófilos, adecuadamente elegidos, para su intervención en reacciones de formación de enlaces carbono-carbono. Por otra parte, los ligandos binaftolamina **5a** presentan restos dietilamino, parcialmente libres, en su estructura que podrían posibilitar que el catalizador actuara de manera bifuncional actuando como centros base de Brönsted (BB) (Figura 3.1).



**Figura 3.1.** (a) Complejos quirales monometálicos derivados de triflatos de lantánidos (III) ( $\Delta,S,S,S$ )-**9Ln** como catalizadores bifuncionales LABABB. (b) Mecanismo hipotético de acción de un enzima aldolasa tipo II.

<sup>320</sup> Se han llevado a cabo distintos estudios para clarificar el mecanismo de acción de los enzimas aldolasa tipo II. Véase, por ejemplo: (a) Szwergold, B. S.; Ugurbil, K.; Brown, T. R. *Arch. Biochem. Biophys.* **1995**, *317*, 244. (b) Belasco, J. G.; Knowles, J. R. *Biochemistry* **1983**, *22*, 122. (c) Dreyer, M. K.; Schulz, G. E. *J. Mol. Biol.* **1996**, *259*, 458.

La experiencia acumulada acerca de las propiedades de estos complejos **9Ln** nos ha permitido determinar que, dada su labilidad cinética, son hidratables y, por tanto, parcialmente solubles en agua, lo cual es una propiedad valiosa pero, desafortunadamente, también son hidrolizables lo que los convierte en especies inútiles para la catálisis enantioselectiva en medio acuoso. No obstante, sí son estables en la mayoría de disolventes orgánicos anhidros por lo que fue posible evaluar su capacidad como catalizadores enantioselectivos en medios anhidros.

#### **3.1. Catálisis enantioselectiva de la reacción nitroaldólica de aldehídos promovida por los complejos de estequiometría 3:1 9Ln**

Como punto de partida inicial tratamos de estudiar la capacidad de los complejos **9Ln** para actuar como catalizadores enantioselectivos en una reacción patrón de formación de enlaces carbono-carbono. En nuestro caso, elegimos la reacción nitroaldólica influenciados notablemente por los trabajos pioneros de Shibasaki.<sup>46</sup> En concreto, nos propusimos evaluar la reacción nitroaldólica<sup>134</sup> entre nitrometano y distintos aldehídos, usando como catalizadores los complejos de estequiometría 3:1 **9Ln**.

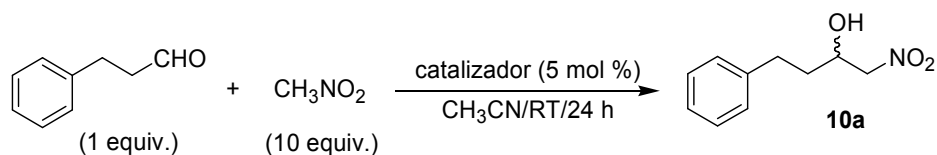
Tal y como hemos descrito en el Capítulo 2 de la Introducción, la reacción nitroaldólica<sup>135</sup> es una reacción de condensación aldólica típica en la que interviene el ácido nítrico (en medio neutro o ácido), o bien el anión nitronato (en medio básico) en su reacción con aldehídos (y cetonas).

Teniendo en cuenta las características de nuestros complejos, contábamos con dos plausibles mecanismos de reacción basados en una doble activación. En la primera opción mecanística, los restos dietilamino en la estructura del catalizador podrían actuar como centros base de Brönsted (BB) sobre los hidrógenos ácidos de un nitroalcano (nitrometano posee un  $pK_a$  de aproximadamente 10), para generar un nitronato de amonio en donde, quizás, los restos dietilamonio resultantes servirían como punto de unión del anión nitronato actuando como centros ácido de Brönsted (BA). A la vez, el aldehído se activaría por coordinación al lantánido central que actuaría como centro ácido de Lewis (LA), con lo que posiblemente, ambos reactivos quedarían próximos en el espacio dispuestos, convenientemente, para reaccionar de forma enantioselectiva. De acuerdo con la segunda opción mecanística, el nitrometano se activaría por coordinación al lantánido central que actuaría como centro ácido de Lewis (LA) y, por acción de un resto amino lateral, actuando como centro base de Brönsted (BB), se convertiría en un nitronato de lantano quiral. El resto dietilamonio lejano, actuando como centro ácido de Brönsted (BA), podría servir, en este caso, como punto de coordinación del aldehído permitiendo así una condensación intermolecular enantioselectiva. En cualquier caso, parecía evidente que necesitábamos disponer de algún resto dietilamino libre en el catalizador.

##### **3.1.1. Evaluación inicial**

Inicialmente realizamos una serie de pruebas a fin de determinar el alcance de la reacción nitroaldólica en presencia de cada uno de los componentes de los complejos **9Ln** por separado. Así, evaluamos la reacción nitroaldólica en presencia de la binaftolamina **5a** y de triflato de escandio (III) o de lantano (III) por separado. Los resultados recopilados en la Tabla 3.1 indicaron que no había apenas indicios de que ocurriera la reacción, a excepción del triflato de escandio (III) que sí promovió la reacción, pero con un rendimiento químico muy bajo (Tabla 3.1, entrada 1). Cabe destacar la incapacidad de la binaftolamina **5a**, *per se*, para promover esta reacción (Tabla 3.1, entrada 3). Es razonable pensar que la formación de enlaces de hidrógeno intramoleculares entre los hidrógenos de los grupos fenólicos y los nitrógenos de los restos dietilamino disminuyen la basicidad de esta binaftolamina, imposibilitando la formación del anión nitronato.

**Tabla 3.1. Evaluación de la reacción nitroaldólica entre hidrocinnamaldehído y nitrometano con los diferentes componentes de los complejos 9Ln.**



Entrada	catalizador	Rdto (%)
1	Sc(OTf) <sub>3</sub>	8
2	La(OTf) <sub>3</sub>	Trazas <sup>a</sup>
3	Binaftolamina ( <i>R,S</i> )- <b>5a</b> <sup>b</sup>	Trazas <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Determinado por <sup>1</sup>H NMR. <sup>b</sup> El ligando binaftolamina **5a** racémico es parcialmente soluble en CH<sub>3</sub>CN, al menos en las cantidades usadas para realizar la reacción (121 mg de ligando en 2 mL de CH<sub>3</sub>CN).

A continuación, procedimos a evaluar los diferentes complejos quirales **9Ln**. En primer lugar, decidimos explorar la capacidad catalítica de los complejos 3:1 de escandio **9Sc** y de lantano **9La** por considerarlos representativos de los dos tipos de comportamiento observados en la serie lantánida en cuanto a acidez de Lewis y a la labilidad cinética. A priori, el escandio (III) debería ser el ácido de Lewis más poderoso, mientras que el lantano (III) debería ser el más débil si tenemos en cuenta el efecto provocado por la contracción lantánida. Por otra parte, hemos demostrado que el complejo **9Sc** es el más inerte, mientras que el complejo **9La** es el más lábil de toda la serie de complejos **9Ln** sintetizados.

Los resultados obtenidos pusieron de manifiesto un comportamiento divergente entre ambas especies (Tabla 3.2). Mientras que el complejo **9Sc** dio lugar a un rendimiento químico y enantioselección muy bajo (Tabla 3.2, entrada 1), los resultados obtenidos con el complejo **9La** fueron prometedores tanto por lo que hace referencia al rendimiento químico como a la enantioselección (Tabla 3.2, entrada 2).

Es razonable atribuir al complejo **9Sc** una menor capacidad catalítica si asumimos que presenta una estructura con los ligandos binaftolamina **5a** más fuertemente unidos al escandio, lo cual podría inhibir, en gran medida, su acidez de Lewis. Además, el escandio (III) no puede aumentar su índice de

coordinación, mientras que el lantano (III) sí que puede alcanzar índices de coordinación superiores y activar simultáneamente los sustratos de la reacción.<sup>58</sup>

**Tabla 3.2. Evaluación de la reacción nitroaldólica entre hidrocinamaldehído y nitrometano catalizada por los complejos 3:1 a partir de la binaftolamina (S)-5a y triflato de escandio o de lantano (III).**

(1 equiv.) + CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub> (10 equiv.)  $\xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN/RT/48 h}]{(\Delta,S,S,S)\text{-9Ln (5 mol \%)}}$  (R)-10a

Entrada	Complejo (Δ,S,S,S)-9Ln	Rdto. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	(Δ,S,S,S)-9Sc	29	18
2	(Δ,S,S,S)-9La	88	61

<sup>a</sup> Rendimiento químico del producto aislado tras purificación por columna cromatográfica. <sup>b</sup> Los excesos enantioméricos se determinan mediante análisis de HPLC usando una columna *Daicel Chiralpak AD*. La configuración absoluta se asigna basándose en datos bibliográficos.

### 3.1.2. Optimización de las condiciones de reacción

A la vista de los resultados anteriores decidimos operar con el complejo **9La** y utilizar la reacción nitroaldólica entre hidrocinamaldehído y nitrometano como reacción patrón para optimizar las condiciones de reacción (Tabla 3.3). Para ello, modificamos gradualmente todos los parámetros de la reacción patrón en busca del máximo rendimiento químico y enantioselectividad alcanzables.

**Tabla 3.3. Optimización de las condiciones de reacción en la reacción nitroaldólica patrón entre hidrocinamaldehído y nitrometano catalizada por el complejo 9La.**

(1 equiv.) + CH<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>  $\xrightarrow[\text{Disolvente/T/t}]{(\Delta,S,S,S)\text{-9La}}$  (R)-10a

Entrada	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (equiv.)	(Δ,S,S,S)-9La (mol %)	T (°C)/t (h)	Disolvente	Rdto. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>	10	5	25/48	CH <sub>3</sub> CN <sup>d</sup>	88	61
2	10	5	25/48	CH <sub>3</sub> CN <sup>e</sup>	83	68
3	10	5	25/40	CHCl <sub>3</sub> <sup>d</sup>	80	31
4	10	5	25/16	CH <sub>3</sub> OH <sup>d</sup>	88	26
5	10	5	25/40	PhCH <sub>3</sub> <sup>d</sup>	72	19
6	10	5	25/48	CH <sub>3</sub> CN <sup>e</sup>	87	46
7	10	5	0/48	CH <sub>3</sub> CN <sup>e</sup>	84	59
8	10	5	-20/50	CH <sub>3</sub> CN <sup>e</sup>	80	62
9	10	5	-40/144	CH <sub>3</sub> CN <sup>e</sup>	82	70
10	10	1	-40/96	CH <sub>3</sub> CN <sup>e</sup>	-	-

<sup>a</sup> Rendimiento químico del producto aislado tras purificación por columna cromatográfica. <sup>b</sup> Los excesos enantioméricos se determinan mediante análisis de HPLC usando una columna *Daicel Chiralpak AD*. La configuración absoluta se asigna basándose en datos bibliográficos. <sup>c</sup> La reacción se lleva a cabo con 150 mg de MS4Å. <sup>d</sup> Comercial. <sup>e</sup> Anhidro y recién destilado.

De los datos experimentales obtenidos observamos la superioridad del acetonitrilo frente a los otros disolventes ensayados, principalmente, en términos de enantioselectividad (Tabla 3.3, entradas 1-

5). Además, si se utiliza anhidro y recién destilado evitamos la hidrólisis parcial del complejo **9La** consiguiendo aumentar ligeramente la enantioselectividad. La utilización de tamiz molecular de 4Å (para evitar la presencia de agua en el medio de reacción) no condujo a ninguna mejora significativa en los excesos enantioméricos, por lo que prescindimos de su uso en el resto de reacciones, al no tener claro su rol en la reacción (Tabla 3.3, entrada 1). También observamos una gran variabilidad en la enantioselectividad de la reacción según el disolvente empleado. Este comportamiento tan dispar podría ser atribuido a la distinta estabilidad del complejo **9La** en los diferentes disolventes ensayados. Para el caso de metanol, tomado como ejemplo de disolvente polar y prótico, confirmamos que el complejo se destruye, posiblemente sufre metanólisis, observando una situación similar a la que se producía tras la adición de agua (Tabla 3.3, entrada 4). Es posible que el producto de metanólisis, además de la correspondiente sal de amonio de la binaftolamina **5a**, sea un metóxido aquiral de lantano capaz de promover la reacción nitroaldólica, ya que los rendimientos químicos no se ven, prácticamente, afectados. Se puede aplicar el mismo razonamiento al emplear cloroformo comercial, debido a que contiene la suficiente cantidad de agua o trazas de ácido para que se destruya parcialmente el complejo, con la consiguiente pérdida de enantioselección al existir, posiblemente, una competencia directa con una especie aquiral de lantano. Cuando se usó tolueno como disolvente observamos que el complejo tan sólo se solubilizaba parcialmente. Tras adicionar los reactivos, obtuvimos una mezcla heterogénea que condujo a un ligero descenso del rendimiento químico y a un elevado descenso en la enantioselectividad (Tabla 3.3, entrada 5). Por consiguiente, decidimos operar en acetonitrilo anhidro como disolvente.

Observamos un progresivo incremento de la enantioselectividad al operar a temperaturas más bajas, a la vez que un alargamiento en los tiempos de reacción (Tabla 3.3, entradas 6-9). La temperatura límite aceptable fue situada a -40 °C. Por lo que se refiere a la cantidad de catalizador necesaria, operando a -40 °C observamos que se recuperaba el aldehído de partida inalterado cuando se reducía aquella a 1 mol % (Tabla 3.3, entrada 10) por lo que, como mínimo, tuvimos que usar un 5 mol % del complejo **9La**.

Durante el aislamiento de los productos de la reacción nitroaldólica realizamos una elaboración acuosa típica por lo que el complejo se destruye debido a la adición de una disolución acuosa de ácido clorhídrico al 5%. Si bien el complejo no es reutilizable en posteriores reacciones catalíticas, recuperamos la binaftolamina (*S*)-**5a** inalterada de forma cuantitativa mediante una extracción ácido-base. De esta forma, tras purificar por cromatografía en columna, el ligando quiral puede ser utilizado, de nuevo, en la reacción de complejación con triflato de lantano (III).

En consecuencia, de los estudios de optimización de las condiciones de reacción concluimos que las condiciones más adecuadas para llevar a cabo la reacción nitroaldólica patrón consisten en el uso de un 5 mol % del catalizador **9La**, en acetonitrilo anhidro como disolvente, llevando a cabo la reacción a la temperatura de -40 °C durante 144 h.



### 3.1.3. Efecto de la adición de aminas externas como aditivo

Las condiciones de reacción seleccionadas implicaban tiempos de reacción excesivamente largos (144 h) cuando trabajábamos a baja temperatura por lo que decidimos estudiar cual era el efecto de la adición de aminas sobre la velocidad de la reacción patrón entre hidrocinaldehído y nitrometano.

Contrariamente a lo esperado para un mecanismo disociativo, la adición de 1 equiv. de la binaftolamina **5a** (5 mol %) a la reacción patrón entre hidrocinaldehído y nitrometano catalizada por el complejo **9La** (5 mol %) a temperatura ambiente, condujo a un incremento en la velocidad de la reacción ya que el tiempo necesario para completar la reacción disminuyó a 24 h. En estas condiciones, mientras que el rendimiento químico no resultó afectado, observamos un considerable descenso en el exceso enantiomérico del  $\beta$ -nitroalcohol (*R*)-**10a** (Tabla 3.4, entrada 1).

Este resultado nos empujó a explorar, con detalle, como afectaba a los tiempos de reacción, al rendimiento químico y a la enantioselección, la adición de aminas muy básicas como aditivo externo a la reacción patrón entre hidrocinaldehído y nitrometano. Como ejemplos representativos escogimos 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG), 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno (DBU), 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-pirimido[1,2-a]-pirimidina y 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (proton sponge®).<sup>321</sup> También decidimos estudiar el efecto de otros aditivos muy básicos, pero que no contuviesen nitrógeno como, por ejemplo, 2,8,9-trimetil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfobicyclo[3.3.3]undecano (Base de Verkade).

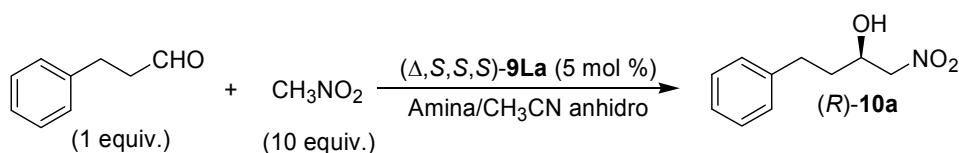
La elección de aminas como aditivos de la reacción nitroaldólica nos obligó a tener presente dos aspectos fundamentales para alcanzar un buen nivel de enantioselección. Por una parte, la introducción de un aditivo externo aquiral capaz de catalizar la reacción nitroaldólica racémica podría afectar negativamente a la enantioselección siempre que existiera una competencia eficaz con la reacción catalizada por el propio complejo **9La**. Por otra parte, cabe tener en cuenta que la introducción de una amina externa como aditivo obliga a controlar exhaustivamente la presencia de agua en la mezcla de reacción ya que, como se ha mencionado anteriormente, las aminas catalizan la hidrólisis de sales de lantánidos (III). El resultado de esta reacción de hidrólisis indeseada es la destrucción del complejo **9Ln**, la formación de la sal de la binaftolamina **5a** y de un hidróxido de lantánido aquiral que cataliza la reacción nitroaldólica racémica originando un descenso acusado en la pureza enantiomérica del  $\beta$ -nitroalcohol (*R*)-**10a** al trabajar a temperatura ambiente. Si se trabaja a baja temperatura, la destrucción del complejo por hidrólisis conduce a la parada repentina de la reacción nitroaldólica, afectando negativamente al rendimiento químico de la reacción, recuperando parte del aldehído de partida inalterado.

---

<sup>321</sup> Alder y colaboradores pusieron de manifiesto la extraordinaria basicidad de esta diamina aromática. Véase: Alder, R. W.; Bowman, P. S.; Steele, W. R. S.; Winterman, D. R. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1968**, 723. El término “proton sponge” fue acuñado, posteriormente, por *Sigma-Aldrich Co.* como marca registrada para el compuesto 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno.

Tras evaluar los diferentes tipos de aminas (Tabla 3.4) observamos que, a temperatura ambiente, los tiempos de reacción disminuían considerablemente y los rendimientos químicos se incrementaban ligeramente. No obstante, el exceso enantiomérico del  $\beta$ -nitroalcohol (*R*)-**10a** se reducía notablemente (Tabla 3.4, entradas 2 y 6) bien debido a la escasa discriminación a esta temperatura, o bien debido a la competencia de la reacción racémica frente a la catalizada. Para alcanzar niveles de enantioselectión elevados, sin afectar al rendimiento químico, hubimos de descender la temperatura hasta -40 °C, lo cual supuso un alargamiento de los tiempos de reacción (96 h). Los aditivos que permitieron la obtención de los mejores resultados en cuanto a exceso enantiomérico, fueron 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno (DBU) y 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno (proton sponge®) (Tabla 3.4, entradas 9 y 16). El hecho de que observásemos una mejora considerable en la enantioselectividad al trabajar a temperatura baja sugiere una discriminación escasa en el ataque a una de las caras del grupo carbonilo.

**Tabla 3.4. Evaluación de diferentes aminas como aditivo externo en la reacción nitroaldólica patrón entre hidrocinnamaldehído y nitrometano.**



Entrada	Amina	Amina (mol %)	T (°C)/t (h)	Rdto. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	Binaftolamina ( <i>S</i> )- <b>5a</b>	5	25/24	87	46
2	TMG <sup>c</sup>	5	25/16	84	32
3	TMG <sup>c</sup>	5	0/24	80	54
4	TMG <sup>c</sup>	5	-20/36	82	63
5	TMG <sup>c</sup>	5	-40/48	85	71
6	DBU <sup>d</sup>	5	25/96	83	39
7	DBU <sup>d</sup>	5	0/96	79	58
8	DBU <sup>d</sup>	5	-20/96	81	71
9	DBU <sup>d</sup>	5	-40/96	81	86
10	DBU <sup>e</sup>	5	-40/96	81	88
11	DBU <sup>d</sup>	10	-40/72	86	89
12	DBU <sup>d</sup>	20	-40/72	93	79
13	MF <sup>f</sup>	5	-40/144	85	73
14	Pirimidina <sup>g</sup>	5	-40/96	96	67
15	PAP <sup>h</sup>	15	-40/144	71	72
16	proton sponge® <sup>i</sup>	5	-40/96	90	91

<sup>a</sup> Rendimiento químico del producto aislado. <sup>b</sup> Los excesos enantioméricos se determinan mediante análisis de HPLC usando una columna *Daicel Chiralpak AD*. La configuración absoluta se asigna basándose en datos bibliográficos. <sup>c</sup> 1,1,3,3-tetrametilguanidina. <sup>d</sup> 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno. <sup>e</sup> Se adiciona la amina después de adicionar el aldehído y nitrometano. <sup>f</sup> 1-metilimidazol. <sup>g</sup> 1,3,4,6,7,8-hexahidro-2H-pirimidino[1,2-a]-pirimidina. <sup>h</sup> 2,8,9-trimetil-2,5,8,9-tetraaza-1-fosfobicyclo[3.3.3]undecano (Base de Verkade). <sup>i</sup> 1,8-bis(dimetilamino)naftaleno.

Al incrementar la cantidad de amina externa añadida observamos un acortamiento del tiempo de reacción pero un descenso progresivo del exceso enantiomérico del nitroalcohol (*R*)-**10a** (Tabla 3.4, entradas 11-12), de tal forma que decidimos fijar la cantidad de amina añadida en 1 equiv. respecto al complejo **9La** para evitar la competencia de la reacción racémica y minimizar la hidrólisis del complejo.

Teniendo en cuenta que la adición de una amina muy básica conducía a una mejora en los rendimientos químicos y a un aumento en la enantioselectión de la reacción, probamos el resto de complejos **9Ln** en la reacción nitroaldólica patrón entre hidrocinaldehído y nitrometano usando las condiciones de reacción optimizadas y un 5 mol % de DBU como aditivo. Sorprendentemente, en todos los casos estudiados, la reacción prácticamente no ocurrió, detectándose trazas del producto final (*R*)-**10a** (Tabla 3.5, entradas 1-7) junto con aldehído de partida sin reaccionar.

**Tabla 3.5. Evaluación de la capacidad catalítica de los complejos ( $\Delta,S,S,S$ )-**9Ln** en la reacción nitroaldólica patrón entre hidrocinaldehído y nitrometano.**

Entrada	Complejo ( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Ln</b>	Rdto. (%) <sup>a</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>b</sup>
1	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Sc</b>	Trazas	-
2	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Pr</b>	Trazas	-
3	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Nd</b>	Trazas	-
4	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Sm</b>	Trazas	-
5	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Eu</b>	Trazas	-
6	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Gd</b>	Trazas	-
7	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Yb</b>	Trazas	-

<sup>a</sup> Determinado por <sup>1</sup>H NMR. <sup>b</sup> Los excesos enantioméricos no se han determinado.

### 3.1.4. Alcance de la reacción

Una vez optimizadas las condiciones de reacción en el apartado anterior, y establecido que la utilización de 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno (DBU) o proton sponge® como aditivos externos producían un efecto positivo en el rendimiento químico y en la enantioselectión de la reacción patrón entre hidrocinaldehído y nitrometano catalizada por el complejo **9La**, evaluamos la utilidad de esta metodología en la síntesis de  $\beta$ -nitroalcoholes enantioméricamente puros a partir de diferentes aldehídos y nitroalcanos.

Como se muestra en la Tabla 3.6, al emplear nitrometano obtuvimos excelentes rendimientos químicos y enantioselectividades altas para los aldehídos alifáticos (Tabla 3.6, entradas 1-4). Los aldehídos aromáticos resultaron ser también sustratos aceptables, conduciendo a los correspondientes  $\beta$ -nitroalcoholes con buenos rendimientos químicos aunque con enantioselectividades moderadas (Tabla 3.6, entradas 5-8). La pobre enantioselectión obtenida para el  $\beta$ -nitroalcohol (*R*)-**10f** derivado de *p*-nitrobenzaldehído la atribuimos a su capacidad de coordinación al lantano a través del grupo nitro bloqueando la acción catalítica del complejo, facilitándose así la reacción racémica. Este resultado sugiere, además, que el nitrometano debe coordinarse al lantano previamente a su desprotonación para formar el anión nitronato (en el espectro <sup>1</sup>H NMR no observamos desprotonación al mezclar nitrometano y proton sponge® en acetonitrilo deuterado). Al utilizar un aldehído  $\alpha,\beta$ -insaturado

obtuvimos, exclusivamente, el producto de adición 1,2 con un buen rendimiento químico y enantioselectividad moderada (Tabla 3.6, entrada 9).

**Tabla 3.6. Condensaciones nitroaldólicas enantioselectivas entre nitrometano y distintos aldehídos.**

Entrada <sup>a</sup>	R en el aldehído	Producto (R)-10	t (h)	Rdto. (%) <sup>b</sup> DBU/proton sponge®	ee (%) <sup>c</sup> DBU/proton sponge®
1	Ph(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub>	<b>10a</b>	96	91/90	87/91
2	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub>	<b>10b</b>	96	63/71	80/99
3	<i>t</i> -Bu	<b>10c</b>	96	91/91	92/83
4	<i>i</i> -Pr	<b>10d</b>	96	95/95	90/90
5	Ph	<b>10e</b>	72	88/96	65/80
6	<i>p</i> -NO <sub>2</sub> C <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10f</b>	24	98/73	31/28
7	<i>p</i> -CNC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10g</b>	30	79/75	64/76
8	<i>p</i> -FC <sub>6</sub> H <sub>4</sub>	<b>10h</b>	48	62/65	75/58
9	( <i>E</i> )-PhCH=CH	<b>10i</b>	48	56/98	72/72 <sup>d</sup>

<sup>a</sup> Se han usado 1 equiv. de aldehído (0.53 mmol) y 10 equiv. de nitrometano (5.3 mmol). <sup>b</sup> Rendimiento químico del producto aislado tras purificación por columna cromatográfica. <sup>c</sup> Los excesos enantioméricos se determinan mediante análisis de HPLC usando una columna *Daicel Chiralpak AD (10a)* o *Daicel Chiralcel OD (10b-i)*. Las configuraciones absolutas se asignan basándose en datos bibliográficos. <sup>d</sup> La configuración absoluta no ha sido determinada.

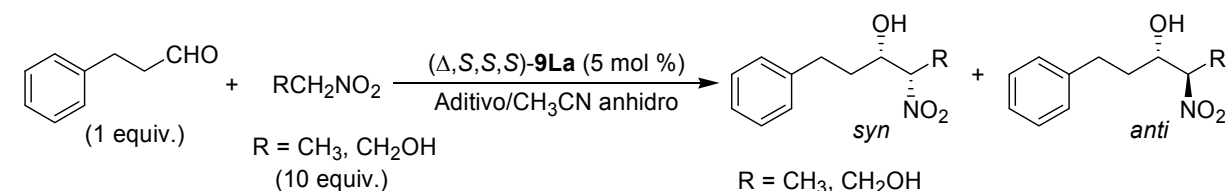
Confirmamos, también, que al usar indistintamente cualquiera de los enantiómeros de la binaftolamina **5a** para la preparación del complejo **9La**, los rendimientos químicos y la enantioselectividad de la reacción nitroaldólica no se ven afectados. Así, por ejemplo, en la reacción nitroaldólica entre benzaldehído y nitrometano catalizada por el complejo (Δ,S,S,S)-**9La** pudimos obtener el correspondiente β-nitroalcohol (*R*)-**10e**, mientras que al emplear el complejo (Λ,R,R,R)-**9La**, enantiómero del complejo anterior, obteníamos, naturalmente, el β-nitroalcohol (*S*)-**10e** con la configuración absoluta opuesta.

La utilización de aminas como aditivo y los tiempos de reacción largos, nos obligó a estudiar la posibilidad de que tuviera lugar la reacción retronitroaldólica competitiva dado que podría afectar negativamente a la enantioselección de la reacción. De ser así, el exceso enantiomérico variaría con el tiempo. Para averiguarlo, escalamos una reacción patrón entre hidrocinalmaldehído y nitrometano catalizada por el complejo **9La**, de manera que fuera posible tomar alícuotas a diferentes tiempos de reacción (15, 40 y 108 horas) y, así, controlar la pureza enantiomérica de la muestra a lo largo del tiempo. Tras aislar el β-nitroalcohol (*R*)-**10a** en cada caso, medimos su pureza enantiomérica por análisis de HPLC, obteniendo un valor repetitivo en los tres casos (65% *ee*, 66 % *ee* y 68% *ee*). A su vez, sometimos una muestra del β-nitroalcohol (*R*)-**10f** con una pureza enantiomérica del 31% *ee* a las condiciones de reacción durante 24 h. Al cabo de este tiempo, aislamos nuevamente el β-nitroalcohol (*R*)-**10f** con rendimiento cuantitativo y determinamos su exceso enantiomérico por análisis de HPLC obteniendo un valor prácticamente idéntico al inicial (30% *ee*). Ambas pruebas nos permiten afirmar,

por tanto, que no hemos observado en las condiciones de reacción utilizadas la existencia de reacción retronitroaldólica que afecte negativamente al rendimiento químico y a la enantioselectión.

Al sustituir nitrometano (el nitroalcano más reactivo) por otros nitroalcanos superiores tales como nitroetano en la reacción nitroaldólica patrón, los resultados fueron aceptables por lo que hace referencia al rendimiento químico aunque mediocres en cuanto a la diastéreo y enantioselectividad del proceso (Tabla 3.7, entradas 1-2). Por otra parte, al utilizar 2-nitroetanol en la reacción nitroaldólica obtuvimos los correspondientes aductos racémicos con buen rendimiento químico (Tabla 3.7, entradas 3-5). La ausencia de enantioselectión en estos casos es debido a que 2-nitroetanol condujo a la destrucción total (cuando se empleó una relación sustrato/complejo 200:1) o parcial (cuando se empleó una relación sustrato/complejo 20:1) del complejo **9La**, lo cual no es sorprendente dada la labilidad de nuestros complejos frente a agua y alcoholes. Por ello, no perseguimos este objetivo más allá de esta constatación. Se necesita un estudio más detallado de estas reacciones para alcanzar resultados útiles.

**Tabla 3.7. Evaluación de diferentes nitroalcanos en la reacción nitroaldólica.**



Entrada	R en el nitroalcano	Aditivo (mol %)	T (°C)	t (h)	Rdto. (%) <sup>a</sup>	dr (syn/anti) <sup>b</sup>	ee (%) <sup>c</sup>
1	CH <sub>3</sub>	-	RT	96	75	1.3:1	48
2	CH <sub>3</sub>	DBU (5 mol %)	RT	48	71	1.4:1	53
3	CH <sub>2</sub> OH	-	RT	16	72	1:1	0
4	CH <sub>2</sub> OH	DBU (5 mol %)	RT	12	78	1:1	0
5	CH <sub>2</sub> OH	DBU (5 mol %)	-40	48	-	-	-

<sup>a</sup> Rendimiento químico del producto aislado tras purificación por columna cromatográfica. <sup>b</sup> Determinado por análisis de <sup>1</sup>H NMR. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico del aducto *syn* se ha medido mediante análisis de HPLC usando una columna *Daicel Chiralpak AD*.

Concluimos, pues, que mediante la utilización del sistema catalítico complejo **9La**/amina (DBU o proton sponge®) podemos acceder a β-nitroalcoholes derivados de nitrometano y aldehídos alifáticos con excelentes rendimientos químicos y enantioselectividad. Al emplear aldehídos aromáticos (más reactivos), los rendimientos siguen siendo buenos aunque la enantioselectividad es moderada. Al sustituir nitrometano por otros nitroalcanos, la reacción nitroaldólica transcurre con un rendimiento químico aceptable; no obstante, la diastéreo y enantioselectividad del proceso es mediocre.

### 3.1.5. Consideraciones mecanísticas

Aunque no se ha llevado a cabo un estudio cinético detallado de la reacción nitroaldólica catalizada por el complejo **9La**, nos propusimos elucidar la composición de la o las especies activas en la reacción mediante la combinación de una serie de técnicas como la espectroscopia NMR,

espectrometría de masas y la asistencia de cálculos computacionales. Con ello, esperábamos obtener información acerca del mecanismo de la reacción, lo cual debería facilitar el ajuste fino de las propiedades de los complejos **9Ln** y su posterior aplicación como catalizadores enantioselectivos.

Los estudios estructurales en disolución ( $^1\text{H}$  NMR y EXSY) efectuados con los complejos **9Ln** demuestran, especialmente en el caso del complejo **9La**, que son especies cinéticamente lábiles con una elevada tendencia al intercambio de ligando. Además, su estructura molecular en disolución (obtenida a partir de espectroscopia NMR de núcleos paramagnéticos) indica que presentan las posiciones axiales muy accesibles. Estas características sugieren, a priori, que su capacidad catalítica podría ser debida al fácil intercambio de los ligandos quirales del complejo con los sustratos de la reacción.

Como ya se ha mencionado antes, para tratar de establecer si la reacción nitroaldólica asimétrica catalizada por el complejo **9La** transcurría a través de un mecanismo asociativo o disociativo, adicionamos 1 equiv. de la binaftolamina **5a** (5 mol %) a la reacción patrón entre hidrocinaldehído y nitrometano catalizada por el complejo **9La** (5 mol %) a temperatura ambiente, detectando un incremento en la velocidad de la reacción, en lugar de la esperada disminución de velocidad, coherente con un mecanismo disociativo. Este efecto, contrariamente a lo esperado, apoya un mecanismo asociativo en donde el complejo de estequiometría 3:1 **9La**, o derivado, es la especie catalítica activa capaz de complejar nitronato y carbonilo para facilitar, así, la reacción nitroaldólica enantioselectiva.

Como la adición de otras aminas muy básicas provocaron, incluso, un mayor aumento de la velocidad de la reacción nitroaldólica a temperatura ambiente, decidimos estudiar cual era el efecto de la adición de una amina externa sobre la estructura de los complejos **9Ln**. Como hipótesis de trabajo, postulamos que al emplear una amina como aditivo se genera una especie más reactiva que el complejo **9La** que debería ser considerado, por tanto, como precatalizador. Para intentar detectar esta especie recurrimos a la espectrometría de masas y a la espectroscopia NMR. Durante la realización de estas pruebas tuvimos que tener, de nuevo, la máxima precaución respecto a la cantidad de agua presente en los disolventes empleados para evitar la indeseada reacción de hidrólisis de los complejos **9Ln** promovida por aminas.

Mediante la utilización de la espectrometría de masas  $\text{ESI}^+$ -MS pudimos constatar que, tras añadir hasta 3 equiv. de una amina (proton sponge® o la binaftolamina **5a**) a 1 equiv. del complejo **9La** disuelto en acetonitrilo anhidro, el espectro de masas  $\text{ESI}^+$ -MS de la mezcla resultante obtenido inmediatamente después sufría cambios significativos en la intensidad relativa de algunos picos si se compara con el espectro  $\text{ESI}^+$ -MS del complejo **9La** (Figura 2.7).

En particular, el espectro de masas  $\text{ESI}^+$ -MS del complejo **9La** tras la adición de 3 equiv. de proton sponge® (Figura 3.2) reflejaba un acusado descenso en la intensidad del pico pseudomolecular a  $m/z$ : 1807 equivalente a la masa  $[\text{M-TfOH}+\text{H}]^+$ , pico pseudomolecular característico del espectro de masas del complejo **9La** y, por otra, un aumento considerable del pico a  $m/z$ : 1506 correspondiente a la masa  $[\text{M-3TfOH}+\text{H}]^+$ . La aparición de este nuevo pico mayoritario la atribuimos a la formación de una

nueva especie resultado de la pérdida de tres unidades de TfOH, correspondiente a una especie neutra derivada del complejo **9La** en la que tres hidrógenos fenólicos han sido arrancados (**9La-3H**). La comparación del clúster de señales alrededor del pico  $[M-3TfOH+H]^+$  experimental con el correspondiente clúster de señales alrededor del pico  $[M-3TfOH+H]^+$  teórico, simulado por ordenador, mostraron una gran similitud tanto en el perfil de los picos como en los valores de las masas (Figura 3.2b y 3.2c).

Cuando adicionamos 3 equiv. de la binaftolamina **5a**, de menor carácter básico que proton sponge®, también observamos que se producía el mismo efecto descrito anteriormente aunque la intensidad relativa de los picos en el espectro ESI<sup>+</sup>-MS fue distinta (Figura 3.3). Es decir, observamos un aumento importante del pico a  $m/z$ : 1506 correspondiente a la masa  $[M-3TfOH+H]^+$ , así como del pico a  $m/z$ : 1657 equivalente a la masa  $[M-2TfOH+H]^+$ , no obstante no disminuyó ostensiblemente de intensidad el pico pseudomolecular a  $m/z$ : 1807 equivalente a la masa  $[M-TfOH+H]^+$ . Es razonable pensar que este comportamiento diferente es debido a la mayor o menor facilidad con que la amina añadida puede actuar como base arrancando los hidrógenos fenólicos del complejo **9La**.

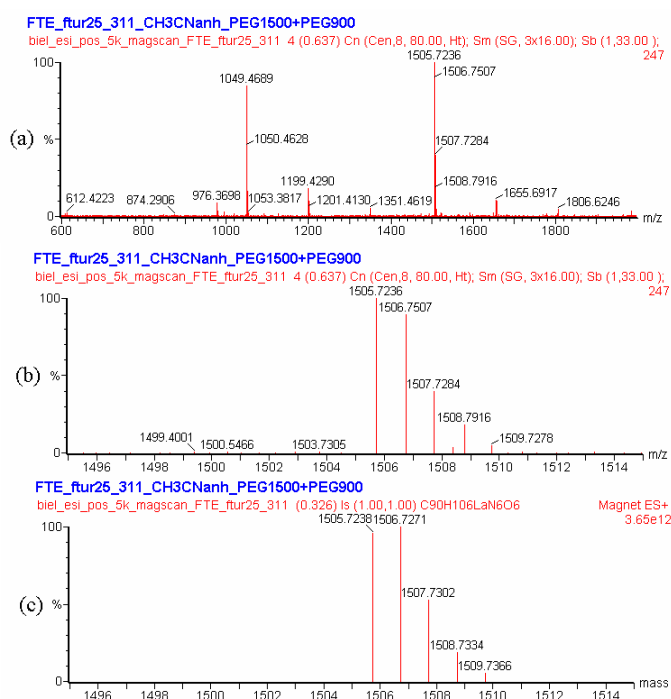
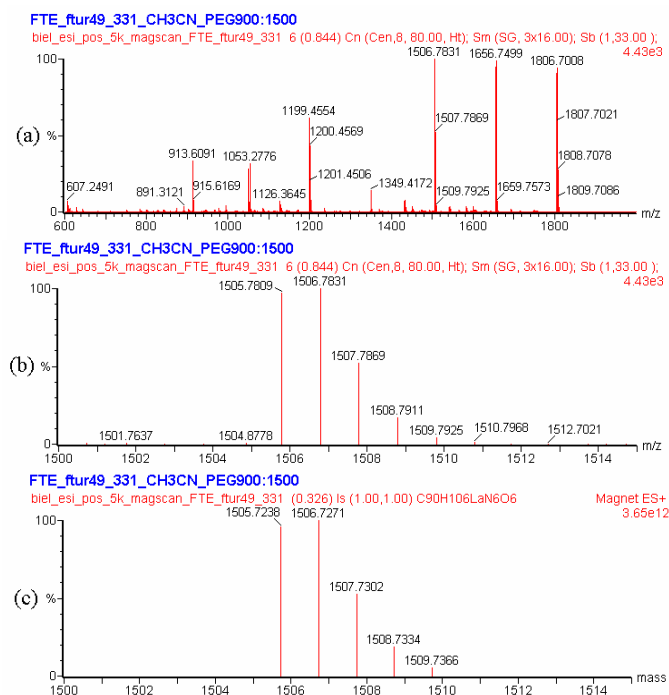


Figura 3.2. (a) Espectro ESI<sup>+</sup>-MS del complejo **9La** (1 equiv.) + proton sponge® (3 equiv.). (b) Región ampliada del espectro ESI<sup>+</sup>-MS del complejo **9La** en el que aparece el pico  $[M-3TfOH+H]^+$ . (c). Región ampliada del espectro ESI<sup>+</sup>-MS simulado del complejo **9La** en el que aparece el pico  $[M-3TfOH+H]^+$ .



**Figura 3.3. (a) Espectro ESI<sup>+</sup>-MS del complejo 9La (1 equiv.) + binaftolamina 5a (3 equiv.). (b) Región ampliada del espectro ESI<sup>+</sup>-MS del complejo 9La en el que aparece el pico [M-3TfOH+H]<sup>+</sup>. (c) Región ampliada del espectro ESI<sup>+</sup>-MS simulado del complejo 9La en el que aparece el pico [M-3TfOH+H]<sup>+</sup>.**

Para corroborar que el proceso ácido-base detectado era independiente del lantánido escogido, y reproducible en toda la serie de complejos **9Ln**, elegimos los complejos **9Sc** y **9Sm** constatando que se producía exactamente el mismo efecto observado para el complejo **9La** (Figuras 3.4 y 3.5). Es decir, la adición de 3 equiv. de proton sponge® a los complejos **9Sc** y **9Sm** condujo a la obtención de un pico mayoritario a  $m/z$ : 1413 y a  $m/z$ : 1521 respectivamente. Dichos picos corresponden a la masa [M-3TfOH+H]<sup>+</sup> producto de la formación de una especie neutra derivada de los respectivos complejos **9Sc** y **9Sm** en donde tres hidrógenos fenólicos han sido arrancados (**9Sc-3H** y **9Sm-3H**). En ambos casos, la comparación del clúster de señales alrededor del pico [M-3TfOH+H]<sup>+</sup> experimental con el correspondiente clúster de señales alrededor del pico [M-3TfOH+H]<sup>+</sup> teórico, simulado por ordenador mostraron una gran similitud tanto en el perfil de los picos como en los valores de las masas.

En definitiva, la espectrometría de masas ESI<sup>+</sup>-MS nos permitió constatar que la adición de una amina externa (3 equiv.) como proton sponge® (o la binaftolamina **5a**) a una disolución de diferentes complejos **9Ln** (Ln = La, Sc, Sm) daba como resultado la desprotonación de tres hidrógenos fenólicos del catalizador (**9Ln-3H**).



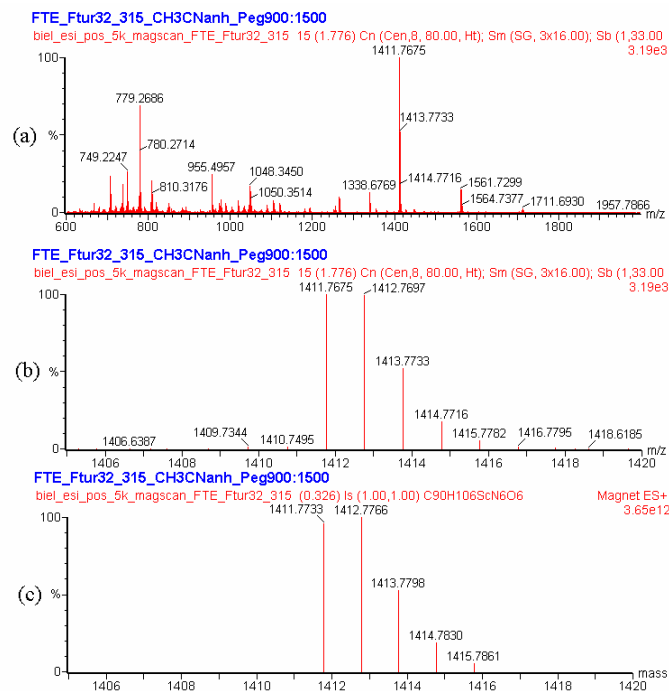


Figura 3.4. (a) Espectro ESI<sup>+</sup>-MS del complejo 9Sc (1 equiv.) + proton sponge® (3 equiv.). (b) Región ampliada del espectro ESI<sup>+</sup>-MS del complejo 9Sc en el que aparece el pico [M-3TfOH+H]<sup>+</sup>. (c). Región ampliada del espectro ESI<sup>+</sup>-MS simulado del complejo 9Sc en el que aparece el pico [M-3TfOH+H]<sup>+</sup>.

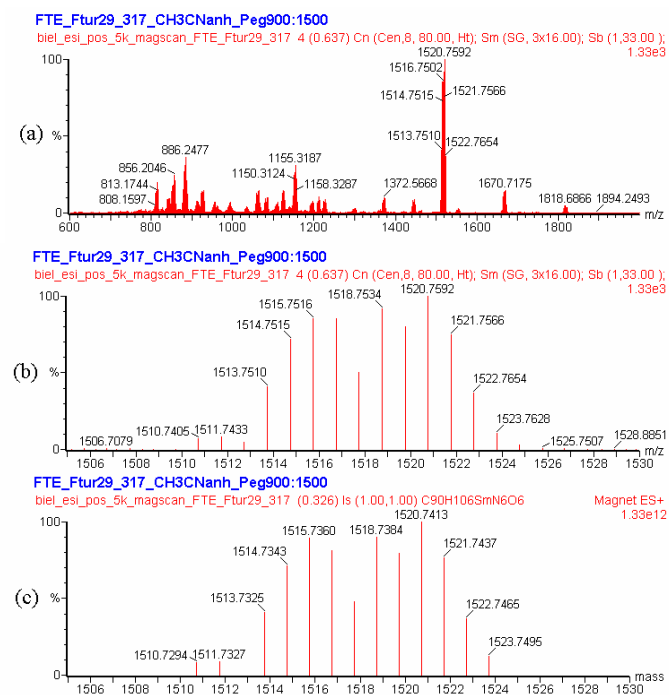
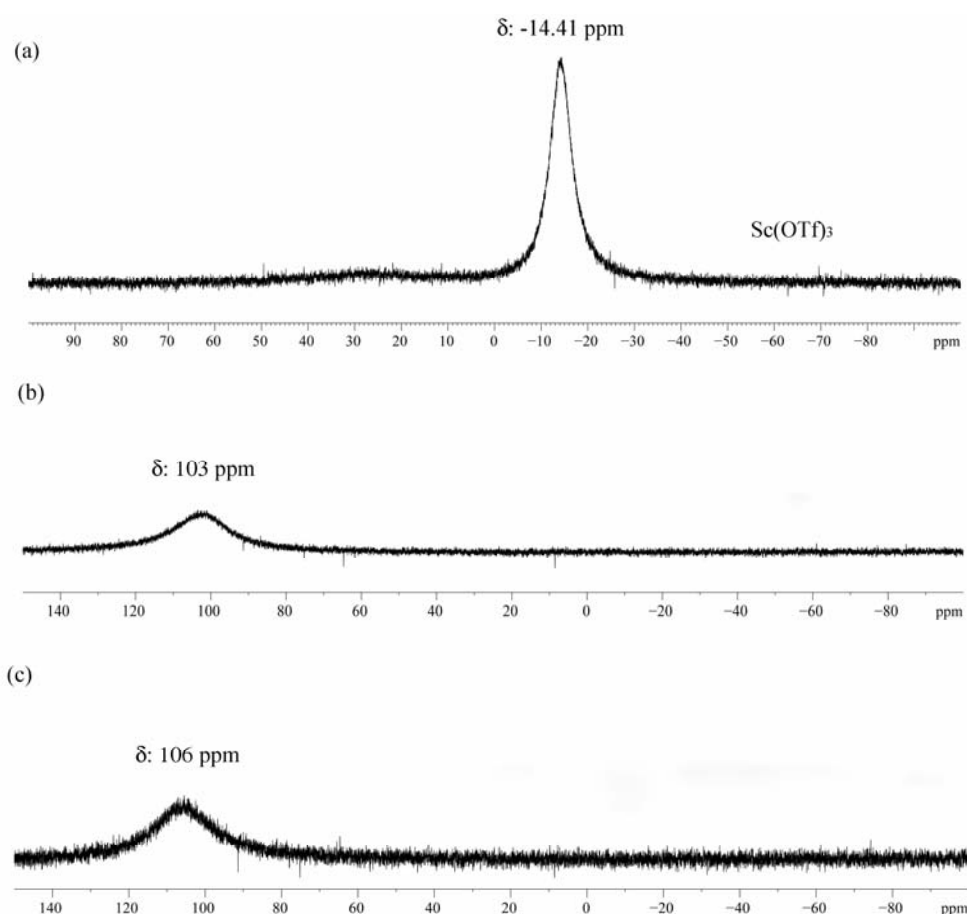


Figura 3.5. (a) Espectro ESI<sup>+</sup>-MS del complejo 9Sm (1 equiv.) + proton sponge® (3 equiv.). (b) Región ampliada del espectro ESI<sup>+</sup>-MS del complejo 9Sm en el que aparece el pico [M-3TfOH+H]<sup>+</sup>. (c). Región ampliada del espectro ESI<sup>+</sup>-MS simulado del complejo 9Sm en el que aparece el pico [M-3TfOH+H]<sup>+</sup>.

Comprobamos también, como la combinación de un complejo derivado de una sal de lantánido (III), como es el caso de nuestros complejos **9Ln**, y una amina es compatible siempre que se controle, estrictamente, la presencia de agua en el disolvente, con el objetivo de minimizar la reacción de hidrólisis causante de la destrucción del complejo.

Mediante espectroscopia NMR tratamos de confirmar las observaciones realizadas en espectrometría de masas ESI<sup>+</sup>-MS. Para ello, efectuamos el espectro <sup>45</sup>Sc NMR de una mezcla del complejo de escandio **9Sc** (1 equiv.) y proton sponge® (3 equiv.) en CD<sub>3</sub>CN pudiendo certificar como la señal del complejo **9Sc** que aparecía a 103 ppm experimenta un ligero desplazamiento a campo bajo situándose a 106 ppm (Figura 3.6). El hecho de que aparezca una sola señal en el espectro <sup>45</sup>Sc NMR, distinta de la original, es indicativo de que tenemos una sola especie de escandio en disolución, aunque no es descartable que pueda encontrarse en equilibrio rápido con otras especies.



**Figura 3.6.** (a) Espectro <sup>45</sup>Sc NMR de Sc(OTf)<sub>3</sub> en CD<sub>3</sub>CN. (b) Espectro <sup>45</sup>Sc NMR del complejo **9Sc** en CD<sub>3</sub>CN. (c) Espectro <sup>45</sup>Sc NMR del complejo **9Sc** (1 equiv.) + proton sponge® (3 equiv.) en CD<sub>3</sub>CN.

Asimismo, mediante un experimento de valoración por espectroscopia <sup>1</sup>H NMR constatamos que la adición de 1 equiv. de proton sponge® a una disolución de 1 equiv. del complejo **9Sc** en CD<sub>3</sub>CN daba lugar a la desprotonación de un átomo de hidrógeno fenólico (Figura 3.7). En efecto, detectamos la

aparición de un doblete situado a 3.1 ppm resultado de la monoprotonación de los restos dimetilamino  $\text{HN}(\text{CH}_3)_2$  de proton sponge®, así como la aparición de una señal muy ancha a 5.2 ppm atribuible al hidrógeno del grupo dimetilamonio  $\text{H-N}(\text{CH}_3)_2$ . Cabe resaltar como la desprotonación de un átomo de hidrógeno fenólico produce la pérdida de diastereotopicidad en los hidrógenos de los grupos  $-\text{CH}_3$ , posiblemente, debido a la rotura de los enlaces de hidrógeno intramoleculares en el complejo **9Sc** apareciendo, en este caso, en forma de una única señal. Sorprendentemente, la adición posterior de sucesivos equivalentes de proton sponge® (hasta 8 equiv.) no cambió los espectros  $^1\text{H}$  NMR. Tan sólo detectamos la aparición de un singlete a 2.76 ppm debido a los restos dimetilamino ( $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ ) de proton sponge®. Es razonable pensar que el exceso de proton sponge® añadido debe encontrarse en equilibrio lento en la escala de tiempos de la NMR con el resto de especies presentes en el medio.<sup>322</sup> Por otra parte, apreciamos la aparición de una cantidad mínima de un subproducto que asignamos a la binaftolamina **5a** debido a la hidrólisis del complejo **9Sc** por acción de la amina externa añadida y la presencia de trazas de agua en el  $\text{CD}_3\text{CN}$  utilizado para realizar el experimento de valoración.<sup>323</sup>

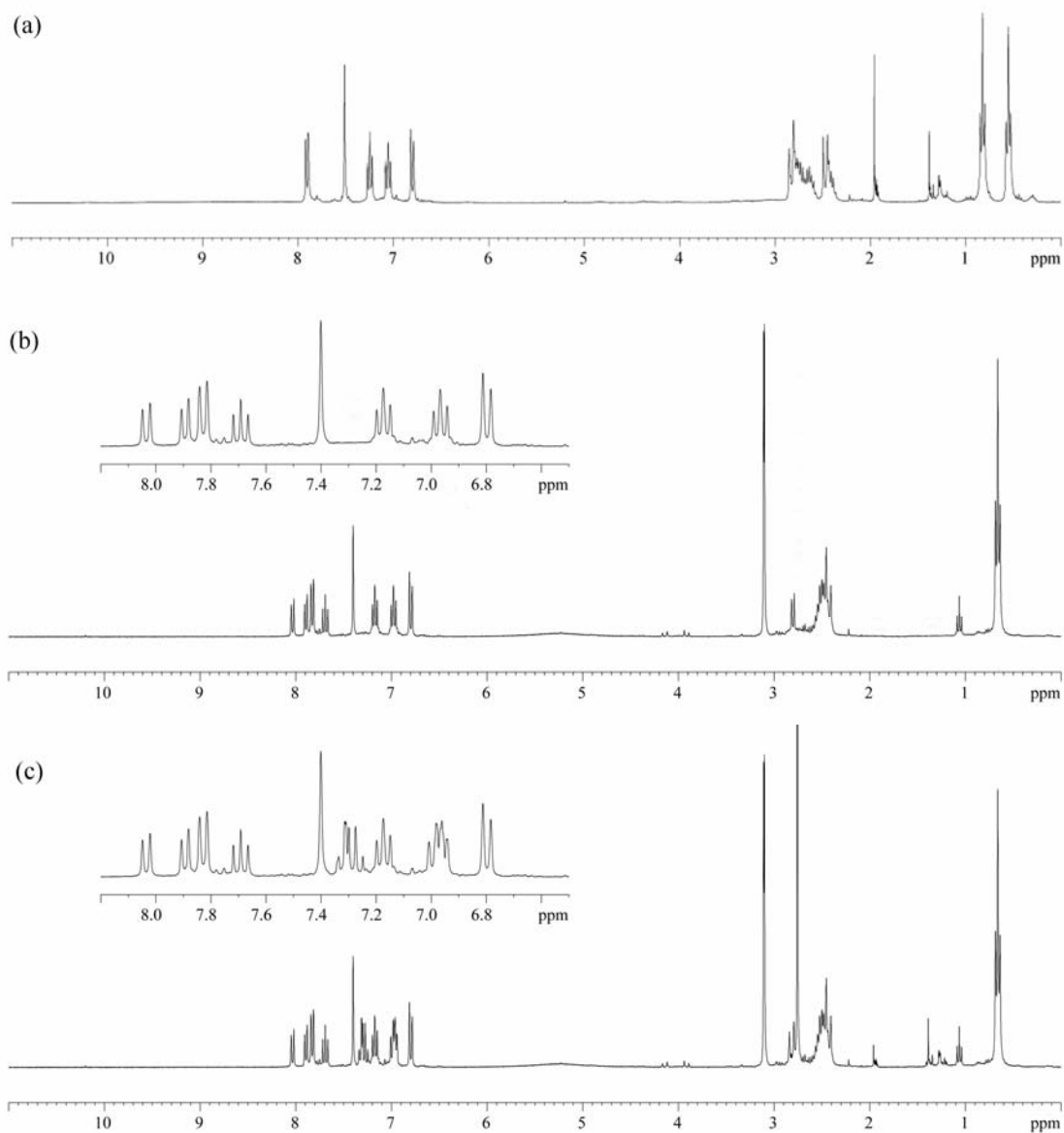
Al intentar proceder de forma análoga con el complejo **9La** observamos como su fácil hidrolizabilidad (en comparación con el complejo homólogo **9Sc**) nos dificultó la realización del experimento de valoración correspondiente, tanto en  $\text{CD}_3\text{CN}$  como en  $\text{CDCl}_3$ ,<sup>324</sup> ya que la adición de proton sponge® al complejo **9La** provocó la hidrólisis parcial del complejo por la existencia de trazas de agua en el disolvente deuterado. Por ejemplo, al adicionar 1 equiv. de proton sponge® a una disolución de 1 equiv. del complejo **9La** en  $\text{CDCl}_3$  observamos la desprotonación de un átomo de hidrógeno fenólico aunque, desafortunadamente, también la hidrólisis parcial del complejo **9La**. De nuevo, la adición de cantidades crecientes de proton sponge® no produjeron cambios sustanciales en el espectro  $^1\text{H}$  NMR a excepción del progresivo incremento de las señales de la binaftolamina **5a** acompañada de una disminución de las señales del complejo **9La** fruto del proceso de hidrólisis (Figura 3.8).

En suma, los experimentos de valoración por espectroscopia  $^1\text{H}$  NMR son consistentes con los experimentos realizados mediante espectrometría de masas  $\text{ESI}^+$ -MS y constataron que la adición de una amina como proton sponge® (1 equiv. respecto al complejo **9Sc**) provoca la desprotonación total de un hidrógeno fenólico del complejo **9Sc**. Al añadir cantidades superiores de base no observamos cambio alguno, identificando la existencia de amina libre. Es razonable pensar que en el caso del complejo **9La**, al adicionar 1 equiv. de proton sponge® ocurre una situación análoga, aunque debido a su fácil hidrolizabilidad, si utilizamos disolventes deuterados sin tratamiento anhidrizante previo, no nos permite observar este proceso sin sufrir interferencias.

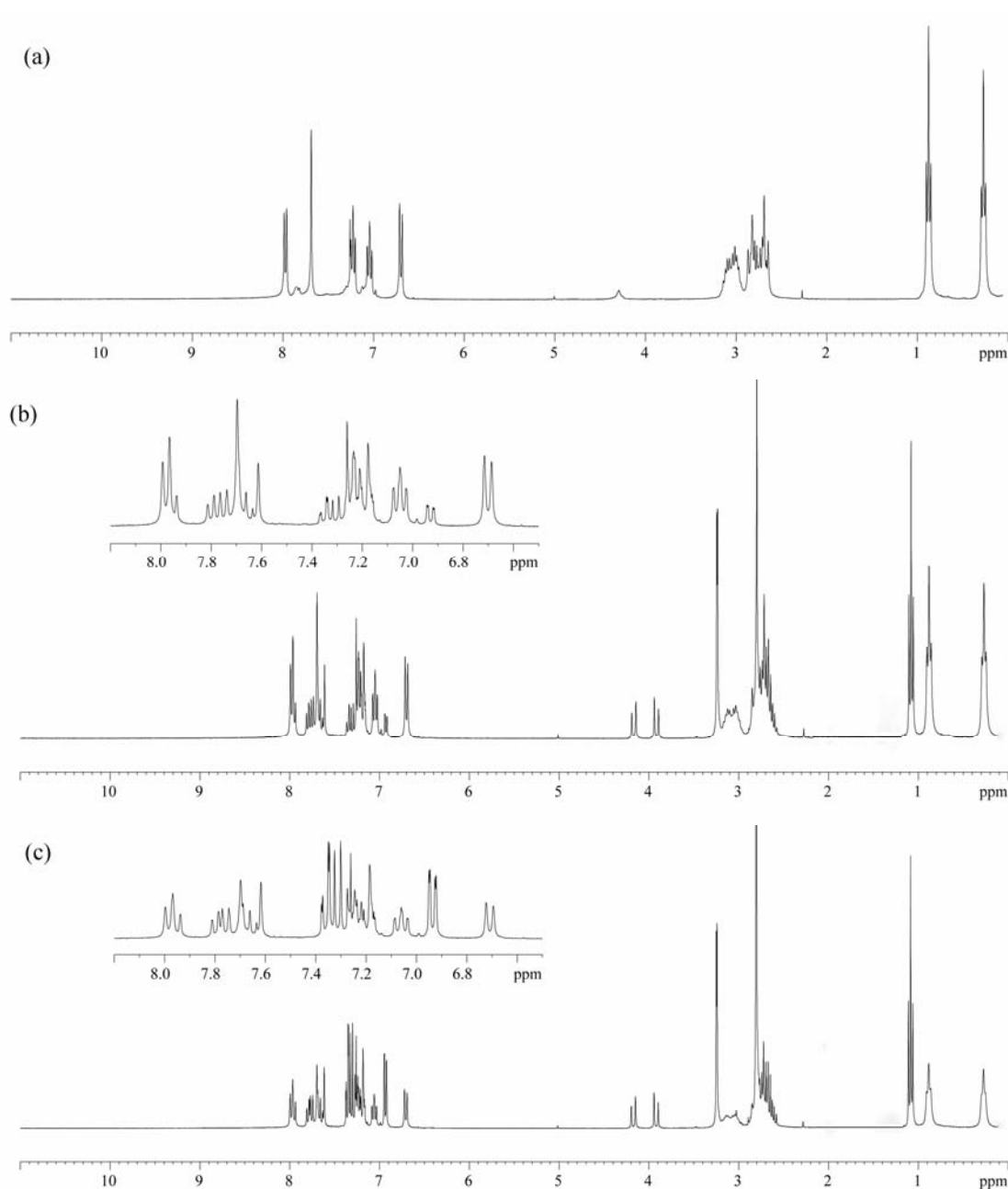
<sup>322</sup> Para una revisión de las propiedades ácido-base de ciertas diaminas aromáticas tipo “proton sponges”, véase: Staab, H. A.; Saupe, T. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1988**, *27*, 865.

<sup>323</sup> El acetonitrilo deuterado empleado para la realización de este experimento ha sido suministrado por *Sigma-Aldrich Química* y contiene una cantidad de agua igual o inferior al 0.02%.

<sup>324</sup> El cloroformo deuterado utilizado para la realización de este experimento ha sido suministrado por *Acros Organics* y contiene una cantidad de agua igual o inferior al 0.02% y una cantidad de ácido clorhídrico inferior al 0.001%.



**Figura 3.7.** Experimento de valoración del complejo 9Sc con proton sponge $^{\text{®}}$  en  $\text{CD}_3\text{CN}$ . (a) Espectro  $^1\text{H}$  NMR del complejo 9Sc. (b) Espectro  $^1\text{H}$  NMR del complejo 9Sc (1 equiv.) + proton sponge $^{\text{®}}$  (1 equiv.). (c) Espectro  $^1\text{H}$  NMR del complejo 9Sc (1 equiv.) + proton sponge $^{\text{®}}$  (3 equiv.).

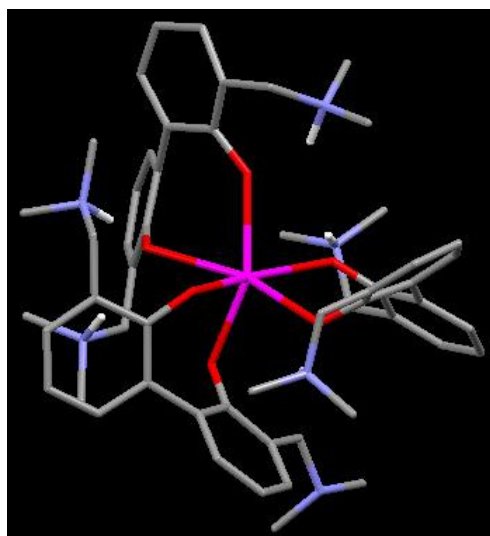


**Figura 3.8.** Experimento de valoración del complejo **9La** con **proton sponge®** en  $\text{CDCl}_3$ . (a) Espectro  $^1\text{H}$  NMR del complejo **9La**. (b) Espectro  $^1\text{H}$  NMR del complejo **9La** (1 equiv.) + **proton sponge®** (1 equiv.). (c) Espectro  $^1\text{H}$  NMR del complejo **9La** (1 equiv.) + **proton sponge®** (3 equiv.).

Las observaciones realizadas por espectroscopia  $^1\text{H}$ ,  $^{45}\text{Sc}$  NMR (en el caso del complejo **9Sc**) y espectrometría de masas  $\text{ESI}^+$ -MS nos decidieron a estudiar, teóricamente, la especie que resulta de la adición de una base externa (1 equiv.) al complejo **9La** (**9La-H**). La geometría DFT optimizada<sup>325</sup>

<sup>325</sup> Detalles computacionales: La geometría **m9La-H** representada en la Figura 3.9 se optimizó a nivel DFT (B3LYP) sin ningún tipo de restricción, usando técnicas de gradientes. Se ha usado el conjunto de bases 6-31G\* para los átomos no metálicos y el potencial efectivo de electrones profundos del grupo de Stuttgart (MWB) para el átomo de lantano, tal y como está implantado en el programa Gaussian 98. Los puntos estacionarios se

**m9La-H** a partir de una estructura simplificada del complejo **9La** en donde un átomo de hidrógeno ha sido arrancado (que denominamos **m9La-H**) muestra que esta especie presenta una menor simetría en comparación con el complejo **m9La** al disponer de un resto dietilamino libre. A su vez, observamos como se mantiene la red ordenada de centros ácido-base (La-O-H-N) en el resto de la estructura que, presumiblemente, facilita la acción catalítica (Figura 3.9). Es razonable pensar que la especie **9La-H** sea más activa en la reacción nitroaldólica debido a que la presencia de un resto dietilamino libre en su estructura permitiría generar el anión nitronato directamente sobre un presunto complejo **9La-H** con nitrometano.



**Figura 3.9.** Geometría optimizada DFT (B3LYP) de una estructura simplificada del complejo **9La** en la que un átomo de hidrógeno ha sido arrancado (**m9La-H**) por acción de una base externa. Los átomos de hidrógeno se han omitido para una mayor claridad (a excepción de los hidrógenos de los restos dietilamonio).

Como esperábamos, pudimos comprobar mediante espectroscopia  $^1\text{H}$  NMR que la mezcla equimolecular del complejo **9La** y proton sponge® en acetonitrilo anhidro catalizó la reacción nitroaldólica tras adicionar hidrocinaldehído y nitrometano. No obstante, no conseguimos obtener pruebas positivas por espectroscopia  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  NMR o espectrometría ESI<sup>+</sup>-MS acerca de la interacción entre los sustratos de la reacción (hidrocinaldehído, nitrometano o ambos) y el complejo **9La**. Posiblemente, una de las causas sea debida a que la interacción establecida entre los sustratos y el complejo **9La** es de naturaleza débil y fácilmente reversible.

De todas maneras, hemos obtenido evidencias que permiten sugerir que el complejo **9La** actúa como catalizador bifuncional, siendo necesaria la mediación de la red de centros ácido-base de su estructura como se indica a continuación:

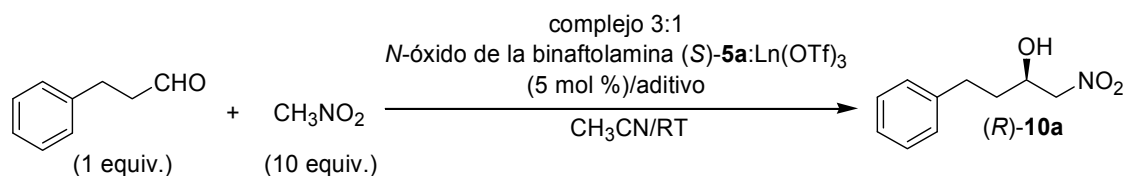
---

caracterizaron con el correspondiente análisis vibracional (todas las frecuencias reales). Las energías vibracionales del punto cero (ZPVE) se calcularon al mismo nivel y no están escaladas.

En primer lugar, promovimos la reacción nitroaldólica patrón entre hidrocinaldehído y nitrometano con una mezcla de triflato de lantano (III), (*S*)-BINOL (en sustitución de la binaftolamina (*S*)-**5a**) y 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG) como base externa añadida en una relación 1:1:2 y 1:3:6. En ambos casos, la reacción nitroaldólica tuvo lugar, pudiéndose aislar el correspondiente  $\beta$ -nitroalcohol **10a** con un rendimiento químico del 37% y del 87%, pero con un exceso enantiomérico del 0% *ee* y del 7% *ee* respectivamente. También comprobamos que una mezcla de la binaftolamina (*S*)-**5a** y TMG en una relación 1:2 catalizó la reacción nitroaldólica, permitiendo aislar el  $\beta$ -nitroalcohol **10a** racémico con un rendimiento químico del 87%. La ausencia de enantioselectión en estas tres pruebas sugiere que el catalizador **9La** utiliza su red ordenada de centros ácido de Lewis (LA), ácido de Brønsted (BA) y base de Brønsted (BB) para coordinar y activar los reactivos, catalizando enantioselectivamente la reacción nitroaldólica. La ausencia de alguno de estos centros da lugar a reacciones ineficaces, ya sea en rendimiento químico o en enantioselectividad.

En segundo lugar, evaluamos la capacidad catalítica de los complejos de estequiometría 3:1 preparados a partir del *N*-óxido de la binaftolamina **5a** y triflatos de lantánidos (III) (Ln = Sc, La) en la reacción nitroaldólica patrón. No pudimos promover la reacción nitroaldólica significativamente mediante la utilización del complejo de escandio, ni siquiera empleando una amina externa como aditivo (Tabla 3.8, entradas 1-3), lo que apunta a que este complejo es incapaz de incrementar su índice de coordinación. Al emplear el complejo de lantano, obtuvimos el  $\beta$ -nitroalcohol (*R*)-**10a** con bajo rendimiento químico y con una enantioselectión mediocre (Tabla 3.8, entradas 4-5). Estos resultados apoyan, pues, que el complejo **9La** presenta la disposición adecuada de centros ácido de Lewis (LA), ácido de Brønsted (BA) y base de Brønsted (BB) para coordinar y activar los reactivos, catalizando enantioselectivamente la reacción.

**Tabla 3.8. Evaluación de la capacidad catalítica de los complejos 3:1 a partir del *N*-óxido de la binaftolamina (*S*)-**5a** y triflatos de lantánidos (III) en la reacción nitroaldólica patrón entre hidrocinaldehído y nitrometano.**



Entrada	Ln en el complejo	aditivo	t (h)	Rdto. (%) <sup>a</sup>	<i>ee</i> (%) <sup>b</sup>
1 <sup>c</sup>	Sc	-	96	-	-
2 <sup>c</sup>	Sc	H <sub>2</sub> O (30 mol %)	96	30	1
3 <sup>d</sup>	Sc	DBU (5 mol %)	72	-	-
4 <sup>c</sup>	La	-	96	25	30
5 <sup>d</sup>	La	DBU (5 mol %)	72	68.5	35

<sup>a</sup> Rendimiento químico del producto aislado tras purificación por columna cromatográfica. <sup>b</sup> Los excesos enantioméricos se determinan mediante análisis de HPLC usando una columna *Daicel Chiralpak AD*. La configuración absoluta se asigna basándose en datos bibliográficos. <sup>c</sup> La reacción se lleva a cabo en CH<sub>3</sub>CN comercial y con 150 mg de MS4Å. <sup>d</sup> La reacción se lleva a cabo en CH<sub>3</sub>CN anhidro y recién destilado.

Mediante el estudio de efectos no lineales<sup>326</sup> (*non-linear effects*, NLE) en una reacción catalítica asimétrica se puede obtener información acerca de la naturaleza de la o las especies que intervienen en la reacción. Además, en combinación con estudios cinéticos, puede aportar información relevante acerca del mecanismo de la reacción catalizada.<sup>327</sup>

Supongamos, por ejemplo, el caso de un complejo  $ML_n$  surgido de la complejación de un metal (M) y n ligandos (L). Cuando el ligando L no es enantioméricamente puro, el número de complejos  $ML_n$  diastereoméricos presentes en disolución puede ser relevante puesto que todos ellos serán capaces, a priori, de catalizar la reacción de forma competitiva. Otra situación prototípica surge cuando el catalizador  $ML_n$  activo está en equilibrio con un agregado superior  $(ML_n)_m$  termodinámicamente más estable (efecto reservorio). En ambos casos, la formación de especies diastereoméricas o fenómenos de agregación pueden originar un alejamiento del esperado comportamiento lineal en los valores de exceso enantiomérico (*ee*) del producto de la reacción. Si la relación entre los valores de *ee* del auxiliar quiral o del ligando quiral y los valores de *ee* del producto de la reacción se desvían de la linealidad se dice que existen efectos NLE. Estos pueden ser positivos ((+)-NLE), también conocidos como amplificación asimétrica, o negativos ((-)-NLE) dependiendo de si tiene lugar un aumento o descenso del exceso enantiomérico (*ee*) del producto de la reacción al emplear un ligando quiral no enantioméricamente puro.

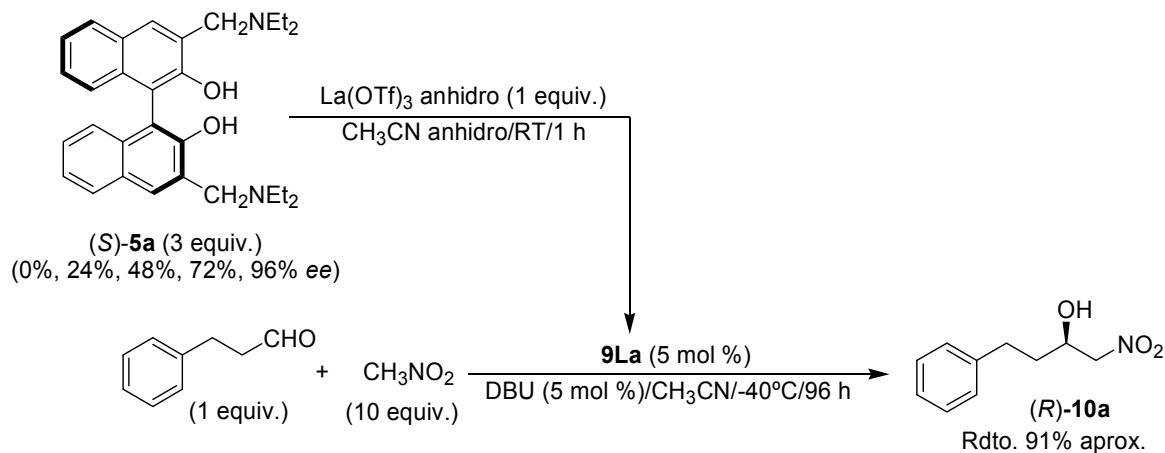
Decidimos, pues, efectuar un estudio sobre la existencia de efectos NLE en la reacción nitroaldólica patrón entre hidrocinnamaldehído y nitrometano catalizada por el complejo **9La**. A tal efecto, preparamos toda una batería de complejos **9La** a partir de la binaftolamina (*S*)-**5a** de distinta pureza enantiomérica (0, 24, 48, 72 y 96% *ee*) y triflato de lantano (III). Utilizamos estos complejos para catalizar la reacción patrón entre hidrocinnamaldehído y nitrometano obteniendo unos resultados similares en cuanto a rendimiento químico (aproximadamente 91% en todos los casos) en comparación con la reacción patrón catalizada por el complejo **9La** enantioméricamente puro en las mismas condiciones (Tabla 3.9). En ningún caso, la velocidad de la reacción nitroaldólica se vio afectada por el hecho de utilizar complejos **9La** parcialmente enantiopuros, lo cual apoya que no tiene lugar la formación de especies diastereoméricas diferentes en competición.

<sup>326</sup> Para una revisión del concepto de efectos no lineales en síntesis asimétrica, véase por ejemplo: (a) Girard, C.; Kagan, H. B. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 2922. (b) Kagan, H. B. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 227. (c) Bolm, C. En *Advanced Asymmetric Synthesis*; Stephenson, G. R., Ed.; Blackie A&P: New York, 1996; pp. 9-26.

<sup>327</sup> Para un análisis detallado de los aspectos cinéticos en los efectos no lineales, véase: Blackmond, D. G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 402.



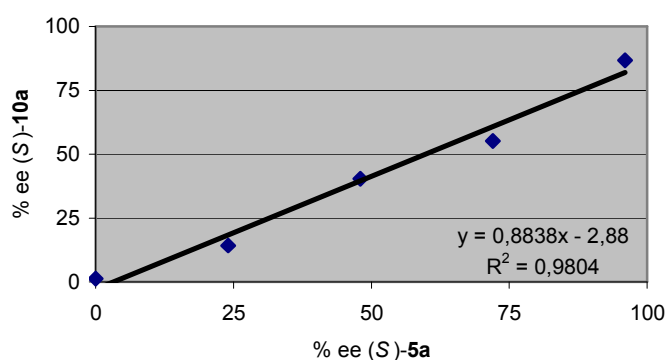
**Tabla 3.9. Estudio de efectos NLE en la reacción nitroaldólica patrón entre hidrocinamaldehído y nitrometano catalizada por el complejo 9La preparado a partir de la binaftolamina (S)-5a de distinta pureza enantiomérica y triflato de lantano (III).**



Entrada	% ee de la binaftolamina (S)-5a	% ee del β-nitroalcohol (R)-10a <sup>a</sup>
1	0	1
2	24	14
3	48	40
4	72	55
5	96	87

<sup>a</sup> El exceso enantiomérico se determina mediante análisis de HPLC usando una columna *Daicel Chiralpak AD*.

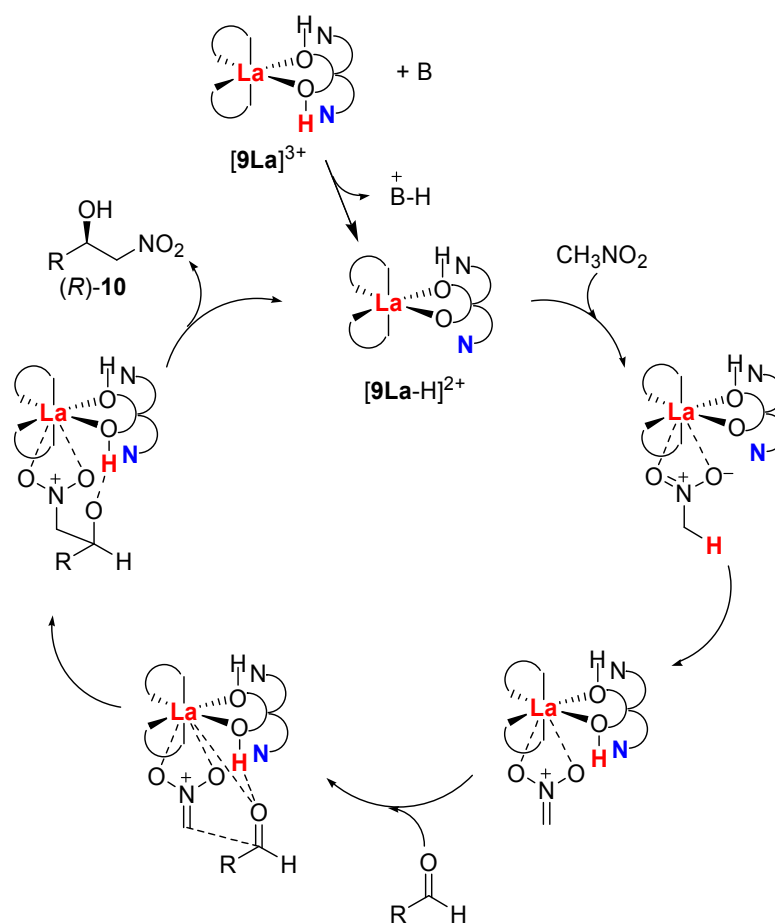
A su vez, observamos un comportamiento lineal ( $R^2 = 0.98$ ) entre los valores de ee de la binaftolamina (S)-5a y los valores de ee del nitroalcohol (R)-10a (Gráfica 3.1) indicativo de que no existen efectos NLE en la reacción nitroaldólica asimétrica estudiada. La linealidad existente es concordante con el carácter monomérico de los complejos que están involucrados en el proceso catalítico.



**Gráfica 3.1. Estudio NLE en la reacción nitroaldólica patrón entre hidrocinamaldehído y nitrometano catalizada por el complejo 9La obtenido a partir de la binaftolamina (S)-5a de distinta pureza enantiomérica y triflato de lantano (III).**

El análisis por espectroscopia NMR de los complejos derivados de la binaftolamina **5a** parcialmente enriquecida también apoyó estas conclusiones al no observar cambio alguno en los espectros NMR. A temperatura ambiente, todos los espectros  $^1\text{H}$  NMR en  $\text{CD}_3\text{CN}$  son exactamente superponibles entre sí, descartando la existencia de especies diastereoméricas en disolución. Todo ello, apoya que la reacción de complejación de la binaftolamina **5a**, racémica o parcialmente enriquecida, y triflatos de lantánidos (III) conduce a la formación exclusiva del par de enantiómeros ( $\Delta,S,S,S$ ) y ( $\Lambda,R,R,R$ ) que deben ser las especies termodinámicamente más estables en el equilibrio de complejos diastereoméricos lábiles.

Sobre la base de todas las pruebas experimentales presentadas anteriormente proponemos un ciclo mecanístico de la condensación nitroaldólica directa entre un aldehído y nitrometano catalizada por el complejo **9La** que implica (Figura 3.10):



**Figura 3.10.** Ciclo mecanístico propuesto para la condensación nitroaldólica enantioselectiva entre nitrometano y aldehídos catalizada por el complejo **9La**.

(a) Monodesprotonación del precatalizador **9La** por acción de la amina externa añadida (1 equiv. de DBU o proton sponge®).

(b) La especie resultante (**9La-H**) dispone de una red organizada de centros ácido-base (LABABB) en su estructura capaz de coordinar y activar, simultáneamente, los sustratos de la reacción. Creemos que el nitrometano se coordina al lantano central actuando como centro ácido de Lewis (LA), de tal manera que el resto dietilamino lateral libre podría actuar como centro base de Brønsted (BB) desprotonando el nitrometano (cuyos hidrógenos se habrían vuelto más ácidos debido a la coordinación al lantano) y generar, así, un nitronato de lantano quiral. A su vez, el resto dietilamonio resultante (BA) podría servir, junto al lantano central (LA), como centro de coordinación del aldehído facilitando la condensación enantioselectiva.

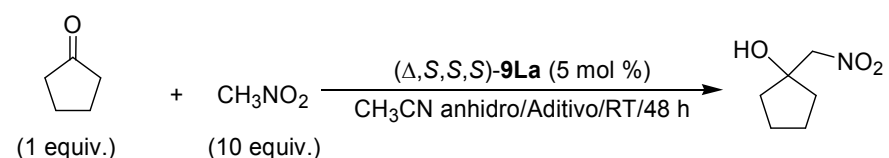
(c) Finalmente, tendría lugar una transferencia de protón para liberar el  $\beta$ -nitroalcohol (*R*)-**10** con la consiguiente regeneración del catalizador para iniciar, de nuevo, el ciclo catalítico.

### 3.2. Catálisis enantioselectiva de la reacción nitroaldólica de cetonas y compuestos análogos promovida por los complejos de estequiometría 3:1 **9Ln**

Según se ha expuesto en el Capítulo 2 de la Introducción, la reacción nitroaldólica sobre cetonas es difícil de llevar a cabo debido a la reactividad atenuada de estos compuestos, así como a la fácil reversibilidad de la reacción.<sup>135</sup> Por este motivo, se han desarrollado pocas metodologías racémicas efectivas y ninguna enantioselectiva para promover la reacción Henry sobre este tipo de sustratos.<sup>158</sup> Sigue vigente, pues, el desarrollo de nuevos métodos para la preparación de  $\beta$ -nitroalcoholes terciarios a partir de cetonas ya sea en forma racémica o enantioméricamente pura.<sup>159</sup>

Persiguiendo este objetivo, decidimos evaluar nuestros complejos **9Ln**, y en particular, el complejo **9La** en la reacción nitroaldólica sobre cetonas. Los aductos resultantes presentan un gran interés ya que disponen de un centro cuaternario en su estructura. Lamentablemente, al utilizar el complejo **9La** no pudimos promover la reacción nitroaldólica directa entre ciclopentanona y nitrometano recuperando el producto de partida inalterado (Tabla 3.10, entrada 1). Al adicionar una amina externa como aditivo, tampoco conseguimos promover la reacción (Tabla 3.10, entrada 2).

**Tabla 3.10.** Evaluación de la capacidad catalítica del complejo ( $\Delta,S,S,S$ )-**9La** en la reacción nitroaldólica patrón entre ciclopentanona y nitrometano.

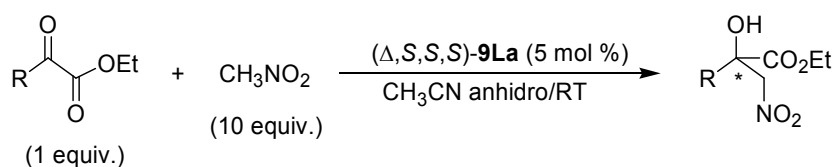


Entrada	Aditivo (mol %)	Rdto. (%) <sup>a</sup>	ee (%)
1	-	-	-
2	TMG (5 mol %)	-	-

<sup>a</sup> Determinado por <sup>1</sup>H NMR.

A la vista de los resultados obtenidos, consideramos oportuno emplear sustratos más reactivos que cetonas, de tal manera que evaluamos la reacción nitroaldólica sobre alquil piruvatos ya que es bien conocido que la síntesis enantioselectiva de carbonos cuaternarios mediante catálisis asimétrica directa se encuentra restringido a reacciones que utilizan como sustrato  $\alpha$ -cetoésteres o  $\alpha$ -cetofosfonatos.<sup>228</sup> Desafortunadamente, al probar el complejo **9La** como catalizador enantioselectivo de la reacción nitroaldólica directa entre alquil piruvatos y nitrometano, aunque obtuvimos rendimientos químicos excelentes, los productos fueron virtualmente racémicos (Tabla 3.11).

**Tabla 3.11. Evaluación de la capacidad catalítica del complejo ( $\Delta,S,S,S$ )-**9La** en la reacción nitroaldólica patrón entre alquil piruvatos y nitrometano.**



Entrada	R en el piruvato	t (h)	Rdto. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	CH <sub>3</sub>	15	80	11
2	<i>i</i> -Pr	24	99	8
3	Ph	24	97	3

<sup>a</sup> Rendimiento químico del producto aislado tras purificación por columna cromatográfica. <sup>b</sup> Los excesos enantioméricos se determinan mediante análisis de HPLC usando una columna *Daicel Chiralpak AD*. La configuración absoluta no se ha determinado.

Para tratar de comprender estos resultados realizamos una serie de experimentos a fin de determinar el alcance de la reacción nitroaldólica en presencia de los componentes del complejo **9La** por separado. Así, mientras que triflato de lantano (III) comercial no catalizó la reacción, la binaftolamina **5a** condujo al aducto  $\alpha$ -hidroxi- $\beta$ -nitroéster racémico con un rendimiento químico del 60%. Naturalmente, la existencia de una reacción nitroaldólica racémica competitiva afecta negativamente a la enantioselectividad del proceso. Más importante aún, comprobamos mediante espectroscopia <sup>1</sup>H NMR que la adición de 1 equiv. de piruvato de etilo a una disolución de 1 equiv. del complejo **9La** en CD<sub>3</sub>CN provocó la destrucción parcial del complejo, quizás debido a la fuerte competencia que se establece entre el sustrato de la reacción (si es capaz de actuar de manera bidentada) y el ligando binaftolamina **5a** por coordinarse al lantano central. Por ello, decidimos abandonar temporalmente este objetivo ya que creemos que se podría tener éxito con algún derivado específico como *tert*-butil ésteres o, quizás, tiopiruvatos que permitan controlar la conformación del sustrato.

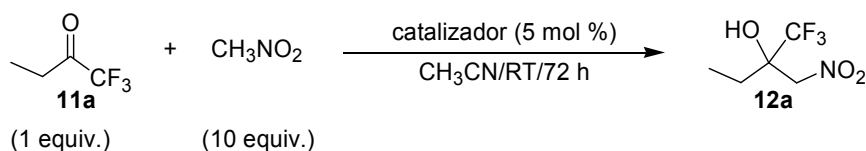
Si bien los resultados que habíamos obtenido hasta el momento con cetonas o piruvatos no eran esperanzadores, consideramos que las trifluorometil cetonas podrían ser unos candidatos interesantes para ser evaluados en la reacción nitroaldólica. Los aductos resultantes son  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcoholes, unos compuestos de gran interés debido a la existencia de un centro cuaternario  $\alpha$ -trifluorometil sustituido en su estructura.<sup>232</sup> A su vez, la versatilidad del grupo nitro presente en la estructura podría permitir su derivatización a otros bloques de construcción de utilidad sintética.

Las expectativas depositadas sobre las  $\alpha$ -trifluorometil cetonas estaba fundamentada en el mayor carácter electrófilo del grupo carbonilo en estos compuestos por acción del grupo trifluorometilo adyacente.<sup>226</sup> Además, el grupo trifluorometilo es de tamaño voluminoso, entre el grupo isopropilo y el grupo *tert*-butilo,<sup>232a</sup> lo cual podría servir para ayudar en la discriminación de las caras enantiotópicas de la cetona. Por último, esperábamos que el resto  $\alpha$ -trifluorometilcarbonilo ( $-\text{COCF}_3$ ) pudiera presentar algún tipo de potencialidad como ligando bidentado.<sup>328</sup>

### 3.2.1. Evaluación inicial

Inicialmente, realizamos una serie de pruebas a fin de determinar el alcance de la reacción nitroaldólica en presencia de cada uno de los componentes de los complejos **9Ln** por separado (Tabla 3.12). Así, elegimos la reacción nitroaldólica entre 1,1,1-trifluoro-2-butanona **11a** y nitrometano como reacción patrón para estudiar la capacidad catalítica de la binaftolamina racémica **5a** y los triflatos de lantánidos (III) por separado. Como cabía esperar, al usar triflatos de lantánidos (III) no había apenas indicios de que ocurriera la reacción (Tabla 3.12, entradas 2-8). Tampoco la binaftolamina **5a** presentó la basicidad suficiente para promover la reacción (Tabla 3.12, entrada 1).

**Tabla 3.12.** Evaluación de la reacción nitroaldólica entre 1,1,1-trifluoro-2-butanona **11a** y nitrometano con los diferentes componentes de los complejos **9Ln**.



Entrada	Catalizador	Rdto. (%) <sup>a</sup>
1	Binaftolamina ( <i>R,S</i> )- <b>5a</b> <sup>b</sup>	Trazas <sup>c</sup>
2	Sc(OTf) <sub>3</sub>	-
3	La(OTf) <sub>3</sub>	-
4	Pr(OTf) <sub>3</sub>	-
5	Nd(OTf) <sub>3</sub>	-
6	Eu(OTf) <sub>3</sub>	-
7	Sm(OTf) <sub>3</sub>	-
8	Gd(OTf) <sub>3</sub>	-
9	Yb(OTf) <sub>3</sub>	-

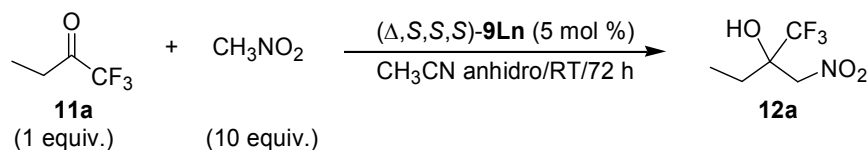
<sup>a</sup> Determinado por <sup>1</sup>H NMR. <sup>b</sup> El ligando binaftolamina **5a** racémico es parcialmente soluble en CH<sub>3</sub>CN, al menos en las cantidades usadas para realizar la reacción (24.2 mg de ligando en 1.5 mL de CH<sub>3</sub>CN). <sup>c</sup> Rendimiento químico del producto aislado tras elaboración acuosa en medio ácido (HCl 5%).

### 3.2.2. Optimización de las condiciones de reacción

<sup>328</sup> Anteriormente ya se ha propuesto un modelo de quelatación para este tipo de compuestos en reacciones de reducción con dióxido de samario. Véase: (a) Prasad, E.; Flowers, R. A., II. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6357. (b) Ding, H.; Friestad, G. K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 637.

A continuación, evaluamos la reacción nitroaldólica patrón entre 1,1,1-trifluoro-2-butanona **11a** y nitrometano con los distintos complejos **9Ln**. Fruto de la experiencia acumulada en el manejo de estos complejos en las reacciones catalíticas anteriores empleamos, directamente, acetonitrilo anhidro y recién destilado como disolvente para evitar la hidrólisis de los mismos y la consiguiente aparición de reacciones racémicas competitivas indeseadas. En general, en las condiciones de reacción inicialmente elegidas, los complejos **9Ln** mostraron una escasa actividad catalítica en esta reacción, por lo que los rendimientos químicos obtenidos fueron muy bajos y los niveles de enantioselección fueron también mediocres (Tabla 3.13). Se puso de manifiesto, de nuevo, que la actividad catalítica de los complejos **9Ln** preparados a partir de lantánidos (III) pequeños (escandio, yterbio) se encuentra inhibida por acción de los ligandos binaftolamina **5a**, fuertemente coordinados al lantánido central, y a la incapacidad de aumentar su índice de coordinación (Tabla 3.13, entradas 1 y 8). Los complejos preparados a partir de lantánidos (III) más voluminosos (lantano, praseodimio, neodimio) sugieren una cierta actividad catalítica en la reacción patrón, susceptible de ser optimizada habida cuenta de que el rendimiento químico era también muy pobre en estas condiciones (Tabla 3.13, entradas 2-4).

**Tabla 3.13. Evaluación de los complejos ( $\Delta,S,S,S$ )-**9Ln** en la reacción nitroaldólica patrón entre 1,1,1-trifluoro-2-butanona **11a** y nitrometano.**



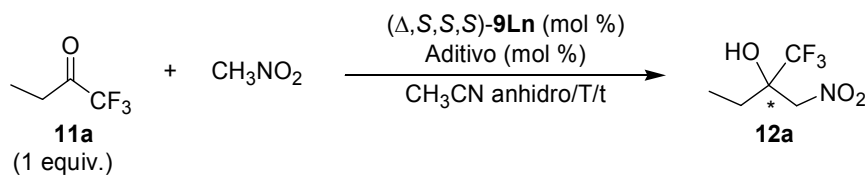
Entrada	Complejo ( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Ln</b>	Rdto. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Sc</b>	<5	- <sup>c</sup>
2	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9La</b>	27	29
3	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Pr</b>	16	35
4	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Nd</b>	29	28
5	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Sm</b>	<10	- <sup>c</sup>
6	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Eu</b>	22	11.5
7	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Gd</b>	<10	12
8	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Yb</b>	<5	- <sup>c</sup>

<sup>a</sup> Rendimiento químico del producto aislado tras elaboración acuosa en medio ácido (HCl 5%) y posterior purificación por columna cromatográfica (sílica gel, *n*-hexano/Et<sub>2</sub>O 1:1). <sup>b</sup> Los excesos enantioméricos se determinan mediante análisis de HPLC usando una columna *Daicel Chiralpak AS-H*. La configuración absoluta no se ha asignado. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico no se ha determinado.

Para tratar de mejorar la reactividad y la selectividad de los complejos **9Ln** en la reacción nitroaldólica patrón durante la optimización de las condiciones de reacción (Tabla 3.14) decidimos trabajar con el mismo sistema catalítico que ya utilizamos en la reacción nitroaldólica sobre aldehídos, es decir, adicionar cantidades equimoleculares de una amina al complejo **9La**. Las pruebas experimentales aportadas mediante espectroscopia NMR y espectrometría de masas ESI<sup>+</sup>-MS, descritas anteriormente, apoyan que la adición de una amina externa provoca la desprotonación del precatalizador **9La**, con la consiguiente formación de una especie **9La-H**, presumiblemente, con mayor capacidad catalítica por el mero hecho de disponer de restos dietilamino libres en su estructura.

En efecto, al adicionar 1 equiv. de la binaftolamina (*S*)-**5a** al complejo **9La** observamos un sensible aumento en el rendimiento químico y la enantioselección en la reacción nitroaldólica patrón (Tabla 3.14, entrada 1). Afortunadamente, al utilizar 1 equiv. de proton sponge® como aditivo encontramos una mejora significativa en el rendimiento químico de la reacción, así como un incremento sustancial en el nivel de enantioselección (Tabla 3.14, entrada 2).

**Tabla 3.14. Optimización de las condiciones de reacción en la reacción nitroaldólica patrón entre 1,1,1-trifluoro-2-butanona **11a** y nitrometano.**



Entrada	Complejo ( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Ln</b> (mol %)	CH <sub>3</sub> NO <sub>2</sub> (equiv.)	T (°C)	t (h)	Aditivo (mol %)	Rdto. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9La</b> (5 mol %)	10	RT	72	Binaftolamina ( <i>S</i> )- <b>5a</b> (5 mol %)	30	45
2	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9La</b> (5 mol %)	10	RT	72	proton sponge® (5 mol %)	79	52
3	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Pr</b> (5 mol %)	10	RT	48	proton sponge® (5 mol %)	41	43
4	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Nd</b> (5 mol %)	10	RT	48	proton sponge® (5 mol %)	49	51
5	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9La</b> (5 mol %)	1.2	RT	48	proton sponge® (5 mol %)	52	31
6	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9La</b> (5 mol %)	10	0	48	proton sponge® (5 mol %)	35	64
7	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9La</b> (5 mol %)	10	-20	72	proton sponge® (5 mol %)	14	70
8	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9La</b> (5 mol %)	10	-40	96	proton sponge® (5 mol %)	6	76
9	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9La</b> (10 mol %)	10	RT	48	proton sponge® (10 mol %)	64	51.5
10	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9La</b> (10 mol %)	10	-40	96	proton sponge® (10 mol %)	33	77
11	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Pr</b> (5 mol %)	10	0	48	proton sponge® (5 mol %)	19	46
12	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Nd</b> (5 mol %)	10	0	48	proton sponge® (5 mol %)	13	37
13	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Pr</b> (10 mol %)	10	-40	96	proton sponge® (10 mol %)	34	54
14	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9Nd</b> (10 mol %)	10	-40	96	proton sponge® (10 mol %)	2	-
15	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9La</b> (20 mol %)	10	-40	96	proton sponge® (20 mol %)	36	80
16	( $\Delta,S,S,S$ )- <b>9La</b> (25 mol %)	10	-40	96	proton sponge® (25 mol %)	35	83

<sup>a</sup> Rendimiento químico del producto aislado tras elaboración acuosa en medio ácido (HCl 5%) y posterior purificación por columna cromatográfica (sílica gel, *n*-hexano/Et<sub>2</sub>O 1:1). <sup>b</sup> Los excesos enantioméricos se determinan mediante análisis de HPLC usando una columna *Daicel Chiralpak AS-H*. La configuración absoluta no se ha asignado. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico no se ha determinado.

Este resultado prometedor hizo decantarnos por el sistema catalítico **9La**/proton sponge® (en cantidades equimoleculares) para ajustar las condiciones de reacción. A su vez, decidimos también evaluar, de forma paralela, el comportamiento de otros complejos **9Ln** de lantánidos (III) voluminosos como **9Pr** y **9Nd**. En general, la reactividad y selectividad de los complejos **9Pr** y **9Nd** en esta reacción siempre fue inferior a la del complejo **9La** (Tabla 3.14, entradas 3-4, 11-14) por lo que, definitivamente, decidimos trabajar con el complejo **9La**.

Operando con el complejo **9La** observamos que, al descender progresivamente la temperatura, mejoramos la enantioselectividad de la reacción, pero también afectábamos negativamente al rendimiento químico debido a la dificultad para promover la reacción nitroaldólica patrón (Tabla 3.14, entradas 6-8). Sólo quedaba una solución para promover la reacción sobre 1,1,1-trifluorometil-2-butanona **11a** de forma efectiva: incrementar progresivamente la cantidad de catalizador **9La**/proton sponge® en la reacción para alcanzar un rendimiento químico moderado y un nivel de enantioselección aceptable (Tabla 3.14, entradas 10, 15 y 16).

Durante esta última fase de optimización de las condiciones de reacción encontramos una irritante falta de reproducibilidad en los rendimientos químicos y, ocasionalmente, en los valores de exceso enantiomérico del  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcohol **12a** obtenido. Esta circunstancia nos obligó a reexaminar el procedimiento utilizado para el aislamiento y purificación del producto de la reacción detectando ciertas deficiencias. Por una parte, comprobamos que durante el aislamiento del producto de la reacción **12a** mediante una elaboración acuosa en medio ácido (HCl 5%) se producían pérdidas debido a su parcial solubilidad en medio acuoso. Igualmente, confirmamos que las condiciones escogidas para efectuar su purificación por cromatografía en columna (sílica gel, *n*-hexano/dietil éter 1:1) sólo permitían recuperar una parte del producto (aproximadamente un 50-60%). Además, durante la evaporación de disolventes a presión reducida resultó fundamental controlar de manera estricta la temperatura para evitar pérdidas de producto, quizás, debido a la volatilidad de la muestra y a la reacción retronitroaldólica térmica.

Teniendo en cuenta las pérdidas de producto sufridas durante el aislamiento y purificación de nuestra muestra **12a** y el trabajo publicado por el Prof. Soloshonok durante la realización de nuestras experiencias acerca del extraño efecto de “autodesproporción de enantiómeros” (*enantiomer self-disproportionation*, ESD) por cromatografía en columna en fase estacionaria aquiral<sup>329</sup> nos vimos obligados a reevaluar, con extrema precisión y detalle, los valores de exceso enantiomérico medidos por análisis de HPLC del  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcohol **12a**.

En concreto, Soloshonok y colaboradores han sugerido que el así denominado efecto ESD es consecuencia de fenómenos de asociación preferencial de enantiómeros. Este efecto da lugar a una significativa variación en la pureza enantiomérica, tras purificación por cromatografía en columna en

<sup>329</sup> (a) Soloshonok, V. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 766. (b) Soloshonok, V. A.; Berbasov, D. O. *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 597.

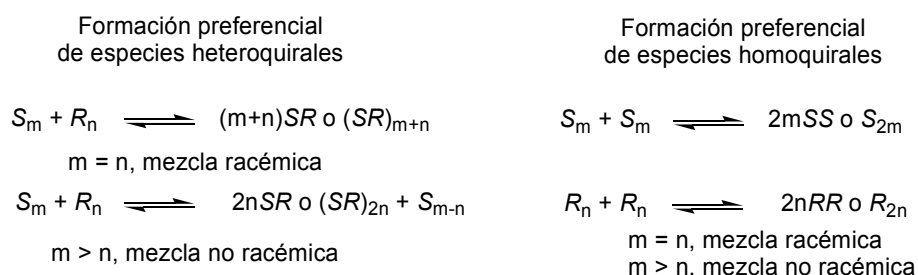


sílica gel, de mezclas no racémicas que poseen grupos trifluorometilo en su estructura. Soloshonok ha probado que el efecto ESD es dependiente de la pureza enantiomérica del producto de partida, de la cantidad de muestra recuperada y que se incrementa a medida que el porcentaje de recuperación de muestra es mayor. Además, la magnitud de este efecto depende de la polaridad del disolvente o de la mezcla de disolventes utilizados como eluyente durante la columna cromatográfica.

Al evaluar el comportamiento de distintos tipos de compuestos en cromatografía en columna encontraron que aquellos sustratos con un grupo trifluorometilo directamente unido a un carbono estereogénico como, por ejemplo, aminas, alcoholes,  $\alpha$ -aminoácidos,  $\alpha$ -hidroxiácidos y aminoalcoholes sufrían siempre el efecto ESD postulado.

Las observaciones descritas por Soloshonok podrían tener consecuencias graves en la medición de la pureza enantiomérica de muestras quirales que tienen un grupo trifluorometilo directamente unido a un carbono estereogénico si han sido previamente purificadas por cromatografía en columna en sílica gel. Tal es el caso de todos aquellos reactivos quirales y drogas comerciales que contienen flúor en su estructura, o bien de otros compuestos fluorados descritos en la bibliografía. En consecuencia, Soloshonok sugiere que la pureza enantiomérica de estos compuestos debería reevaluarse de nuevo al considerar que ningún tipo de columna cromatográfica puede ser considerado, a priori, como un método de purificación “seguro”. Para ello, propone llevar a cabo un “test de autodesproporción de enantiómeros” (test ESD) antes de emplear cualquier tipo de cromatografía para la purificación de muestras. Una vez identificado un disolvente “seguro” que elimine el efecto ESD (normalmente un disolvente polar) puede procederse a la purificación de las muestras y al análisis por HPLC de su pureza enantiomérica.

Para comprender el efecto ESD descrito por Soloshonok cabe imaginar dos modos distintos de asociación cuando estamos considerando las interacciones intermoleculares entre enantiómeros de un mismo compuesto quiral en disolución (Esquema 3.1).



**Esquema 3.1. Modos de asociación de enantiómeros de un compuesto quiral en disolución.**

Estos modos de asociación pueden estar basados en la formación preferencial de especies heteroquirales u homoquirales. En ambos casos, es razonable postular la formación de dímeros o agregados oligo/poliméricos más complejos. Cuando la relación entre la cantidad del enantiómero *S* y del *R* es la misma (m = n, mezcla racémica) cualquier tipo de asociación que tenga lugar debe

desembocar en la formación de especies enantioméricas isoenergéticas que presentan las mismas propiedades físicoquímicas.

No obstante, cuando se considera una mezcla no racémica ( $m > n$ ), el resultado puede ser completamente distinto. Si predominan las asociaciones heteroquirales, por razones energéticas, es plausible pensar en la formación de especies racémicas  $2nS,R$  o  $(S,R)_{2n}$  además de un exceso de uno de los enantiómeros (Esquema 3.1). En el caso de que predominen las asociaciones homoquirales, es factible postular la formación de dímeros que darán como resultado un número distinto de pares enantioméricos  $S,S$  y  $R,R$ . Cuando las asociaciones oligo/poliméricas se encuentran favorecidas, la formación de agregados de distinto peso molecular es posible. Así pues, estas asociaciones pueden dar lugar a entidades químicas diferentes de manera que podrían ser separadas.<sup>330</sup> En general, aunque los modos de interacción descritos en el Esquema 3.1 deben ser de naturaleza débil, la evaluación de las asociaciones enantioméricas en disolución debería ser posible.<sup>331</sup>

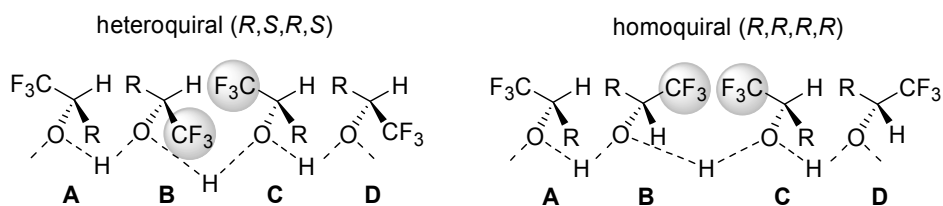
Teniendo en consideración los distintos tipos de asociaciones entre enantiómeros que pueden darse y, aunque el rol desempeñado por el grupo trifluorometilo (o más genéricamente, el grupo perfluoroalquilo) no haya quedado establecido con claridad, Soloshonok ha sugerido que el efecto ESD en compuestos que contienen un grupo trifluorometilo podría ser debido a la predominancia de las asociaciones heteroquirales frente a las homoquirales<sup>332</sup> si bien no especifica si para ello ha de intervenir o no, la fase estacionaria acquiral de la columna. Es razonable pensar que los grupos trifluorometilo en asociaciones supramoleculares tienden a disponerse lo más alejados posibles unos de otros para minimizar las interacciones electrostáticas repulsivas desestabilizantes. Entonces, si se consideran, por ejemplo, moléculas de trifluorometil alcoholes y los posibles modos de ordenamiento a través de enlaces de hidrógeno, es plausible proponer que las asociaciones heteroquirales se encuentran favorecidas (Esquema 3.2). El resultado sería la formación de estructuras macromoleculares de peso molecular relativamente alto y de un exceso de uno de los enantiómeros por separado. Ambas especies deberían tener un comportamiento distinto en una columna cromatográfica en sílica gel, pudiendo ser separadas.

---

<sup>330</sup> Estas asociaciones son las responsables de diferentes fenómenos observados en compuestos no racémicos como los comportamientos no lineales en la rotación óptica o absorbancia UV y los efectos no lineales en catálisis asimétrica. Véase, por ejemplo: (a) Horeau, A. *Tetrahedron Lett.* **1969**, 3121. (b) Georges, J. *Spectrochim. Acta A* **1995**, *51*, 985. (c) Puchot, C.; Samuel, O.; Dunach, E.; Zhao, S.; Agami, C.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353.

<sup>331</sup> La primera prueba experimental de la asociación de enantiómeros fue descrita por Uskokovic que estudió mezclas no racémicas de dihidroquininas mediante espectroscopia NMR. Véase: Williams, T.; Pitcher, R. G.; Bommer, P.; Gutzwiller, J. Uskokovic, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 1871.

<sup>332</sup> Recientemente Fujita ha demostrado como un receptor acquiral es capaz de reconocer preferentemente una mezcla racémica frente al enantiómero puro debido a la predominancia de asociaciones heteroquirales. Véase: Yoshisawa, M.; Tamura, M.; Fujita, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 3874.



**Esquema 3.2. Modelos propuestos de interacciones heteroquirales y homoquirales para trifluorometil alcoholes.**

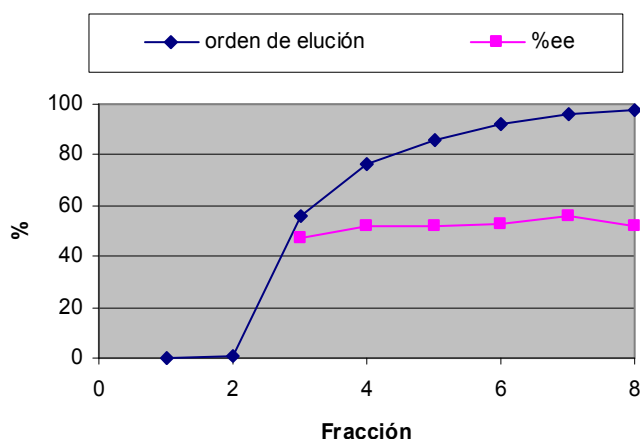
Las dificultades iniciales que encontramos para aislar y purificar nuestras muestras las superamos realizando las siguientes modificaciones: Por una parte, para el aislamiento del producto de reacción evitamos la elaboración acuosa en medio ácido añadiendo un ácido orgánico (ácido trifluoroacético, TFA) a la mezcla de reacción. Por otra, constatamos que la purificación directa de los crudos de reacción por cromatografía en columna utilizando sílica gel y cloroformo (un disolvente suficientemente polar que debería minimizar, según Soloshonok, el efecto ESD) como eluyente permitían recuperar casi cuantitativamente el producto de la reacción.

A continuación, efectuamos el test ESD recomendado por Soloshonok. Para ello, el crudo de la reacción nitroaldólica patrón entre 1,1,1-trifluoro-2-butanona **11a** y nitrometano catalizada por el complejo **9La** lo utilizamos para llevar a cabo el test ESD. Procedimos a la purificación de la muestra mediante cromatografía en columna en sílica gel recogiendo sucesivas fracciones de 4 mL cada una. Tras comprobar por cromatografía en capa fina que seis de éstas contenían producto, verificamos mediante análisis de HPLC que tenían aproximadamente la misma pureza enantiomérica en todos los casos (Tabla 3.15).

**Tabla 3.15. Test de autodesproporción de enantiómeros (test ESD) efectuado sobre el  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcohol **12a** (52% *ee*) tras purificación por cromatografía en columna en sílica gel y usando cloroformo como eluyente.<sup>a</sup>**

Fracción	<i>ee</i> (%) <sup>b</sup>	Masa (%)
1	-	0
2	- <sup>c</sup>	0.75
3	47	56.1
4	52	76.2
5	52	86.0
6	53	92.1
7	56	95.8
8	52	97.6

<sup>a</sup> Condiciones generales del experimento: temperatura ambiente, diámetro de la columna  $d = 1$  cm, longitud de la columna  $l = 20$  cm, sílica gel 60 (70-230 mesh) Merck (6 g),  $\text{CHCl}_3$  como eluyente, volumen recogido para cada fracción  $V = 4$  mL. <sup>b</sup> La pureza enantiomérica de toda la muestra **12a** es del 52% *ee* tras purificación por columna cromatográfica bajo las condiciones siguientes: sílica gel 60 (70-230 mesh) Merck (6 g);  $\text{CHCl}_3$  como eluyente. La pureza enantiomérica del producto **12a** se ha determinado mediante análisis de HPLC usando las condiciones siguientes: columna *Daicel Chiralpak AS-H*; *n*-hexano/2-propanol (95:5); 1 mL/min;  $\lambda = 215$  nm. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico de esta fracción no se ha determinado.



**Gráfica 3.2.** Representación gráfica de los datos obtenidos tras efectuar el test ESD propuesto por Soloshonok.

Los resultados obtenidos, recopilados en la Tabla 3.15 y representados en la Gráfica 3.2, nos permitieron concluir que la utilización como eluyente de un disolvente relativamente polar como cloroformo en la purificación por cromatografía en columna en sílica gel no produce ninguna variación significativa en la pureza enantiomérica del  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcohol **12a**. Es decir, no detectamos el efecto SDE descrito por Soloshonok, posiblemente debido a que las interacciones de nuestro producto **12a** con el disolvente son de naturaleza más fuerte que cualquiera de las interacciones intermoleculares homo/heteroquirales que pudieran tener lugar durante la purificación por columna.

Concluimos, pues, que la metodología seguida para la purificación del  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcohol **12a** es segura y no afecta a la determinación de la pureza enantiomérica de este producto. Por lo tanto, hicimos extensible este protocolo de purificación al resto de muestras sintetizadas.

En definitiva, se puede afirmar que las condiciones de operación más adecuadas para llevar a cabo la reacción nitroaldólica patrón entre 1,1,1-trifluoro-2-butanona **11a** y nitrometano implican la utilización de un 25 mol % del complejo **9La** y proton sponge® respectivamente, elaboración con TFA y purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna en sílica gel usando cloroformo como eluyente.

### 3.2.3. Alcance de la reacción

Una vez pusimos a punto una metodología adecuada para el aislamiento y purificación del  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcohol **12a** estudiamos el alcance y las limitaciones de la reacción nitroaldólica

entre nitrometano y una amplia variedad de alquil, aril, heteroaril, alquenal y alquenal  $\alpha$ -trifluorometil cetonas.<sup>333</sup>

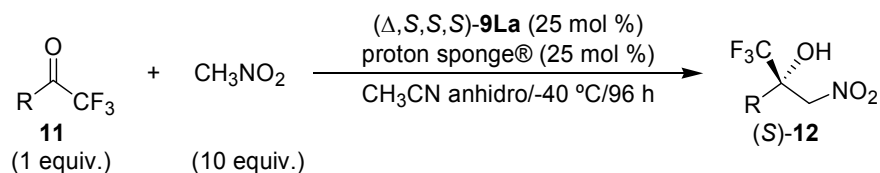
Como se puede observar en la Tabla 3.16, los rendimientos químicos y la enantioselectividad de la reacción están notablemente influenciados por el tipo de sustrato de partida. En general, las alquil  $\alpha$ -trifluorometil cetonas **11a-b** y **11o-p** pueden considerarse sustratos adecuados, obteniendo los correspondientes alquil  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcoholes terciarios **12** con buenos rendimientos químicos y excesos enantioméricos excelentes (Tabla 3.16, entradas 1-2, 15), a excepción de 1-ciclohexil-2,2,2-trifluoroetanona **11p** cuya reactividad fue muy pobre y la enantioselectividad mediocre (Tabla 3.16, entrada 16).

Respecto a las aril  $\alpha$ -trifluorometil cetonas **11c-f** y **11h-i**, cabe destacar que los rendimientos químicos fueron inferiores, en todos los casos, a los de las alquil  $\alpha$ -trifluorometil cetonas debido a su escasa reactividad (tras 96 h de reacción no hubo conversión total). No obstante, los niveles de enantioselección fueron excelentes (Tabla 3.16, entradas 3-5, 6) a excepción del 3-trifluorometil derivado **11d** (Tabla 3.16, entrada 4) que se obtuvo con un exceso enantiomérico del 67% (idéntico resultado para dos reacciones independientes). Creemos que este resultado, inesperado desde el punto de vista del efecto electrónico del grupo  $-\text{CF}_3$  sobre el grupo carbonilo en meta, sugiere que la presencia de otro resto  $-\text{CF}_3$  en el anillo bencénico del sustrato puede interferir con el grupo  $-\text{COCF}_3$  en la ligación en el centro activo del catalizador. El mismo razonamiento es aplicable al 4-nitroderivado **11h** (Tabla 3.16, entrada 8), ya que obtuvimos el producto racémico, posiblemente debido a que el resto  $-\text{NO}_2$  en el anillo bencénico bloquea la actividad catalítica del complejo **9La** al coordinarse al centro activo del catalizador. Previamente, ya habíamos observado un comportamiento similar en la reacción nitroaldólica al emplear 4-nitrobenzaldehído como sustrato (Tabla 3.16, entrada 6).

La escasa reactividad de las heteroaril  $\alpha$ -trifluorometil cetonas **11j-k** nos impidió promover la reacción nitroaldólica enantioselectiva (Tabla 3.16, entradas 10-11). Incluso no pudimos llevar a cabo la reacción nitroaldólica racémica (usando cantidades subestequiométricas de una base) sobre este tipo de sustratos.

Por lo que hace referencia a las  $\alpha$ -trifluorometil cetonas **11l-m** tampoco resultaron ser sustratos adecuados ya que provocaron la destrucción total o parcial del complejo **9La** (Tabla 3.16, entradas 12-13). Cabe especular, en ambos casos, con la posibilidad de que estos sustratos puedan actuar de manera bidentada provocando la destrucción del complejo por desplazamiento de los ligandos binaftolamina **5a**.

<sup>333</sup> Las trifluorometil cetonas no comerciales **11f-g** y **11o-p** se han sintetizado siguiendo la metodología descrita por Creary. Véase: (a) Creary, X. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5026. Mientras que las trifluorometil cetonas **11h** y **11n** se han preparado siguiendo el procedimiento descrito por Prakash y Olah. Véase: (b) Wiedemann, J.; Heiner, T.; Mloston, G.; Prakash, G. K.; Olah, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 820.

**Tabla 3.16.** Condensaciones nitroaldólicas enantioselectivas entre  $\alpha$ -trifluorometil cetonas **11a-p** y nitrometano.

Entrada	R (en cetona <b>11</b> )	Producto <b>12</b>	Rdto. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	Et ( <b>11a</b> )	<b>12a</b>	55	85
2	Bn ( <b>11b</b> )	<b>12b</b>	93	92
3	Ph ( <b>11c</b> )	<b>12c</b>	78	96
4	3-CF <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>11d</b> )	<b>12d</b>	55	67
5 <sup>c</sup>	4-F-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>11e</b> )	<b>12e</b>	68	97
6	4- <i>t</i> -Bu-C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>11f</b> )	<b>12f</b>	50	98
7	Ph-C≡C ( <b>11g</b> )	<b>12g</b>	82	80
8	4-NO <sub>2</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>11h</b> )	<b>12h</b>	75	3
9	2,4,6-CH <sub>3</sub> -C <sub>6</sub> H <sub>4</sub> ( <b>11i</b> )	<b>12i</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>e</sup>
10	2-tiofenilo ( <b>11j</b> )	<b>12j</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>e</sup>
11	3-indolilo ( <b>11k</b> )	<b>12k</b>	Trazas	-
12	CH <sub>3</sub> COCH <sub>2</sub> ( <b>11l</b> )	<b>12l</b>	- <sup>d</sup>	- <sup>e</sup>
13	COOEt ( <b>11m</b> )	<b>12m</b>	22.5	9
14	Ph-CH=CH ( <b>11n</b> )	<b>12n</b>	- <sup>f</sup>	- <sup>e</sup>
15	<i>n</i> -C <sub>5</sub> H <sub>11</sub> ( <b>11o</b> )	<b>12o</b>	81	- <sup>g</sup>
16	<i>c</i> -C <sub>6</sub> H <sub>11</sub> ( <b>11p</b> )	<b>12p</b>	17	52

<sup>a</sup> Rendimiento químico del producto aislado tras elaboración con TFA y posterior purificación por columna cromatográfica (sílica gel, CHCl<sub>3</sub>). <sup>b</sup> Los excesos enantioméricos se determinan mediante análisis de HPLC usando una columna *Daicel Chiralpak AS-H* (**12a** y **12f**) o *Chiralcel OJ-H* (**12b-e** y **12g**). En cada caso, para evitar trazas de autodesproporcionación, se inyectó una muestra de todo el producto purificado para realizar el análisis de HPLC. La configuración absoluta de **12c** se ha asignado como (*S*) tras conversión en su derivado **13c** y posterior análisis por difracción de rayos X. La configuración absoluta del resto de  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcoholes **12** se ha asignado como (*S*) por analogía con **12c**. <sup>c</sup> La reacción se ha llevado a cabo a -30 °C, 7 días. <sup>d</sup> Determinado mediante <sup>1</sup>H NMR. <sup>e</sup> El exceso enantiomérico no se ha determinado. <sup>f</sup> La elaboración con TFA produce la degradación del producto de la reacción. <sup>g</sup> No se ha podido establecer las condiciones adecuadas para determinar por análisis de HPLC la pureza enantiomérica de este producto.

Finalmente, la utilización de alquenil (**11n**) o alquínil (**11g**)  $\alpha$ -trifluorometil cetonas condujo a resultados dispares. Mediante espectroscopia <sup>1</sup>H NMR comprobamos como tenía lugar exclusivamente la reacción de adición 1,2 sobre la 2-feniletetil- $\alpha$ -trifluorometil cetona **11n**. Desafortunadamente, la elaboración posterior con TFA produjo la degradación del  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcohol resultante, quizás, debido a una reacción de  $\beta$ -eliminación secundaria, impidiéndonos aislar el producto de la reacción (Tabla 3.16, entrada 14). Por lo que se refiere a la fenilpropargil- $\alpha$ -trifluorometil cetona **11g** pudimos obtener el  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcohol terciario **12g** con un buen rendimiento químico y enantioselectividad (Tabla 3.16, entrada 7). Los datos espectroscópicos de los productos obtenidos (a excepción del aducto **12c**, el resto de aductos **12** no han sido descritos en la bibliografía previamente) son consistentes con las estructuras asignadas. Como ejemplo ilustrativo, se muestra el espectro <sup>1</sup>H NMR en CDCl<sub>3</sub> del  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcohol terciario **12c** (Figura 3.11) en donde, como detalle más relevante, se observa la diastereotopicidad de las señales correspondientes a cada uno de los hidrógenos del resto -CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub> situadas a 5.12 y 5.03 ppm respectivamente, así como la aparición de una señal estrecha y bien definida situada a 4.79 ppm asignable al hidrógeno del grupo alcohol. Las mismas pautas son comunes para el resto de  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcoholes terciarios **12**. Los espectros <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C

y  $^{19}\text{F}$  NMR de las muestras enantioméricamente puras y de los productos racémicos son idénticos entre sí.

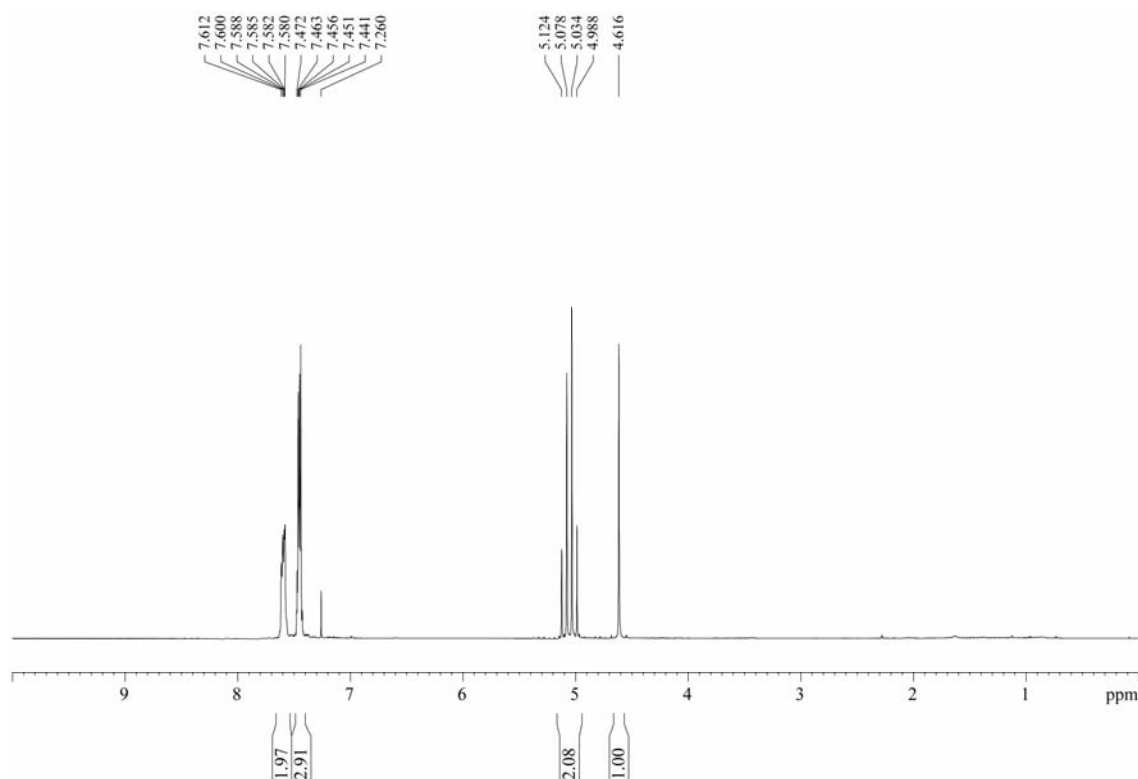


Figura 3.11. Espectro  $^1\text{H}$  NMR en  $\text{CDCl}_3$  de (*S*)-2-fenil-1,1,1-trifluoro-3-nitro-2-propanol (*S*)-12c.

Así pues, podemos afirmar que la metodología presentada, a pesar de las limitaciones existentes, constituye el primer ejemplo de reacción nitroaldólica directa entre distintas  $\alpha$ -trifluorometil cetonas y nitrometano.<sup>334</sup> Los  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcoholes terciarios **12** han sido obtenidos con un rendimiento químico (50-93%) calificable de moderado a excelente y con buena enantioselectividad (67-98% *ee*).

Una de las limitaciones que presenta la metodología propuesta, aparte de la fuerte dependencia del sustrato, son los tiempos de reacción excesivamente largos (96 h). Incluso tras este tiempo las aril  $\alpha$ -trifluorometil cetonas no reaccionaron completamente, lo cual nos obligó a evaluar el posible rol de la reacción retronitroaldólica en los rendimientos químicos y los excesos enantioméricos observados. Por lo que hace referencia a este aspecto, cabe destacar que no encontramos indicios de que ocurriera la reacción retronitroaldólica competitiva de forma significativa. Así, al someter al  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -

<sup>334</sup> Tan sólo se ha descrito en la bibliografía un solo ejemplo en el que se lleva a cabo la reacción nitroaldólica sobre 2,2,2-trifluoroacetofenona, aunque el exceso enantiomérico es muy bajo (21% *ee*). Véase: (a) Misumi, Y.; Bulman, R. A.; Matsumoto, K. *Heterocycles* **2002**, *56*, 599. También se ha descrito un caso de reacción nitroaldólica sobre  $\alpha$ -trifluorometil piruvato de etilo con un rendimiento químico (36%) y enantioselectividad (13% *ee*) muy bajos. Véase: (b) Lu, S.-F.; Du, D.-M.; Zhang, S.-W.; Xu, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 3433. (c) Du, D.-M.; Lu, S.-F.; Fang, T.; Xu, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3712.

nitroalcohol terciario **12c** (96% *ee*) a las condiciones de reacción durante 96 h pudimos recuperarlo en un excelente rendimiento químico (99%) y comprobamos mediante análisis de HPLC que su pureza enantiomérica (96% *ee*) se mantenía inalterada respecto al producto **12c** inicial. Además, constatamos que durante la purificación por cromatografía en columna en sílica gel tampoco tenía lugar la reacción retronitroaldólica indeseada.

### 3.2.4. Determinación de la configuración absoluta de los $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcoholes terciarios **12**

Para la determinación de la configuración absoluta de los  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcoholes terciarios **12** sintetizados recurrimos a la correlación química de nuestras muestras aprovechando la versatilidad del grupo nitro presente en la estructura para ser derivatizado a otros grupos funcionales. Tras realizar distintas pruebas con varios agentes oxidantes y reductores encontramos que el compuesto **12c** (96% *ee*) pudo ser reducido eficazmente con boruro de níquel<sup>335</sup> ( $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$ ) en metanol a su correspondiente  $\beta$ -amino- $\alpha$ -trifluorometil alcohol **13c** con buen rendimiento químico (79%). Comprobamos, mediante análisis de HPLC, que la pureza enantiomérica del derivado **13c** (94.5% *ee*) se mantuvo virtualmente inalterada. A continuación, medimos su rotación óptica ( $[\alpha]_{\text{D}}^{25} = +40.5^\circ$  ( $c = 0.765$ ,  $\text{CHCl}_3$ )), encontrando que la configuración absoluta de **13c** debía ser (*S*), es decir, contraria a la descrita por Solladié para una muestra de **13c** parcialmente enriquecida.<sup>336</sup>

Para confirmar la asignación de la configuración absoluta pudimos cristalizar una muestra del  $\beta$ -amino- $\alpha$ -trifluorometil alcohol **13c** en cloroformo con la suficiente calidad para establecer, inequívocamente, su configuración absoluta como (*S*) tras análisis mediante difracción de rayos X<sup>337</sup> (Figura 3.12) y determinación del parámetro absoluto de estructura (Flack).<sup>338</sup> Por consiguiente, la configuración absoluta del precursor  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcohol terciario **12c** se ha asignado también como (*S*).

<sup>335</sup> *Handbook of Reagents for Organic Synthesis: Oxidizing and Reducing Agents*; Burke, S. D.; Danheiser, R. L., Eds.; Wiley: Chichester, England, 1999; pp. 246-250.

<sup>336</sup> Solladié estableció que la configuración absoluta de una muestra parcialmente enriquecida de **13c** ( $[\alpha]_{\text{D}}^{18} = 15.1^\circ$  ( $c = 0.762$ ,  $\text{CHCl}_3$ ) era (*R*). Véase: Mioskowski, C.; Solladié, G. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3669.

<sup>337</sup> Datos cristalográficos para el  $\beta$ -amino- $\alpha$ -trifluorometil alcohol (*S*)-**13c** a 100 K:  $\text{C}_9\text{H}_{10}\text{F}_3\text{NO}$ ,  $M = 205.18$ , monoclinico, grupo espacial  $P2_1$ ,  $a = 7.2483(4)$  Å,  $b = 5.7003(3)$  Å,  $c = 10.8181(6)$  Å,  $\beta = 94.877(3)^\circ$ ,  $V = 445.36(4)$  Å<sup>3</sup>,  $Z = 2$ ,  $R = 0.044$ ,  $R_w = 0.1236$ , parámetro absoluto de estructura (Flack) = 0.01(16). CCDC 662278 ((*S*)-**13c**) contiene los datos cristalográficos suplementarios para esta estructura. Dichos datos pueden ser obtenidos, gratuitamente, desde la base de datos Cambridge Crystallographic Data Centre a través de la siguiente dirección: [www.ccdc.com.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.com.uk/data_request/cif).

<sup>338</sup> Flack, H. D. *Acta Crystallogr.* **1983**, *A39*, 876.



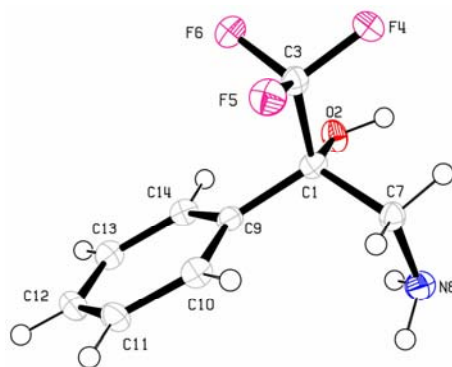
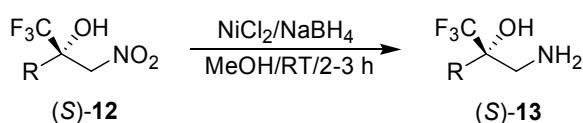


Figura 3.12. Estructura cristalográfica del  $\beta$ -amino- $\alpha$ -trifluorometil alcohol (*S*)-13c obtenida mediante difracción de rayos X. Los elipsoides se han dibujado a un nivel de probabilidad del 50%. Parámetro de Flack = 0.01(16).

Aunque la configuración absoluta del resto de  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcoholes terciarios **12** sintetizados no se ha determinado inequívocamente mediante difracción de rayos X, por analogía con el compuesto **12c**, también se ha asignado como (*S*).

### 3.2.5. Utilidad sintética

Para demostrar la utilidad sintética de los  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcoholes terciarios (*S*)-**12** como bloques de construcción útiles en síntesis orgánica y en la industria farmacéutica o agroquímica, exploramos si la reacción de reducción mediante boruro de níquel ( $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$ ) en metanol efectuada sobre el compuesto (*S*)-**12c** era también aplicable a otros ejemplos. En efecto, también pudimos obtener, eficazmente, los correspondientes  $\beta$ -amino- $\alpha$ -trifluorometil derivados **13b**, **13c**, **13f** con buenos rendimientos químicos y con aparente completa retención de la estereoquímica tal y como comprobamos mediante análisis de HPLC quiral (Esquema 3.3).



**12b**: R = Bn (92% ee)

**12c**: R = Ph (96% ee)

**12f**: R = 4-*t*-Bu-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (98% ee)

**12g**: R = PhC≡C (80% ee)

**13b**: R = Bn (78%, 84% ee)

**13c**: R = Ph (79%, 94.5% ee)

**13f**: R = 4-*t*-Bu-C<sub>6</sub>H<sub>4</sub> (87%, 97% ee)

**13g**: R = Ph(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub> (61%, 72% ee)

Esquema 3.3. Reducción con boruro de níquel ( $\text{NiCl}_2/\text{NaBH}_4$ ) en metanol de  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcoholes terciarios (*S*)-**12** enantioméricamente puros a sus correspondientes  $\beta$ -amino- $\alpha$ -trifluorometil derivados (*S*)-**13**.

Bajo las condiciones de reacción utilizadas el fenil propargil alcohol (*S*)-**12g** sufrió la reducción completa de la unidad de acetileno para dar lugar al fenil etil derivado **13g**. Aunque la configuración

absoluta de los  $\beta$ -amino- $\alpha$ -trifluorometil alcoholes terciarios **13** restantes no se ha determinado, inequívocamente, mediante difracción de rayos X, por analogía con el compuesto (*S*)-**13c**, también se han asignado su configuración absoluta como (*S*). Todos los datos espectroscópicos de los compuestos obtenidos (a excepción de **13c**<sup>339</sup> el resto de aductos **13** no han sido descritos previamente en la bibliografía) son consistentes con las estructuras asignadas. A modo de ejemplo ilustrativo, en la Figura 3.13 se muestra el espectro <sup>1</sup>H NMR en CDCl<sub>3</sub> del producto (*S*)-3-amino-2-fenil-1,1,1-trifluoro-2-propanol (*S*)-**13c** en el que, como en el resto de aductos **13**, se observa la diastereotopicidad de las señales de los hidrógenos del resto amino -CH<sub>2</sub>NH<sub>2</sub> situadas en forma de doblete a 3.56 ppm y 3.03 ppm, así como la aparición de dos señales anchas atribuibles a los hidrógenos de los restos alcohol -OH y amino -NH<sub>2</sub> situadas a 5.44 ppm y 1.35 ppm respectivamente. Cabe resaltar que los espectros <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C y <sup>19</sup>F NMR de las muestras enantioméricamente puras y de los compuestos racémicos son idénticos entre sí.

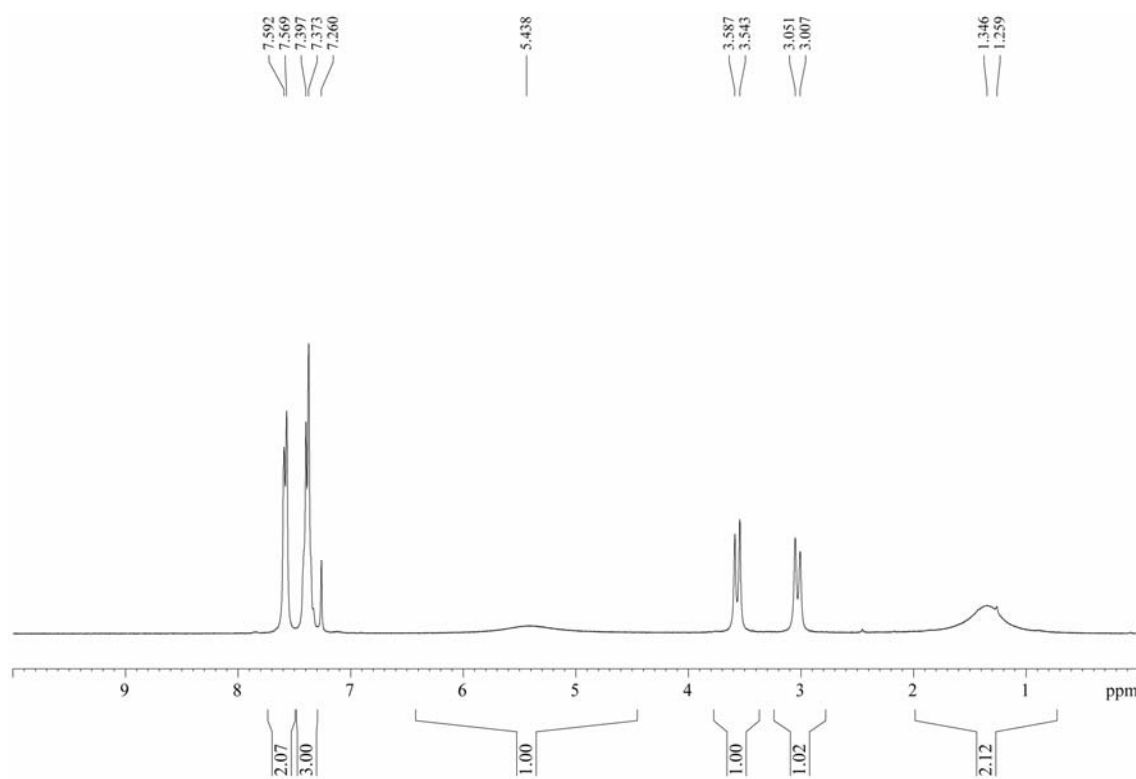


Figura 3.13. Espectro <sup>1</sup>H NMR en CDCl<sub>3</sub> de (*S*)-3-amino-2-fenil-1,1,1-trifluoro-2-propanol (*S*)-**13c**.

En conclusión, hemos desarrollado el primer ejemplo de reacción nitroaldólica enantioselectiva directa entre  $\alpha$ -trifluorometil cetonas y nitrometano mediante el uso del sistema catalítico complejo

<sup>339</sup> El compuesto **13c** racémico ya había sido descrito previamente. Véase: (a) Schenk, H. A.; Lenkowski, P. W.; Choudhury-Mukherjee, I.; Ko, S.-H.; Stables, J. P.; Patel, M. J.; Brown, M. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 979. (b) Choudhury-Mukherjee, I.; Schenk, H. A.; Cechova, S.; Pajewski, T. N.; Kapur, J.; Ellena, J.; Cafiso, D. S.; Brown, M. L. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2494.

**9La**/proton sponge®. Los  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcoholes terciarios **12** resultantes se han obtenido con rendimientos químicos de moderados a buenos (50-93%) y con una enantioselectividad alta (67-98% *ee*). La estructura de estos compuestos es interesante debido a que poseen un centro cuaternario quiral  $\alpha$ -trifluorometil sustituido. Estos aductos son bloques de construcción quirales útiles en síntesis orgánica y pueden reducirse a sus  $\beta$ -amino- $\alpha$ -trifluorometil derivados **13** mediante boruro de níquel sin pérdida de pureza enantiomérica. Esta metodología constituye una nueva entrada, además de las existentes, para la síntesis de centros cuaternarios enantioméricamente puros.<sup>227</sup>

### 3.2.6. Consideraciones mecanísticas

Por el momento, para la reacción nitroaldólica enantioselectiva directa entre  $\alpha$ -trifluorometil cetonas y nitrometano no hemos realizado estudios cinéticos detallados que apoyen una hipótesis mecanística precisa. De todas maneras, es plausible proponer un mecanismo de reacción análogo al que hemos postulado anteriormente para la reacción Henry directa entre aldehídos y nitrometano. Para ello, hemos llevado a cabo una serie de pruebas que apoyan nuestra propuesta mecanística. Por una parte, cabría pensar que el complejo **9La** puede promover: (a) una condensación nitroaldólica o (b) una resolución cinética del  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcohol terciario racémico. De acuerdo con los resultados mostrados previamente, no hemos sido capaces de llevar a cabo la resolución cinética del  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcohol **12c** racémico tras tratamiento con el complejo **9La** en las condiciones de reacción estándar. Por consiguiente, la condensación nitroaldólica enantioselectiva debe considerarse como el único mecanismo de reacción plausible.

A su vez, podemos especular con el doble rol que debe jugar el complejo **9La** en la ligación simultánea de nitrometano y la  $\alpha$ -trifluorometil cetona, quizás, actuando como ligando bidentado proporcionando una fuente para la discriminación facial adecuada.

Aunque no obtuvimos pruebas positivas cuando estudiamos la reacción nitroaldólica de aldehídos, decidimos abordar, de nuevo, la interacción entre nuestros complejos **9Ln** y los sustratos de la reacción. Esperábamos aprovechar la presencia del grupo  $\alpha$ -trifluorometilo para estudiar por espectroscopia <sup>19</sup>F NMR, además de <sup>1</sup>H NMR, el proceso. Como referencia diamagnética utilizamos el complejo **9La**, mientras que los complejos **9Pr** y **9Yb** los empleamos como ejemplos de agentes de desplazamiento lantánido debido a sus propiedades paramagnéticas. Mediante espectroscopia <sup>1</sup>H NMR no fuimos capaces de obtener ninguna prueba positiva que apoyara la interacción de una trifluorometil cetona alifática (**11a**) o aromática (**11c**) con el lantánido central de los complejos **9Ln**. Las magnitudes de los desplazamientos lantánidos inducidos (LIS) son tan pequeños que sugieren que la interacción debe ser fácilmente reversible y de naturaleza débil (Tabla 3.17).

**Tabla 3.17. Desplazamientos químicos inducidos en los hidrógenos de las trifluorometil cetonas 11a y 11c.<sup>a</sup>**

Agente de desplazamiento + sustrato	[agente de desplazamiento]/[sustrato] (M/M)	$\Delta\delta H_o$ (ppm)	$\Delta\delta H_m$ (ppm)	LIS		
				$\Delta\delta H_p$ (ppm)	$\Delta\delta CH_3$ (ppm)	$\Delta\delta CH_2$ (ppm)
<b>9La + 11a</b>	0.05/0.25	-	-	-	$1 \cdot 10^{-3}$	- <sup>b</sup>
<b>9La + 11c</b>	0.05/0.301	$4.5 \cdot 10^{-3}$	$2 \cdot 10^{-3}$	$1 \cdot 10^{-3}$	-	-
<b>9Pr + 11c</b>	0.05/0.301	$4 \cdot 10^{-3}$	$2.5 \cdot 10^{-3}$	$5 \cdot 10^{-4}$	-	-
<b>9Yb + 11c</b>	0.05/0.301	$-3 \cdot 10^{-3}$	$-5.5 \cdot 10^{-3}$	-0.017	-	-
<b>Binaftolamina 5a + 11c<sup>c</sup></b>	0.05/0.301	$1 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-4}$	$1 \cdot 10^{-4}$	-	-

<sup>a</sup> Como referencia interna se ha tomado la propia señal del disolvente deuterado: CD<sub>3</sub>CN calibrado a 1.94 ppm. <sup>b</sup> No se ha determinado debido al solapamiento de la señal de los hidrógenos del resto -CH<sub>2</sub> del grupo etilo de **11a** con las señales de los hidrógenos de los restos -CH<sub>2</sub> de los grupos etilo del complejo **9La**. <sup>c</sup> La binaftolamina **5a** tan sólo es parcialmente soluble en CD<sub>3</sub>CN en las cantidades utilizadas para realizar el experimento.

No obstante, mediante espectroscopia <sup>19</sup>F NMR pudimos determinar que, en el caso del complejo **9Yb**, se producía un desplazamiento químico significativo de la señal del grupo trifluorometilo apoyando la interacción entre el complejo **9Yb** y el resto -COCF<sub>3</sub> de 2,2,2-trifluoroacetofenona **11c** (Tabla 3.18).

**Tabla 3.18. Desplazamientos químicos inducidos en el grupo  $\alpha$ -trifluorometil de las trifluorometil cetonas 11a y 11c.<sup>a</sup>**

Agente de desplazamiento + sustrato	[agente de desplazamiento]/[sustrato] (M/M)	LIS
		$\Delta\delta CF_3$ (ppm)
<b>9La + 3a</b>	0.05/0.25	0.04
<b>9La + 3c</b>	0.05/0.301	0.034
<b>9Pr + 3c</b>	0.05/0.301	0.037
<b>9Yb + 3c</b>	0.05/0.301	1.564
<b>Binaftolamina 5a<sup>b</sup> + 3c</b>	0.05/0.301	$1 \cdot 10^{-3}$
<b>La(OTf)<sub>3</sub><sup>c</sup> + 3c</b>	0.05/0.301	$4 \cdot 10^{-3}$
<b>Pr(OTf)<sub>3</sub><sup>c</sup> + 3c</b>	0.05/0.301	0.036
<b>Yb(OTf)<sub>3</sub> + 3c</b>	0.05/0.301	-0.046

<sup>a</sup> Como referencia externa se ha utilizado una disolución de TFA en CDCl<sub>3</sub> calibrada a -76.55 ppm. <sup>b</sup> La binaftolamina **5a** tan sólo es parcialmente soluble en CD<sub>3</sub>CN en las cantidades utilizadas para realizar el experimento. <sup>c</sup> Tanto triflato de lantano (III) como triflato de praseodimio (III) tan sólo son parcialmente solubles en CD<sub>3</sub>CN en las cantidades utilizadas para realizar el experimento.

Para tratar de confirmar que este efecto era atribuible al complejo **9Yb**, utilizamos la binaftolamina **5a** o triflato de yterbio (III) por separado, pero en ningún caso tuvo lugar un desplazamiento inducido lantánido de tal magnitud. En consecuencia, podemos considerar que es una prueba positiva que apoya la capacidad de los complejos **9Ln** para ligar sustratos carbonílicos. De todas formas, esta interacción debe ser considerada como un equilibrio dinámico en donde observamos un desplazamiento químico promedio. En efecto, al adicionar cantidades crecientes de 2,2,2-trifluoroacetofenona **11c** observamos un progresivo desplazamiento a campo bajo de la señal del grupo trifluorometilo alcanzando su valor máximo de desplazamiento tras añadir 6 equiv. de sustrato. Cabe reseñar que, aunque no podemos determinar los valores precisos de desplazamiento químico de la trifluorometil cetona coordinada al complejo **9Yb**, conocemos que el signo del desplazamiento químico paramagnético para el complejo **9Yb** es positivo, lo cual sugiere que la interacción tiene lugar a través

de las posiciones axiales del complejo al encontrarse menos impedidas estéricamente. El hecho de que el complejo **9Yb** no sea útil en la reacción nitroaldólica de trifluorometil cetonas y nitrometano sugiere que no debe poder ligar, simultáneamente, ambos sustratos para formar un complejo ternario debido a la incapacidad de expandir su índice de coordinación.

Las razones por las que los complejos **9La** y **9Pr** no inducen un LIS relevante al adicionar la trifluorometil cetona **11c** no se han establecido con claridad. Es razonable pensar que, dado que la complejación es muy débil, puedan existir procesos competitivos entre el disolvente (acetonitrilo) y el sustrato que, naturalmente, afectarán negativamente al mecanismo bifuncional puesto que la concentración de complejo ternario se verá reducida.

En función del ciclo mecanístico presentado, anteriormente, para la reacción nitroaldólica entre aldehídos y nitrometano (Figura 3.10) y los estudios de complejación realizados con nuestros complejos **9Ln** y  $\alpha$ -trifluorometil cetonas proponemos el siguiente ciclo mecanístico de la condensación nitroaldólica directa entre  $\alpha$ -trifluorometil cetonas y nitrometano (Figura 3.14):

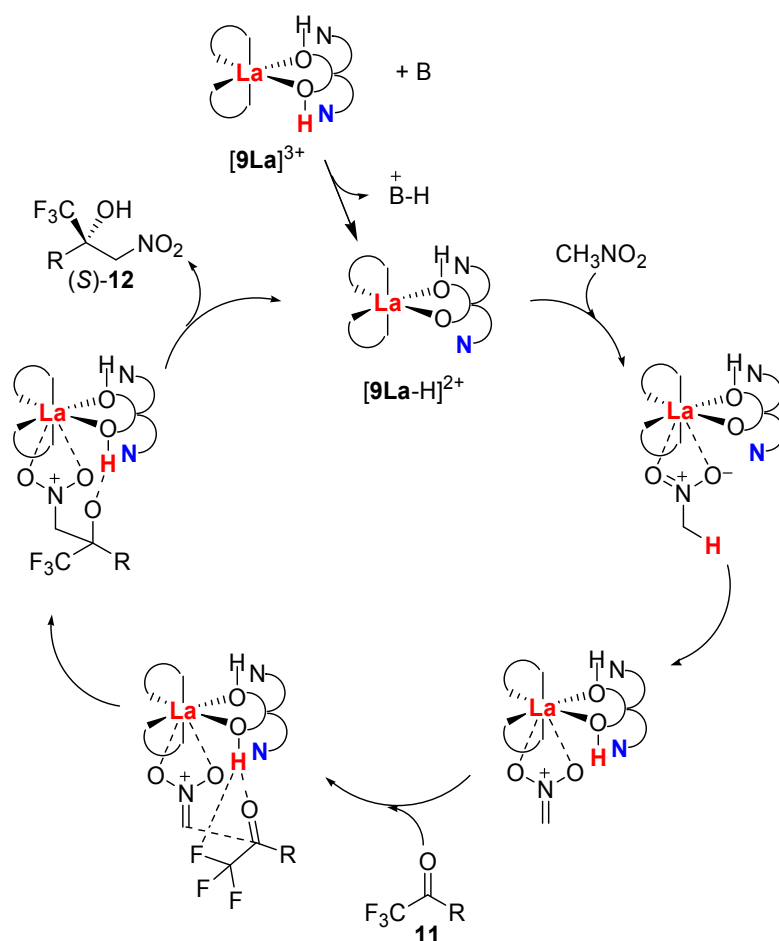


Figura 3.14. Ciclo mecanístico propuesto para la condensación nitroaldólica enantioselectiva entre nitrometano y  $\alpha$ -trifluorometil cetonas catalizada por el complejo **9La**.

(a) Monodesprotonación del precatalizador **9La** por acción de la amina externa añadida (1 equiv. de proton sponge®).

(b) La especie resultante (**9La-H**) dispone de una red organizada de centros ácido-base (LABABB) en su estructura capaz de coordinar y activar, simultáneamente, los sustratos de la reacción. Creemos que el nitrometano se coordina al lantano central actuando como centro ácido de Lewis (LA), de tal manera que el resto dietilamino lateral libre podría actuar como centro base de Brønsted (BB) desprotonando el nitrometano (cuyos hidrógenos se habrían vuelto más ácidos debido a la coordinación al lantano) y generar, así, un nitronato de lantano quiral. A su vez, el resto dietilamonio resultante, actuando como centro ácido de Brønsted (BA), podría servir, junto al lantano central, como centro de coordinación de la  $\alpha$ -trifluorometil cetona facilitando la condensación enantioselectiva.

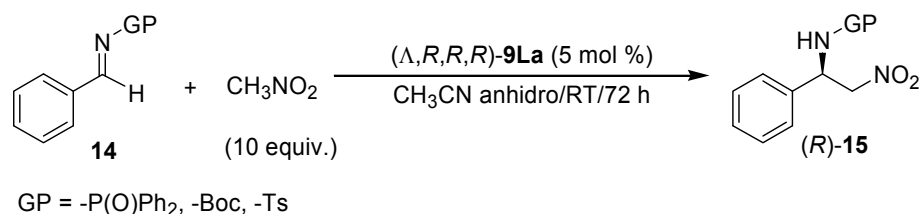
(c) Finalmente, tendría lugar una transferencia de protón para liberar el  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcohol terciario (*S*)-**12** y la consiguiente regeneración del catalizador para iniciar, de nuevo, el ciclo catalítico.

### 3.3. Catálisis enantioselectiva de la reacción aza-Henry promovida por el complejo de estequiometría 3:1 **9La**

La utilidad del complejo **9La** como catalizador enantioselectivo de la reacción nitroaldólica sobre aldehídos y  $\alpha$ -trifluorometil cetonas nos animó a evaluar otras variantes de esta reacción como, por ejemplo, la reacción aza-Henry.<sup>197</sup> Los productos de esta reacción son  $\beta$ -nitroaminas, intermedios útiles en síntesis orgánica para acceder a 1,2-diaminas o  $\alpha$ -aminoácidos.

De forma preliminar, hemos evaluado la posibilidad de promover enantioselectivamente la reacción aza-Henry utilizando el complejo **9La**. A tal efecto, preparamos iminas con distintos grupos protectores como *N*-fosfinoilo, *N*-*tert*-butoxicarbonilo y *N*-*p*-toluensulfonilo y las empleamos como sustratos de la reacción nitroaldólica con nitrometano (Tabla 3.19).

**Tabla 3.19.** Reacción nitroaldólica enantioselectiva entre distintas iminas y nitrometano catalizada por el complejo **9La**.



Entrada	GP en imina <b>14</b>	Producto ( <i>R</i> )- <b>15</b>	Rdto. (%) <sup>a</sup>	ee (%) <sup>b</sup>
1	-P(O)Ph <sub>2</sub> ( <b>14a</b> )	<b>15a</b>	49	5
2	-Boc ( <b>14b</b> )	<b>15b</b>	44	58
3	-Ts ( <b>14c</b> )	<b>15c</b>	81	56

<sup>a</sup> Rendimiento químico del producto aislado tras purificación por columna cromatográfica. <sup>b</sup> Los excesos enantioméricos se determinan mediante análisis de HPLC. La configuración absoluta se asigna basándose en datos bibliográficos.

Así, comprobamos como la *N*-fosfinoil imina **14a** condujo a unos resultados mediocres en cuanto a rendimiento químico y enantioselectividad (Tabla 3.19, entrada 1), mientras que la *N*-*tert*-butoxicarbonil imina **14b** o la *N*-*p*-toluensulfonil imina **14c** son sustratos aceptables pudiendo ser obtenidos con un nivel de enantioselección prometedor (Tabla 3.19, entradas 2-3). Queda pendiente realizar un estudio más detallado con el objetivo de conseguir mejores rendimientos químicos y niveles de enantioselección aceptables.

## **IV. CONCLUSIONES**



#### IV. CONCLUSIONES

1. Hemos sintetizado distintos derivados de binaftol con sustitución en 3 y 3' por grupos amino con capacidad coordinante adicional que favoreciese la formación de complejos con metales lantánidos, que hemos denominado, genéricamente, binaftolaminas.

2. Hemos evaluado la capacidad coordinante de las binaftolaminas **5a-g** y **8a-b** para con diferentes sales de lantánidos (III) determinando que:

(a) La combinación de 1 equiv. de un triflato de lantánido (III) ( $L_n = Sc, La, Pr, Nd, Sm, Eu, Gd, Yb$ ) y 3 equiv. de la binaftolamina **5a**, tanto en forma racémica como enantioméricamente pura, permite el acceso, con rendimiento cuantitativo, a complejos derivados de triflatos de lantánidos (III) **9Ln**.

(b) Los complejos **9Ln** obtenidos son estables al aire y se pueden almacenar, sin ninguna precaución especial, durante meses.

(c) La binaftolamina **5a** es inepta para la preparación de complejos derivados de otras sales de lantánidos (III) tales como carbonatos, sulfatos, nitratos y acetatos.

(d) Las binaftolaminas **5b-g** y **8a-b** son ineptas para la preparación de complejos derivados de sales de lantánidos (III).

3. La caracterización estructural de los complejos **9Ln** mediante las técnicas de espectroscopia NMR, espectrometría de masas y, con el apoyo de cálculos computacionales, nos ha permitido determinar que:

(a) Los complejos **9Ln** son quirales, monometálicos, de estequiometría 3:1, con simetría  $D_3$ , hexacoordinados y con quiralidad predeterminada en el átomo lantánido central.

(b) En la estructura de los complejos **9Ln** los tres ligandos binaftolamina **5a** se encuentran coordinados al catión lantánido (III) a través de los oxígenos fenólicos, los cuales han visto aumentada su capacidad coordinante debido a la existencia de enlaces de hidrógeno intramoleculares con los restos dietilamino. La geometría de los complejos es pseudo-octaédrica distorsionada, caracterizada por la congestión que sufren los ligandos binaftolamina **5a** en el plano pseudoecuatorial de la molécula, dando como resultado una estructura con las posiciones axiales más accesibles. Alrededor de esta estructura cuasiesférica, con carga global positiva (+3), se encontrarían tres grupos triflato actuando como contraiones, quizás rodeando aleatoriamente la estructura. Presentan una red ordenada de centros ácido de Lewis-ácido de Brønsted-base de Brønsted (LABABB) de gran relevancia para explicar su actividad catalítica.

(c) En disolución, los complejos **9Ln** son cinéticamente lábiles (a excepción de **9Sc**), estables en la mayoría de disolventes orgánicos anhidros aunque, desafortunadamente, hidrolizables en presencia

de pequeñas cantidades de agua por lo que no se pueden emplear como catalizadores enantioselectivos en medio acuoso.

4. Hemos evaluado la capacidad catalítica de los complejos **9Ln** en reacciones de formación de enlaces carbono-carbono y, en particular, en la reacción de condensación nitroaldólica y análogas (aza-Henry) en medios orgánicos convencionales determinando que:

(a) La utilización del sistema catalítico complejo **9La**/amina (DBU o proton sponge®) permite acceder a  $\beta$ -nitroalcoholes derivados de nitrometano y aldehídos alifáticos con rendimientos químicos de moderados a excelentes (63-95% *ee*) y enantioselectividad elevada (80-99% *ee*). Al emplear aldehídos aromáticos (más reactivos), los rendimientos siguen siendo buenos (62-96%) aunque la enantioselectividad es moderada (28-71% *ee*).

(b) La utilización del sistema catalítico complejo **9La**/amina (proton sponge®) permite llevar a cabo el primer ejemplo de reacción nitroaldólica enantioselectiva directa entre  $\alpha$ -trifluorometil cetonas y nitrometano. Los  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcoholes terciarios **12** resultantes se han obtenido con rendimientos químicos de moderados a excelentes (50-93%) y con una enantioselectividad alta (67-98% *ee*). La estructura de estos compuestos es interesante debido a que poseen un centro cuaternario quiral  $\alpha$ -trifluorometil sustituido. Estos aductos son bloques de construcción quirales útiles en síntesis orgánica y pueden reducirse a sus  $\beta$ -amino- $\alpha$ -trifluorometil derivados **13** mediante boruro de níquel sin pérdida de pureza enantiomérica.

**ANEXO I.**  
**PARTE EXPERIMENTAL**

## 1. PARTE EXPERIMENTAL

### 1.1. Información general

Las **evaporaciones a presión reducida** se han efectuado en un rotavapor *Büchi RE-114* conectado a una bomba de vacío *Büchi B-169* o *Eyela A-1000S*.

Los **puntos de fusión** (PF) están sin corregir y se han medido en los aparatos *Büchi Dr. Tottoli* (Pat. 320388) o *Sanyo Gallenkamp*.

Las **cromatografías en capa fina** se han realizado sobre placas de sílica gel *Macherey-Nagel Polygram® Sil G/UV<sub>254</sub>* de 0.25 mm de espesor o placas de alúmina *Macherey-Nagel Polygram® Alox N/UV<sub>254</sub>* de 0.2 mm de espesor, visualizando los productos bajo una lámpara de luz ultravioleta ( $\lambda = 254$  nm) o bien por la acción de vapores de yodo. Las **cromatografías en capa fina preparativa** se han realizado sobre placas de sílica gel *Scharlau Glasschrom* (Cf 0.90) de 0.5 mm de espesor, con indicador de UV (SiF<sub>254</sub>). En las cromatografías en columna se ha utilizado como fase estacionaria sílica gel 60 *Merck* 0.060-0.200 mm (70-230 mesh ASTM) y óxido de aluminio 90 activo neutro o básico *Merck* 0.063-0.200 mm (70-230 mesh ASTM) grado de actividad I. En los casos en los que ha sido necesario ajustar el grado de actividad de la alúmina se han adicionado 3 g de agua por cada 100 g de alúmina para aumentar un grado la actividad. Los disolventes utilizados se indican en cada caso y las proporciones indican relación volumen-volumen. Los disolventes utilizados se han purificado mediante destilación.

Los **rotaciones ópticas específicas**  $[\alpha]$  se han medido a temperatura ambiente con un polarímetro *Perkin Elmer 341 LC*, utilizando luz amarilla de Na ( $\lambda = 589$  nm). Se han calculado mediante la ecuación  $[\alpha] = (100 \cdot \alpha)/(l \cdot c)$ , en donde  $c$  es la concentración en g/100 mL y  $l$  es la longitud del paso óptico en decímetros. Las rotaciones ópticas específicas vienen expresadas como  $[\alpha]^{T(^{\circ}\text{C})}_{\lambda}$  ( $c$ , disolvente) y sus unidades (grados·mL)/(g·dm) están implícitas en el valor descrito.

La **determinación de los excesos enantioméricos** ( $ee$ ) se ha llevado a cabo mediante análisis de HPLC quiral en un cromatógrafo *Waters* equipado con un sistema de control *Waters 600E* y un detector *Waters Tunable Absorbance Detector 486*, utilizando columnas quirales *Daicel*. Las condiciones específicas utilizadas en el análisis de HPLC se indican para cada caso a lo largo del texto.

Los **espectros de resonancia magnética nuclear** (NMR) se han realizado en un espectrómetro *Bruker AVANCE-300* a 23 °C, excepto en los casos que se indica otra temperatura. En los espectros <sup>1</sup>H NMR (300 MHz) se ha usado el propio disolvente deuterado como referencia interna. Los valores de los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm y los valores de las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se dan en Hz. Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son: br s (singlete ancho), s (singlete), d (doblete), dd (doble doblete), t (triplete), q (cuartete) y m (multiplete). En los espectros de <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz) mediante desacoplamiento de protón se ha usado el propio disolvente deuterado como referencia interna. Los valores de los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm y los valores de

las constantes de acoplamiento ( $J$ ) se dan en Hz. Las abreviaturas empleadas para indicar la multiplicidad de las señales son: d (doblete) y q (cuartete). En los espectros  $^{45}\text{Sc}$  NMR (73 MHz) se ha utilizado como referencia externa calibrada a 0 ppm la señal de escandio de una disolución 1M de cloruro de escandio (III) en agua deuterada. Los valores de los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm. En los espectros  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz) mediante desacoplamiento de protón se ha utilizado como referencia externa calibrada a -76.55 ppm la señal de flúor de una disolución 1M de ácido trifluoroacético en cloroformo deuterado. Los valores de los desplazamientos químicos ( $\delta$ ) se dan en ppm.

Los **espectros de infrarrojo** (IR) se han realizado en un espectrofotómetro *FT-IR Bruker IFS 66* o en un espectrofotómetro *Nicolet Impact 400*. El soporte empleado se indica para cada caso y sólo se especifican las bandas más significativas, las cuales se dan en  $\text{cm}^{-1}$ .

Los **espectros de masas** (MS) de baja y de alta resolución mediante el uso de la técnica de ionización por electrospray ( $\text{ESI}^+$ ) se han realizado en un espectrómetro *Micromass Autospec 3000* o *Bruker Microtof* (perteneciente al Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Santiago de Compostela). Los espectros de masas de baja y de alta resolución mediante el uso de la técnica de ionización por impacto electrónico ( $\text{EI}^+$ ) se han realizado en un espectrómetro *Shimadzu QP-5000*, *Micromass Autospec* (perteneciente al Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Santiago de Compostela) o *VG Autospec M* (perteneciente al Centro de Apoyo Científico y Tecnológico a la Investigación de la Universidad de Vigo). Los espectros de masas de baja y de alta resolución mediante el uso de la técnica de ionización por bombardeo con átomos acelerados ( $\text{FAB}^+$ ) utilizando, generalmente, como soporte alcohol *m*-nitrobencílico (MNBA) se han realizado en un espectrómetro *Kratos MS80-RFA* (perteneciente al Centro de Investigación, Tecnología e Innovación de la Universidad de Sevilla) o en un espectrómetro *Micromass Autospec* (perteneciente al Servicio de Espectrometría de Masas de la Universidad de Santiago de Compostela). Los espectros de masas de baja y de alta resolución mediante el uso de la técnica de ionización química ( $\text{CI}^+$ ) se han realizado en un espectrómetro *Kratos MS80-RFA* (perteneciente al Centro de Investigación, Tecnología e Innovación de la Universidad de Sevilla). En los espectros de baja resolución (MS) se indican los valores de la relación masa/carga ( $m/z$ ) de los picos más representativos, junto con su intensidad relativa (%) referida al pico más intenso. En los espectros de alta resolución (HRMS) se comparan el valor de la relación masa/carga ( $m/z$ ) encontrado para el pico molecular (o un pseudomolecular) con el valor calculado a partir de los isótopos más abundantes.

Los **análisis elementales** se han realizado en el departamento de Química Inorgánica de la Universidad de Zaragoza, en el departamento de Química Orgánica de la Universidad de Alicante y en el departamento de Química Orgánica de la Universidad de Málaga.

Las **difracciones de rayos X** se han realizado en la Unidad de Rayos X de la Universidad de Santiago de Compostela en un aparato *Bruker Nonius FR591 KappaCCD2000* y en un aparato *Bruker APEX-II CCD*.

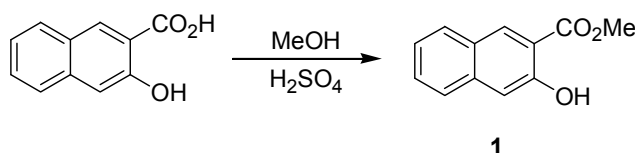
Los **reactivos químicos** utilizados han sido proporcionados por las firmas comerciales *Sigma-Aldrich*, *Scharlau Chemie* y *Acros Organics*, y han sido utilizados sin purificación previa. En los casos que ha sido necesario se ha procedido a su purificación mediante las técnicas habituales.

Los **disolventes** utilizados han sido suministrados por las firmas comerciales *Sigma-Aldrich*, *Scharlau Chemie* y *Acros Organics*. En los casos que ha sido necesario se han destilado y secado según los métodos habituales.<sup>1</sup> Los **disolventes deuterados** también han sido suministrados por las mismas firmas comerciales. Se han usado sin purificación alguna.

## 1.2. Síntesis de los ligandos racémicos y enantioméricamente puros

Como procedimiento general se han sintetizado, en primer lugar, los compuestos racémicos y, posteriormente, los enantioméricamente puros.<sup>2</sup> En ciertos casos, el procedimiento varía ligeramente debido a que los compuestos enantioméricamente puros suelen ser más solubles en los respectivos disolventes que los correspondientes racematos. Los datos espectroscópicos son idénticos tanto para los compuestos racémicos como para los correspondientes enantiómeros (a excepción de la rotación óptica específica  $[\alpha]$ ).

### 1.2.1. Síntesis de 3-hidroxi-2-naftoato de metilo 1



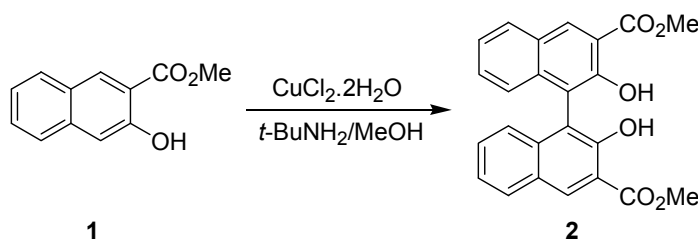
En un balón de tres bocas de 1000 mL, equipado con un agitador magnético y un refrigerante de reflujo, se suspenden 50 g (265.7 mmol) de ácido 3-hidroxi-2-naftoico en 500 mL de metanol. A la suspensión resultante se le adiciona 1 mL de ácido sulfúrico concentrado y se deja en agitación y a reflujo durante 24 horas. Durante este periodo de tiempo la suspensión desaparece dando lugar a una disolución de color naranja oscuro. Tras dejar enfriar la disolución se le añaden unas puntas de espátula de bicarbonato sódico sólido hasta que finaliza el desprendimiento de dióxido de carbono. Después, se evapora el metanol a presión reducida y el residuo obtenido se redisuelve en diclorometano (300 mL),

<sup>1</sup> Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F.; Perrin, D. R. *Purification of Laboratory Chemicals*; 2nd Ed, Pergamon Press: New York, 1980.

<sup>2</sup> (a) González, J. Tesis Doctoral, Universitat de les Illes Balears, Palma de Mallorca, 1999. (b) Vega, M. Suficiencia Investigadora, Universitat de les Illes Balears, Palma de Mallorca, 2001.

que se lava con ácido clorhídrico 5% (2 x 200 mL), bicarbonato sódico 5% (2 x 200 mL) y disolución saturada de cloruro sódico (200 mL). A continuación, se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida. Se obtienen 47 g de crudo de reacción, que se recrystalizan en la mínima cantidad de etanol dando lugar al producto **1** (42 g) como un sólido amarillo y cristalino. **Rdto.**: 78%. **PF**: 69-70 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 10.44 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.68 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.50 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.32 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.02 (s, 3H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 171.0, 157.0, 138.6, 133.1, 129.9, 129.8, 127.7, 127.0, 124.6, 114.8, 112.3, 53.2 ppm. **IR** (KBr)v: 3200, 3175, 2950, 1650, 1510, 1440, 1320, 1280, 1220, 1075, 680 cm<sup>-1</sup>. **MS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* (intensidad relativa): 202 [M]<sup>+</sup> (80), 170 (100), 142 (69). **HRMS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* calculado para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 202.062994; experimental: 202.062971. **Análisis elemental** calculado para C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>O<sub>3</sub>: C, 71.28; H, 4.98; experimental: C, 70.87; H, 4.94.

### 1.2.2. Síntesis de 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno-3,3'-dicarboxilato de metilo **2**<sup>3</sup>

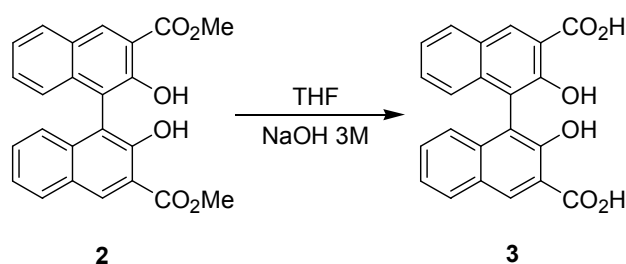


En un balón de tres bocas de 2000 mL, equipado con un agitador magnético y un refrigerante de reflujo, se disuelven bajo atmósfera de argón 50 g (243.7 mmol) del éster **1** y 84.3 g (494.6 mmol) de cloruro de cobre (II) dihidratado en 900 mL de metanol. A la disolución resultante de color verde se le hace pasar una corriente de argón durante 15 minutos. A continuación, se adiciona, gota a gota, una disolución de 208 mL (1978.5 mmol) de *tert*-butilamina en 500 mL de metanol. Durante la adición, que dura varias horas, se va produciendo un precipitado de color marrón. Una vez añadida toda la *tert*-butilamina se deja la mezcla en agitación a 50 °C y bajo atmósfera de argón durante 15-16 horas. Transcurrido este tiempo se evapora el crudo de reacción a presión reducida y al residuo obtenido se le añaden 1000 mL de diclorometano y 800 mL de ácido clorhídrico (600 mL de ácido clorhídrico 5% + 200 mL de ácido clorhídrico concentrado), manteniendo la mezcla en agitación durante unos 30 minutos. Se dejan separar las fases (la fase acuosa presenta un color verde oscuro y la orgánica un color marrón claro). El diclorometano se decanta, se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida para dar lugar al producto **2** (46 g) como un sólido de color marrón claro. Una pequeña cantidad del mismo se recrystaliza en benceno para su posterior caracterización dando lugar a unas

<sup>3</sup> (a) Feringa, B.; Wynberg, H. *Tetrahedron Lett.* **1977**, 4447. (b) Brussee, J.; Groenendijk, J. L. G.; Koppele, J. M.; Jansen, A. C. A. *Tetrahedron* **1985**, *41*, 3313.

agujas muy finas de color amarillo claro. **Rdto.:** 94%. **PF:** 277-278 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 10.72 (s, 2H), 8.69 (s, 2H), 7.95-7.90 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 4H), 7.18-7.14 (m, 2H), 4.06 (s, 6H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 171.2, 154.7, 137.9, 133.6, 130.5, 130.1, 127.9, 125.4, 124.7, 117.7, 114.8, 53.4 ppm. **IR** (KBr)v: 3170, 2950, 1690, 1440, 1320, 1285, 1225, 1150, 1075, 955, 796, 750 cm<sup>-1</sup>. **MS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* (intensidad relativa): 402 [M]<sup>+</sup> (100), 370 (51), 310 (34), 254 (41). **HRMS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* calculado para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup>: 402.110339; experimental: 402.110654. **Análisis elemental** calculado para C<sub>24</sub>H<sub>18</sub>O<sub>6</sub>: C, 71.64; H, 4.51; experimental: C, 71.82; H, 4.27.

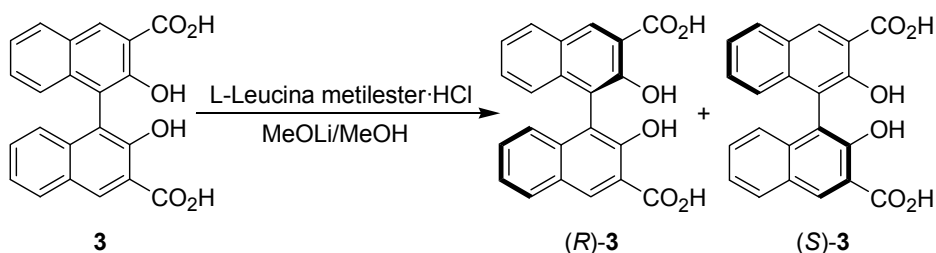
### 1.2.3. Síntesis del ácido 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno-3,3'-dicarboxílico 3



En un balón de 1000 mL, equipado con un agitador magnético y un refrigerante de reflujo, se suspenden 62.5 g (155.3 mmol) del diéster **2** en 350 mL de tetrahidrofurano. A continuación, se añaden 350 mL de hidróxido sódico 3N y se deja la mezcla en agitación y a reflujo durante unas 24 horas. Transcurrido este tiempo, el precipitado desaparece y ambas fases presentan color. Se evapora el tetrahidrofurano a presión reducida y la fase acuosa remanente se acidifica con ácido clorhídrico (200 mL de ácido clorhídrico 5% + 50 mL de ácido clorhídrico concentrado), produciéndose un precipitado de color amarillo que se filtra y se lava con agua desionizada a pH aproximadamente 1 (500 mL). El sólido obtenido, de aspecto pastoso, se seca por acción del calor de una lámpara de gran potencia durante un tiempo aproximado de 24 horas. Tras eliminar gran parte del agua, el sólido pierde la textura pastosa. Se introduce el producto durante 24 horas en un desecador a vacío que contiene pentóxido de fósforo para acabar de eliminar el agua. De esta manera se obtiene el diácido **3** (58 g) como un sólido de color amarillo. Una pequeña cantidad del mismo se recrystaliza en ácido acético glacial para su posterior caracterización dando lugar a unas agujas de color amarillo. **Rdto.:** >99%. **PF:** >300 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)δ: 11.40 (br s, 2H), 8.84 (s, 2H), 8.21-8.18 (m, 2H), 8.48-8.45 (m, 4H), 7.10-7.07 (m, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)δ: 176.2, 158.2, 140.6, 136.7, 133.9, 133.3, 130.8, 128.1, 127.7, 120.4, 118.7 ppm. **IR** (KBr)v: 3058, 2577, 1680, 1505, 1460, 1280, 1230, 1150, 1070, 937, 866, 796, 732 cm<sup>-1</sup>. **MS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* (intensidad relativa): 374 [M]<sup>+</sup> (100), 356 (67), 312 (33), 254 (43). **HRMS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* calculado para C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup>: 374.079038; experimental: 374.079994. **Análisis elemental** calculado para C<sub>22</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>: C, 70.59; H, 3.77; experimental: C, 70.31; H, 3.71.



### 1.2.4. Resolución del ácido 2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno-3,3'-dicarboxílico **3** en sus enantiómeros (*R*)-**3** y (*S*)-**3**.<sup>4</sup>



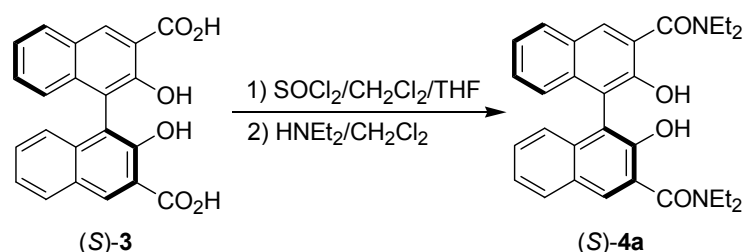
En un erlenmeyer de 1000 mL equipado con un agitador magnético, se suspenden 62 g (168.5 mmol) de diácido **3** y 63.7 g (343.5 mmol) del clorhidrato del metil éster de L-Leucina en 700 mL de metanol. A continuación, se añaden 13.6 g (350.3 mmol) de metóxido de litio disueltos en la mínima cantidad de metanol. A medida que se adiciona el metóxido de litio el diácido entra en disolución. Finalizada la adición, se calienta la disolución de color rojo oscuro hasta que alcanza unos 40 ó 50 °C, se filtra y se deja reposar el filtrado durante 15 días a temperatura ambiente para que precipite la sal, formándose unos cristales de color marrón oscuro. Los cristales se filtran mediante placa filtrante, se lavan con una pequeña cantidad de metanol y se secan, dando lugar a 15.5 g de sal. (Rdto.: 28.5%). El sólido obtenido se tritura en un mortero, se suspende en 60 mL de metanol y se digiere manteniendo en agitación y a reflujo durante 1 hora. Las rotaciones ópticas (*c* 0.3, metanol) y los pesos de los sólidos obtenidos tras cada digestión son los siguientes: antes de digerir,  $[\alpha]_{589}^{25} +92.3^\circ$ , 15.5 g; 1ª digestión,  $[\alpha]_{589}^{25} +111^\circ$ , 12.9 g; 2ª digestión,  $[\alpha]_{589}^{25} +122^\circ$ , 11.9 g. Para liberar el diácido se disuelve la sal en una disolución formada por 65 mL de agua y 1.9 g de hidróxido sódico, se lava con éter (50 mL) y se acidifica con ácido clorhídrico 5% hasta pH aproximadamente 1 para dar lugar a un precipitado de color amarillo. El precipitado formado se filtra, se lava con ácido clorhídrico 5% y se seca a 110 °C a vacío durante 24 horas. De esta forma se obtienen 6.7 g del diácido (*R*)-**3** (96.2% *ee*)  $[\alpha]_{589}^{25} +180^\circ$  (*c* 1.08, piridina); publicado para el enantiómero puro  $[\alpha]_{589}^{25} +185^\circ$  (*c* 1.08, piridina). **Rdto.:** 21.8%.

Las aguas madres, procedentes de la primera filtración, se juntan y se evaporan a presión reducida para dar lugar a un sólido de color marrón. Este sólido se disuelve en una disolución formada por 200 mL de agua y 6.5 g de hidróxido sódico, se lava con éter (100 mL) y se acidifica con ácido clorhídrico 5% hasta pH aproximadamente 1 para dar lugar a un precipitado de color amarillo. El precipitado formado se filtra, se lava con ácido clorhídrico 5% y se seca a 110 °C a vacío durante 24 horas. De esta forma se obtienen 37.7 g de diácido (*S*)-**3**. El precipitado se suspende en 260 mL de metanol y se le añade, lentamente, 42.6 mL de trietilamina dando lugar a una disolución de color rojo oscuro, que se filtra y se deja reposar 4 días a temperatura ambiente. Se forma un sólido (41 g) que

<sup>4</sup> Cram, D. J.; Helgeson, R. C.; Peacock, S. C.; Kaplan, L. J.; Domeier, L. A.; Moreau, P.; Koga, K.; Mayer, J. M.; Chao, Y.; Siegel, M. G.; Hoffman, D. H.; Sogah, G. D. Y. *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 1930.

después de filtrar y secar, se recristaliza en unos 300 mL de metanol a los que se añaden 3.4 mL de trietilamina. A los 2 días, se filtran los cristales formados (30.9 g) y se libera el diácido de la forma descrita anteriormente. El sólido formado se seca a 110 °C durante 24 horas dando lugar a 20.2 g (Rdto.: 66%) del diácido (*S*)-**3** (48.6% *ee*)  $[\alpha]_{589}^{25} -92.3^\circ$  (*c* 0.75, piridina). Se realizan sucesivas recristalizaciones del enantiómero (*S*) para aumentar su pureza óptica hasta obtener 8 g del diácido (*S*)-**3** (90.5% *ee*)  $[\alpha]_{589}^{25} -172^\circ$  (*c* 0.75, piridina); publicado para el enantiómero puro  $[\alpha]_{589}^{25} -190^\circ$  (*c* 0.75, piridina). **Rdto.:** 26.1%. Los espectros  $^1\text{H NMR}$  en  $\text{DMSO-}d_6$  de los dos enantiómeros del diácido **3**, por separado, son idénticos entre sí.

### 1.2.5. Síntesis de (*S*)-*N,N,N',N'*-tetraetil-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno-3,3'-dicarboxamida (*S*)-**4a**

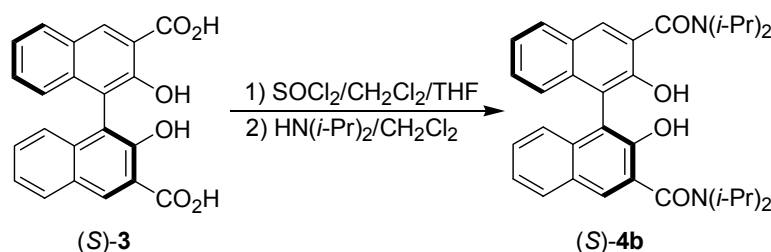


En un balón de tres bocas de 1000 mL seco y purgado con argón, equipado con un agitador magnético y un refrigerante de reflujo, se suspenden 5 g (13.38 mmol) del diácido (*S*)-**3** en 250 mL de diclorometano anhidro y 25 mL de tetrahidrofurano anhidro.<sup>5</sup> A continuación, se añaden 5.9 mL (80.22 mmol) de cloruro de tionilo, dejando la mezcla en agitación y a reflujo bajo atmósfera de argón durante 4 horas. Durante este tiempo todo el producto se solubiliza, dando lugar a una disolución de color amarillo anaranjado. Se deja enfriar y se evapora el crudo de reacción a presión reducida. Se añade diclorometano anhidro (2 x 50 mL) y se vuelve a evaporar, de nuevo, con el fin de eliminar el cloruro de tionilo en exceso. El sólido obtenido se disuelve en 200 mL de diclorometano anhidro y se le adiciona, lentamente a 0 °C, 8.4 mL (80.22 mmol) de dietilamina anhidra. La disolución toma un color naranja oscuro y se deja en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante unas 12 horas. Pasado este tiempo se evapora el diclorometano a presión reducida, obteniéndose de esta forma un residuo aceitoso de color oscuro, prácticamente negro. A este aceite se le añaden en primer lugar, 125 mL de ácido clorhídrico 5%, desprendiéndose un humo de color blanco. Seguidamente se añaden 125 mL de diclorometano y se deja la mezcla en agitación durante unos 15 minutos. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 75 mL de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con bicarbonato sódico 5% (2 x 200 mL), disolución saturada de cloruro sódico (200 mL), se secan con

<sup>5</sup> Para la síntesis del correspondiente racémico **4a**, debe suspenderse el diácido **3** en una mezcla diclorometano/tetrahidrofurano anhidros (1:1).

sulfato sódico anhidro y se evaporan a presión reducida. Se obtienen 5.5 g de crudo que se purifican por cromatografía en columna (300 g de sílica gel) utilizando como eluyente una mezcla diclorometano/acetato de etilo (1:1) e introduciendo la muestra disuelta en la mínima cantidad de diclorometano. De esta forma se obtiene la diamida (*S*)-**4a** (4.4 g) como un sólido de color blanco. Una pequeña cantidad de la misma se recristaliza en acetato de etilo para su posterior caracterización. **Rdto.**: 68%. **PF**: 226-227 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 8.31 (s, 2H), 7.95 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.36-7.28 (m, 4H), 7.16 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 3.68-3.52 (m, 8H), 1.32 (t, *J* = 7.1 Hz, 12H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 171.0, 151.9, 135.3, 129.5, 129.0, 128.8, 128.2, 125.5, 124.8, 123.1, 116.7, 42.8, 14.1 ppm. **IR** (KBr)v: 3140, 2980, 1580, 1440, 1420, 1270, 1140, 760 cm<sup>-1</sup>. **MS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* (intensidad relativa): 484 [M]<sup>+</sup> (94), 312 (100). **HRMS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* calculado para C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 484.236208; experimental: 484.235365. **Análisis elemental** calculado para C<sub>30</sub>H<sub>32</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>: C, 74.36; H, 6.66; N, 5.78; experimental: C, 74.19; H, 6.67; N, 5.38.

### 1.2.6. Síntesis de (*S*)-*N,N,N',N'*-tetraisopropil-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno-3,3'-dicarboxamida (*S*)-**4b**

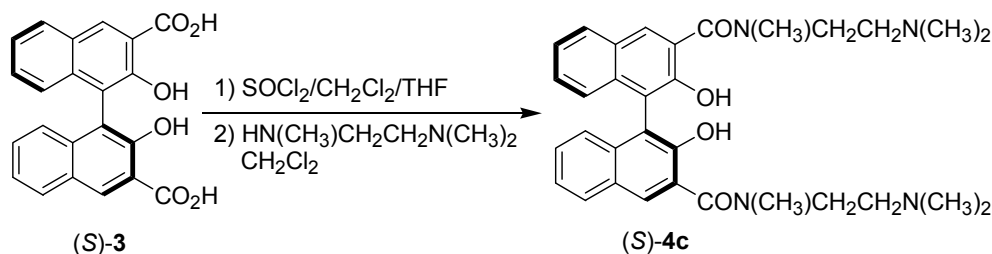


En un balón de tres bocas de 250 mL seco y purgado con argón, equipado con un agitador magnético y un refrigerante de reflujo, se suspenden 1.5 g (4.01 mmol) del diácido (*S*)-**3** en 75 mL de diclorometano anhidro y 7.5 mL de tetrahidrofurano anhidro.<sup>6</sup> A continuación, se añaden 1.8 mL (24.07 mmol) de cloruro de tionilo, dejando la mezcla en agitación y a reflujo bajo atmósfera de argón durante 4 horas. Durante este tiempo todo el producto se solubiliza, dando lugar a una disolución de color amarillo anaranjado. Se deja enfriar y se evapora el crudo de reacción a presión reducida. Se añade diclorometano anhidro (2 x 15 mL) y se vuelve a evaporar, de nuevo, con el fin de eliminar el cloruro de tionilo en exceso. El sólido obtenido se disuelve en 60 mL de diclorometano anhidro y se le adiciona lentamente a 0 °C, 3.4 mL (24.07 mmol) de diisopropilamina anhidra. La disolución toma un color naranja oscuro y se deja en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante unas 12 horas. Pasado este tiempo se evapora el diclorometano a presión reducida, obteniéndose de esta forma un residuo aceitoso de color oscuro, prácticamente negro. A este aceite se le añaden en primer lugar,

<sup>6</sup> Para la síntesis del correspondiente racémico **4b**, debe suspenderse el diácido **3** en una mezcla diclorometano/tetrahidrofurano anhidros (1:1).

37.5 mL de ácido clorhídrico 5%, desprendiéndose un humo de color blanco. Seguidamente se añaden 37.5 mL de diclorometano y se deja la mezcla en agitación durante unos 15 minutos. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 25 mL de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con bicarbonato sódico 5% (2 x 60 mL), disolución saturada de cloruro sódico (60 mL), se secan con sulfato sódico anhidro y se evaporan a presión reducida. Se obtienen 1.9 g de crudo que se purifican por cromatografía en columna (90 g de sílica gel) utilizando como eluyente una mezcla diclorometano/acetato de etilo (1:1) e introduciendo la muestra disuelta en la mínima cantidad de diclorometano. De esta forma se obtiene la diamida (*S*)-**4b** (1.6 g) como un sólido de color amarillo pálido. Una pequeña cantidad de la misma se recrystaliza en acetato de etilo para su posterior caracterización. **Rdto.**: 72%. **PF**: 154-155 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 7.87 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 7.38-7.26 (m, 4H), 7.17 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 3.94 (br s, 4H), 1.43 (d, *J* = 6.3 Hz, 24H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 169.5, 150.6, 134.0, 128.7, 128.2, 127.9, 127.6, 125.7, 124.8, 124.3, 115.0, 49.1, 20.9 ppm. **IR** (KBr)v: 3058, 2967, 1627, 1459, 1459, 1344, 1207, 749 cm<sup>-1</sup>. **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* (intensidad relativa): 563 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 508 (15), 494 (20). **HRMS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* calculado para C<sub>34</sub>H<sub>40</sub>O<sub>4</sub>N<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 563.2878; experimental: 563.2886.

### 1.2.7. Síntesis de (*S*)-*N,N'*-dimetil-*N,N'*-bis[2-(dimetilamino)etil]-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno-3,3'-dicarboxamida (*S*)-**4c**

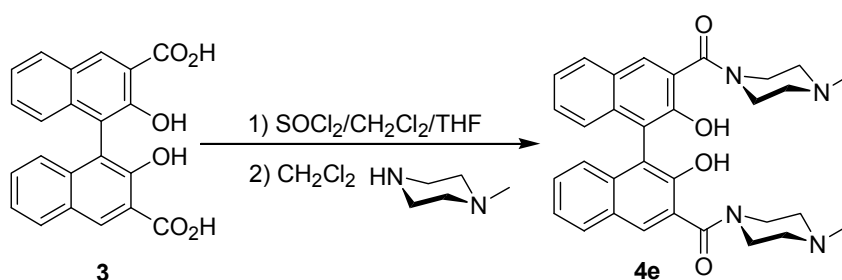


En un balón de tres bocas de 250 mL seco y purgado con argón, equipado con un agitador magnético y un refrigerante de reflujo, se suspenden 1.5 g (4.01 mmol) del diácido (*S*)-**3** en 75 mL de diclorometano anhidro y 7.5 mL de tetrahidrofurano anhidro.<sup>7</sup> A continuación, se añaden 1.8 mL (24.07 mmol) de cloruro de tionilo, dejando la mezcla en agitación y a reflujo bajo atmósfera de argón durante 4 horas. Durante este tiempo todo el producto se solubiliza, dando lugar a una disolución de color amarillo anaranjado. Se deja enfriar y se evapora el crudo de reacción a presión reducida. Se añade diclorometano anhidro (2 x 15 mL) y se vuelve a evaporar, de nuevo, con el fin de eliminar el cloruro de tionilo en exceso. El sólido obtenido se disuelve en 75 mL de diclorometano anhidro y se le adiciona lentamente, a 0 °C, 2.1 mL (16.04 mmol) de *N,N,N'*-trimetiletilendiamina. La disolución toma un color

<sup>7</sup> Para la síntesis del correspondiente racémico **4c**, debe suspenderse el diácido **3** en una mezcla diclorometano/tetrahidrofurano anhidros (1:1).

naranja oscuro y se deja en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante unas 12 horas. Pasado este tiempo se evapora el diclorometano a presión reducida, obteniéndose de esta forma un residuo aceitoso de color oscuro, prácticamente negro. A este aceite se le añaden en primer lugar 12 mL de ácido clorhídrico 5%, desprendiéndose un humo de color blanco. Se deja unos 5 minutos en agitación y a continuación se basifica hasta pH aproximadamente 8, haciendo uso para ello de hidróxido sódico 3N y bicarbonato sódico 5%. A continuación, se extrae la fase acuosa con diclorometano (2 x 30 mL). El diclorometano se lava con una disolución saturada de cloruro sódico a pH aproximadamente 8 (40 mL), se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida para dar lugar a 1.7 g de crudo que se purifican por cromatografía en columna (75 g de alúmina básica grado de actividad IV) utilizando como eluyente una mezcla diclorometano/metanol (9:1). De esta forma se obtiene la diamida (*S*)-**4c** (1.4 g) como un sólido de color marrón claro. Una pequeña cantidad de la misma se recrystaliza en acetato de etilo para su posterior caracterización. **Rdto.**: 65%. **PF**: 191-192 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>)δ: 8.65 (br s, 2H), 7.94 (s, 2H), 7.84 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.32-7.19 (m, 4H), 7.12 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.96-3.42 (m, 4H), 3.05 (s, 6H), 2.53 (t, *J* = 5.9 Hz, 4H), 2.19 (s, 12H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>)δ: 171.1, 150.5, 135.5, 129.1, 128.6, 128.5, 127.8, 126.3, 125.9, 124.2, 56.4, 46.2 ppm. **IR** (KBr)v: 2945, 2830, 1650, 1500, 1420, 1295, 1265, 1191, 1115, 940, 775 cm<sup>-1</sup>. **MS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* (intensidad relativa): 542 [M]<sup>+</sup> (100), 400 (43). **HRMS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* calculado para C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>: 542.289306; experimental: 542.288866. **Análisis elemental** calculado para C<sub>32</sub>H<sub>38</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>: C, 70.83; H, 7.06; N, 10.32; experimental: C, 70.46; H, 7.04; N, 10.03.

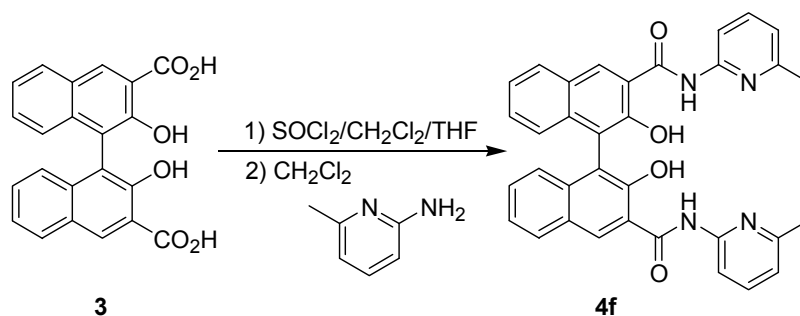
### 1.2.8. Síntesis de *N,N'*-bis(4-metilpiperacnil)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno-3,3'-dicarboxamida (*S*)-**4e**



En un balón de tres bocas de 250 mL seco y purgado con argón, equipado con un agitador magnético y un refrigerante de reflujo, se suspenden 1.5 g (4.01 mmol) del diácido **3** en 100 mL de una mezcla diclorometano anhidro/tetrahidrofurano anhidro (1:1). A continuación, se añaden 1.8 mL (24.07 mmol) de cloruro de tionilo, dejando la mezcla en agitación y a reflujo bajo atmósfera de argón durante 4 horas. Durante este tiempo todo el producto se solubiliza, dando lugar a una disolución de color amarillo anaranjado. Se deja enfriar y se evapora el crudo de reacción a presión reducida. Se añade diclorometano anhidro (2 x 15 mL) y se vuelve a evaporar, de nuevo, con el fin de eliminar el cloruro de

tionilo en exceso. El sólido obtenido se disuelve en 75 mL de diclorometano anhidro y se le adiciona lentamente a 0 °C, 1.8 mL (16.04 mmol) de *N*-metil piperacina. La mezcla resultante se deja en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante unas 12 horas. Pasado este tiempo aparece un precipitado de color blanco que se filtra sobre placa filtrante y se lava con bicarbonato sódico 5% (3 x 30 mL) y agua (3 x 30 mL). Tras proceder al secado a vacío de este precipitado se obtiene la diamida **4e** (1.3 g) como un sólido de color blanco. **Rdto.**: 60%. **PF**: 265-266 °C. **IR** (KBr)v: 3422, 2806, 1633, 1463, 1447, 1424, 1211, 1142, 998, 757 cm<sup>-1</sup>. **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* (intensidad relativa): 561 [M+Na]<sup>+</sup> (55), 539 (100), 471 (30), 403 (15). **HRMS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* calculado para C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>O<sub>4</sub>N<sub>4</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 561.2478; experimental: 561.2465.

### 1.2.9. Síntesis de *N,N'*-bis(6-metil-2-piridil)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno-3,3'-dicarboxamida **4f**

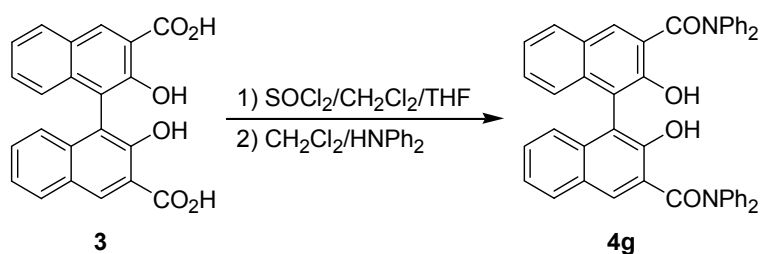


En un balón de tres bocas de 250 mL seco y purgado con argón, equipado con un agitador magnético y un refrigerante de reflujo, se suspenden 1.5 g (4.01 mmol) del diácido **3** en 100 mL de una mezcla diclorometano/tetrahidrofurano anhidros (1:1). A continuación, se añaden 1.8 mL (24.07 mmol) de cloruro de tionilo, dejando la mezcla en agitación y a reflujo bajo atmósfera de argón durante 4 horas. Durante este tiempo todo el producto se solubiliza, dando lugar a una disolución de color amarillo anaranjado. Se deja enfriar y se evapora el crudo de reacción a presión reducida. Se añade diclorometano anhidro (2 x 15 mL) y se vuelve a evaporar, de nuevo, con el fin de eliminar el cloruro de tionilo en exceso. El sólido obtenido se disuelve en 75 mL de diclorometano anhidro y se le adiciona lentamente a 0 °C, una disolución de 2.65 g (24.1 mmol) de 2-amino-6-picolina en 15 mL de diclorometano anhidro. La disolución se deja en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante unas 12 horas. Pasado este tiempo se evapora el diclorometano a presión reducida, obteniéndose de esta forma un residuo aceitoso de color oscuro, prácticamente negro. A este aceite se le añaden 12 mL de ácido clorhídrico 5%, desprendiéndose un humo de color blanco. Se deja unos 5 minutos en agitación y a continuación se basifica hasta pH aproximadamente 8, haciendo uso para ello de hidróxido sódico 3N y bicarbonato sódico 5%. A continuación, se extrae la fase acuosa con diclorometano (3 x 50 mL). El diclorometano se lava con una disolución saturada de cloruro sódico a pH aproximadamente 8 (75 mL),

se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida para dar lugar a 2.1 g de crudo que se digieren con acetato de etilo. Después de filtrar el producto se obtiene la diamida **4f** (1.4 g) como un sólido de color amarillo. **Rdto.:** 61%. **PF:** 289-290 °C.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 11.39 (br s, 2H), 11.16 (br s, 2H), 9.07 (s, 2H), 8.18-8.14 (m, 4H), 7.88 (t,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.50-7.45 (m, 4H), 7.18 (d,  $J = 7.4$  Hz, 2H), 7.08-7.05 (m, 2H), 2.55 (s, 6H) ppm. **IR** (KBr)v: 3325, 3055, 1675, 1541, 1440, 1030, 1200, 1150, 790, 750  $\text{cm}^{-1}$ . **MS** ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (intensidad relativa): 554 [ $\text{M}^+$ ] (100), 537 (23). **HRMS** ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{36}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{N}_4$  [ $\text{M}^+$ ]: 554.195406; experimental: 554.197261.

### 1.2.10. Síntesis de *N,N,N',N'*-tetrafenil-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno-3,3'-dicarboxamida

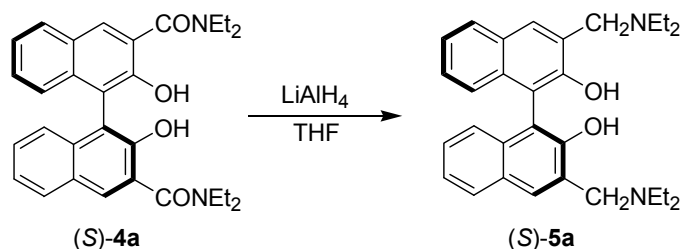
**4g**



En un balón de tres bocas de 250 mL seco y purgado con argón, equipado con un agitador magnético y un refrigerante de reflujo, se suspenden 1.5 g (4.01 mmol) del diácido **3** en 100 mL de una mezcla diclorometano/tetrahidrofurano anhidros (1:1). A continuación, se añaden 1.8 mL (24.07 mmol) de cloruro de tionilo, dejando la mezcla en agitación y a reflujo bajo atmósfera de argón durante 4 horas. Durante este tiempo todo el producto se solubiliza, dando lugar a una disolución de color amarillo anaranjado. Se deja enfriar y se evapora el crudo de reacción a presión reducida. Se añade diclorometano anhidro (2 x 15 mL) y se vuelve a evaporar, de nuevo, con el fin de eliminar el cloruro de tionilo en exceso. El sólido obtenido se disuelve en 75 mL de diclorometano anhidro y se le adiciona lentamente a 0 °C una disolución de 4.1 g (24.06 mmol) de difenilamina en 10 mL de diclorometano anhidro. La disolución se deja en agitación a reflujo y bajo atmósfera de argón durante unas 15 horas. Pasado este tiempo se deja enfriar, se lava el diclorometano con bicarbonato sódico 5%, se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida. El sólido obtenido se purifica por cromatografía en columna (100 g de sílica gel). En primer lugar, se eluye la difenilamina en exceso utilizando diclorometano como eluyente. A continuación se cambia la polaridad del eluyente usando una mezcla diclorometano/acetato de etilo (9:1), obteniendo, de esta forma, la diamida **4f** (1.9 g) como un sólido de color amarillo. Una pequeña cantidad de la misma se recrystaliza en una mezcla *n*-hexano/diclorometano (1:1) para su posterior caracterización. **Rdto.:** 71%. **PF:** 321-322 °C.  $^1\text{H NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 9.13 (s, 2H), 8.04 (s, 2H), 7.85 (d,  $J = 8.0$  Hz, 2H), 7.45-7.19 (m, 24H), 6.24 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (DMSO- $d_6$ ) $\delta$ : 172.5, 153.9, 147.1, 137.9, 132.9, 132.6, 132.2, 131.8, 131.7, 131.3, 130.8, 130.6, 127.8, 127.1,

119.2 ppm. **IR** (KBr)v: 3060, 1640, 1590, 1500, 1490, 1450, 1350, 1295, 1285, 755, 670  $\text{cm}^{-1}$ . **MS** ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (intensidad relativa): 676 [ $\text{M}]^+$  (45), 508 (44), 339 (100). **HRMS** ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{46}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_2$  [ $\text{M}]^+$ : 676.236208; experimental: 676.237313. **Análisis elemental** calculado para  $\text{C}_{46}\text{H}_{32}\text{O}_4\text{N}_2$ : C, 81.64; H, 4.77; N, 4.14; experimental: C, 82.01; H, 4.66; N, 4.15.

### 1.2.11. Síntesis de (*S*)-3,3'-bis[(dietilamino)metil]-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno (*S*)-5a



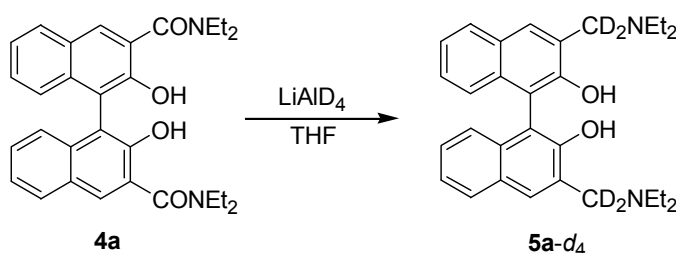
En un balón de tres bocas de 1000 mL seco, purgado con argón y equipado con un agitador magnético, se disuelven 11.3 g (23.3 mmol) de la diamida (*S*)-4a en 400 mL de tetrahidrofurano anhidro. A esta disolución de color amarillo se le añaden, a 0 °C y haciendo uso de una cánula, 98 mL (98 mmol) de hidruro de aluminio y litio 1M en tetrahidrofurano (disolución comercial). Durante la adición la disolución toma un color naranja y una vez finalizada la misma se deja la mezcla en agitación y temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 15-16 horas. Pasado este tiempo se adicionan, a 0 °C, 50 mL de acetato de etilo, dejando la mezcla en agitación durante unos 15 minutos. A continuación se añaden, a 0 °C y muy lentamente, 100 mL de hidróxido sódico 3N, produciéndose un precipitado de color naranja. El líquido se filtra y el sólido se lava con 100 mL de tetrahidrofurano. Las fases orgánicas se evaporan a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en 400 mL de cloroformo, se lava con bicarbonato sódico 5% (400 mL), disolución saturada de cloruro sódico (300 mL), se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida. Se obtiene un sólido amarillo de aspecto espumoso, que se cromatografía en columna (200 g de alúmina básica grado de actividad IV) utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano/acetato de etilo (7:3) e introduciendo la muestra disuelta en la mínima cantidad de cloroformo. De esta manera se obtiene la diamina (*S*)-5a<sup>8</sup> (5.7 g) como un sólido amarillo pálido. Se recrystaliza una pequeña cantidad en *n*-hexano/acetato de etilo (7:3) para su posterior caracterización. **Rdto.**: 54%. **PF**: 139-140 °C.  $[\alpha]_{\text{D}}^{25}$  -140.8° (*c* 0.5,  $\text{CHCl}_3$ ). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 11.9(br s, 2H), 7.77 (d,  $J = 7.9$  Hz, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.28-7.18 (m, 6H), 4.19 (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H), 3.93 (d,  $J = 13.7$  Hz, 2H), 2.80-2.60 (m, 8H), 1.10 (t,  $J = 7.2$  Hz, 12H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 154.7, 134.3, 128.8, 128.2, 128.1, 126.3, 125.6, 125.4, 123.3, 117.1, 58.2, 46.9, 11.7 ppm. **IR** (KBr)v: 2973, 2825, 2680, 1625, 1430, 1250, 880, 750  $\text{cm}^{-1}$ . **MS** ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (intensidad relativa): 456 [ $\text{M}]^+$  (79), 427 (66), 385 (86), 354 (100), 312 (84). **HRMS** ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  calculado para

<sup>8</sup> Kitajima, H.; Ito, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 1705.



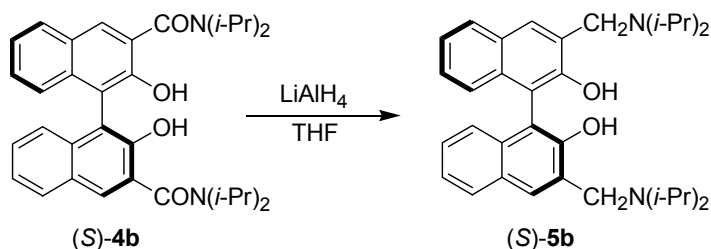
$C_{30}H_{36}O_2N_2$   $[M]^+$ : 456.277679; experimental: 456.277010. **Análisis elemental** calculado para  $C_{30}H_{36}O_2N_2$ : C, 78.91; H, 7.95; N, 6.13; experimental: C, 79.09; H, 7.92; N, 5.81. La pureza enantiomérica de (*S*)-**5a** (> 96% *ee*) se determina por análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiralpak AD* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol (90:10), flujo 1mL/min y detección UV a  $\lambda = 254$  nm. El enantiómero mayoritario presenta un  $t_r = 5.7$  min. mientras que el minoritario presenta un  $t_r = 6.6$  min. La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se asigna basándose en datos bibliográficos.<sup>8</sup>

### 1.2.12. Síntesis de 3,3'-bis[(dietilamino)dideuterometil]-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno **5a-d<sub>4</sub>**



Obtenido, al igual que en el apartado 1.2.11, por reducción de la diamida precursora **4a** con deuteruro de aluminio y litio ( $LiAlD_4$ ). Sólido amarillo pálido. **Rdto.**: 60 %. **PF**: 139-140 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ : 11.9 (br s, 2H), 7.77 (d,  $J = 6.9$  Hz, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.27-7.18 (m, 6H), 2.77-2.61 (m, 8H), 1.09 (t,  $J = 7.2$  Hz, 12H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ : 154.7, 134.3, 128.8, 128.2, 128.1, 126.3, 125.6, 125.4, 123.3, 117.1, 46.9, 11.7 ppm. **MS (EI<sup>+</sup>)**  $m/z$  (intensidad relativa): 460  $[M]^+$  (74), 431 (50), 389 (100), 358 (70), 316 (83). **HRMS (EI<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculado para  $C_{30}H_{32}D_4N_2O_2$   $[M]^+$ : 460.302786; experimental: 460.302841.

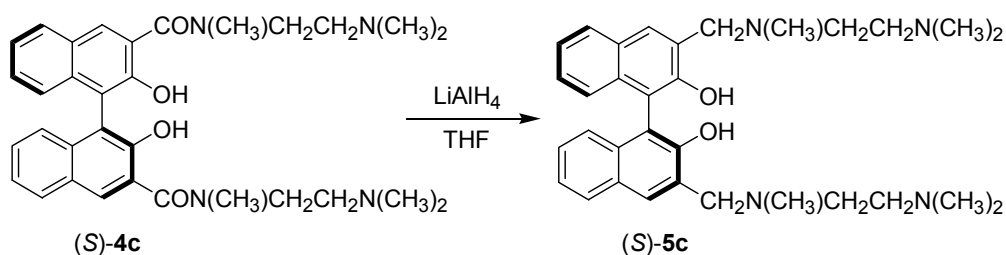
### 1.2.13. Síntesis de (*S*)-3,3'-bis[(diisopropilamino)metil]-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno (*S*)-**5b**



En un balón de tres bocas de 250 mL seco, purgado con argón y equipado con un agitador magnético, se disuelve 1 g (1.76 mmol) de la diamida (*S*)-**4b** en 50 mL de tetrahidrofurano anhidro. A

esta disolución de color amarillo se le añaden, a 0 °C y haciendo uso de una cánula, 7.5 mL (7.5 mmol) de hidruro de aluminio y litio 1M en tetrahidrofurano (disolución comercial). Durante la adición la disolución toma un color naranja y una vez finalizada la misma se deja la mezcla en agitación y temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 15-16 horas. Pasado este tiempo se adicionan, a 0 °C, 5 mL de acetato de etilo, dejando la mezcla en agitación durante unos 15 minutos. A continuación se añaden, a 0 °C y muy lentamente, 10 mL de hidróxido sódico 3N, produciéndose un precipitado de color naranja. El líquido se filtra y el sólido se lava con 10 mL de tetrahidrofurano. Las fases orgánicas se evaporan a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en 40 mL de cloroformo, se lava con bicarbonato sódico 5% (40 mL), disolución saturada de cloruro sódico (30 mL), se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida. Se obtiene un sólido amarillo de aspecto espumoso, que se cromatografía en columna (20 g de alúmina básica grado de actividad IV) utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano/acetato de etilo (7:3) e introduciendo la muestra disuelta en la mínima cantidad de cloroformo. De esta manera se obtiene la diamina (*S*)-**5b**<sup>8</sup> (563 mg) como un sólido amarillo pálido. Se recrystaliza una pequeña cantidad en una mezcla *n*-hexano/acetato de etilo (7:3) para su posterior caracterización. **Rdto.**: 59%. **PF**: 206-207 °C.  $[\alpha]_{589}^{25}$  -161.1° (*c* 0.72, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 11.9 (br s, 2H), 7.77 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.27-7.17 (m, 6H), 4.22 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 4.09 (d, *J* = 14.4 Hz, 2H), 3.27-3.23 (m, 4H), 1.17 (d, *J* = 3.3 Hz, 12H), 1.15 (d, *J* = 3.3 Hz, 12H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 154.7, 133.7, 128.4, 127.6, 125.8, 125.1, 122.7, 116.5, 49.5, 48.0, 20.3, 19.4 ppm. **IR** (KBr)v: 2961, 2831, 1627, 1426, 1250, 745 cm<sup>-1</sup>. **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* (intensidad relativa): 535 [M+Na]<sup>+</sup> (100), 513 (12), 466 (10), 434 (47), 412 (20). **HRMS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* calculado para C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup>: 535.3300; experimental: 535.3316.

#### 1.2.14. Síntesis de (*S*)-3,3'-bis{[(2-(dimetilamino)etil)(metil)amino]metil}-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno (*S*)-**5c**



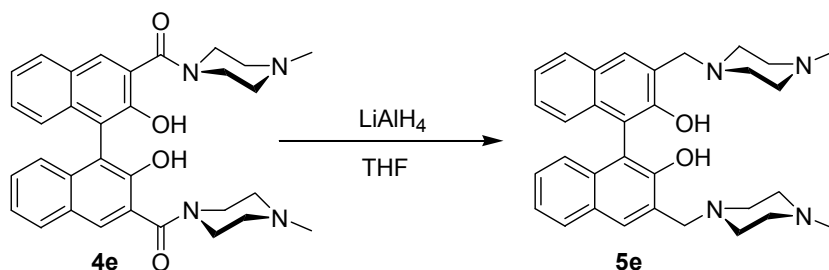
En un balón de tres bocas de 250 mL seco, purgado con argón y equipado con un agitador magnético, se disuelve 1 g (1.84 mmol) de la diamida (*S*)-**4c** en 50 mL de tetrahidrofurano anhidro. A esta disolución de color marrón se le añaden, a 0 °C y haciendo uso de una cánula, 8 mL (7.75 mmol) de hidruro de aluminio y litio 1M en tetrahidrofurano (disolución comercial). Durante la adición la disolución toma un color naranja y aparece una ligera turbidez. Una vez finalizada la misma se deja la



tionilo en exceso. El sólido obtenido se disuelve en 50 mL de diclorometano anhidro y se le adiciona, lentamente a 0 °C, 2.16 mL (16.03 mmol) de *cis*-2,6-dimetilpiperidina. La disolución se deja en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante unas 48 horas. Pasado este tiempo se evapora el diclorometano a presión reducida, obteniéndose de esta forma un residuo aceitoso de color oscuro, prácticamente negro. A este aceite se le añaden 50 mL de ácido clorhídrico 5%, desprendiéndose un humo de color blanco. Seguidamente se añaden 50 mL de diclorometano y se deja la mezcla en agitación durante unos 15 minutos. Se separan las fases y se extrae la fase acuosa con 50 mL de diclorometano. Las fases orgánicas se reúnen y se lavan con bicarbonato sódico 5% (2 x 75 mL), disolución saturada de cloruro sódico (75 mL), se secan con sulfato sódico anhidro y se evaporan a presión reducida. Se obtienen 1.2 g de crudo que se purifican por cromatografía en columna (25 g de sílica gel) utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano/acetato de etilo (2:8) e introduciendo la muestra disuelta en la mínima cantidad de diclorometano. De esta forma se obtienen 802 mg (1.42 mmol) de la diamida (*S*)-**4d** como un sólido de color amarillo pálido (**Rdto.**: 53.2%) que se redisuelve en 40 mL de tetrahidrofurano anhidro en un balón de tres bocas de 100 mL seco, purgado con argón y equipado con un agitador magnético. A esta disolución de color amarillo se le añaden, a 0 °C y haciendo uso de una cánula, 6 mL (6 mmol) de hidruro de aluminio y litio 1M en tetrahidrofurano (disolución comercial). Durante la adición la disolución toma un color naranja y, una vez finalizada la misma, se deja la mezcla en agitación y temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante unas 24 horas. Pasado este tiempo se adicionan, a 0 °C, 5 mL de acetato de etilo, dejando la mezcla en agitación durante unos 15 minutos. A continuación se añaden, a 0 °C y muy lentamente, 10 mL de hidróxido sódico 3N, produciéndose un precipitado de color naranja. El líquido se filtra y el sólido se lava con 10 mL de tetrahidrofurano. Las fases orgánicas se evaporan a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en 40 mL de cloroformo, se lava con bicarbonato sódico 5% (40 mL), disolución saturada de cloruro sódico (40 mL), se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida. Se obtiene un sólido marrón claro de aspecto espumoso, que se cromatografía en columna (30 g de alúmina básica grado de actividad IV) utilizando como eluyente una *n*-hexano/acetato de etilo (7:3) e introduciendo la muestra disuelta en la mínima cantidad de cloroformo. De esta manera se obtiene la diamina (*S*)-**5d** (427 mg) como un sólido amarillo pálido. Una pequeña cantidad de la misma se recrystaliza en una mezcla *n*-hexano/acetato de etilo (7:3) para su posterior caracterización. **Rdto.**: 56%. **PF**: 144-145 °C.  $[\alpha]_{589}^{25}$  -114.5° (*c* 0.2, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>)δ: 12.93 (s, 2H), 7.71 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.22-7.11 (m, 6H), 4.43 (d, *J* = 16.5 Hz, 2H), 4.11 (d, *J* = 16.5 Hz, 2H), 2.61 (s, 4H), 1.68-1.34 (m, 12H), 1.23-1.17 (m, 12H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>)δ: 155.7, 133.9, 128.8, 128.1, 127.5, 125.9, 125.5, 123.1, 117.5, 60.3, 59.2, 33.7, 23.8, 21.5 ppm. **IR** (KBr)v: 3450, 2975, 2925, 2800, 1623, 1505, 1450, 1430, 1315, 1250, 1095, 940, 876, 745 cm<sup>-1</sup>. **MS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* (intensidad relativa): 536 [M]<sup>+</sup> (15), 425 (100), 312 (37). **HRMS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* calculado para C<sub>36</sub>H<sub>44</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 536.340279; experimental: 536.338571.

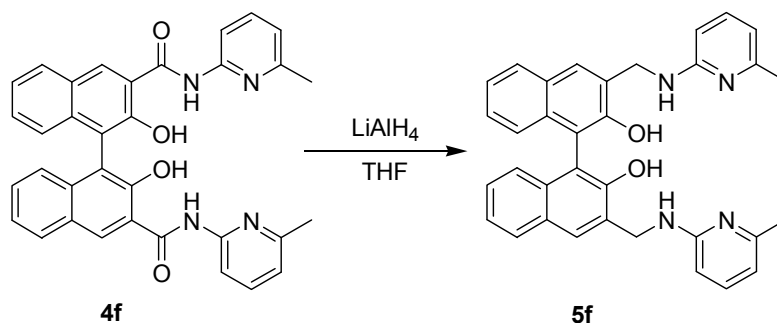
**Análisis elemental** calculado para  $C_{36}H_{44}O_2N_2$ : C, 80.56; H, 8.26; N, 5.22; experimental: C, 80.24; H, 8.37; N, 4.83.

### 1.2.16. Síntesis de 3,3'-bis[(4-metilpiperacino)metil]-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno **5e**



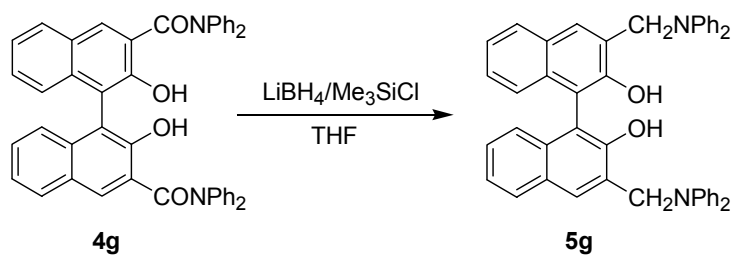
En un balón de tres bocas de 250 mL seco, purgado con argón y equipado con un agitador magnético, se suspende 1 g (1.86 mmol) de la diamida **4e** en 50 mL de tetrahidrofurano anhidro. A esta suspensión de aspecto lechoso se le añaden, a 0 °C y haciendo uso de una cánula, 7.5 mL (7.5 mmol) de hidruro de aluminio y litio 1M en tetrahidrofurano (disolución comercial). Se deja la mezcla en agitación y a reflujo bajo atmósfera de argón durante 24 horas. Pasado este tiempo la suspensión ha desaparecido y se adicionan, a 0 °C, 20 mL de agua, apareciendo un precipitado de color blanco. Se deja la mezcla en agitación durante unos 15 minutos. A continuación, el líquido se filtra y el sólido se lava con tetrahidrofurano (3 x 10 mL). Las fases orgánicas de color rojizo se juntan y se evapora a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en 40 mL de diclorometano, se lava con bicarbonato sódico 5% (3 x 40 mL), disolución saturada de cloruro sódico (3 x 30 mL), se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida. De esta manera se obtiene la tetraamina **5e** (522 mg) como un sólido de color blanco. Se recristaliza una pequeña cantidad en acetato de etilo para su posterior caracterización. **Rdto.:** 55%. **PF:** 193-194 °C.  **$^1H$  NMR** (300 MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ : 11.2 (br s, 2H), 7.77 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.65 (s, 2H), 7.27-7.14 (m, 6H), 4.12 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H), 3.89 (d,  $J = 13.5$  Hz, 2H), 2.69 (br s, 8H), 2.47 (br s, 8H), 2.25 (s, 6H) ppm.  **$^{13}C$  NMR** (75.5 MHz,  $CDCl_3$ ) $\delta$ : 153.6, 134.0, 128.4, 128.1, 127.8, 126.1, 124.9, 123.9, 123.0, 116.7, 62.0, 54.8, 52.6, 45.9 ppm. **IR** (KBr) $\nu$ : 3444, 2936, 2840, 2786, 1625, 1509, 1456, 1427, 1257, 1156, 758  $cm^{-1}$ . **MS (ESI $^+$ )**  $m/z$  (intensidad relativa): 511  $[M+H]^+$  (62), 443 (100). **HRMS (ESI $^+$ )**  $m/z$  calculado para  $C_{32}H_{39}O_2N_4$   $[M+H]^+$ : 511.3073, experimental: 511.3067.

### 1.2.17. Síntesis de 3,3'-bis{[(6-metil-2-piridil)amino]metil}-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno **5f**



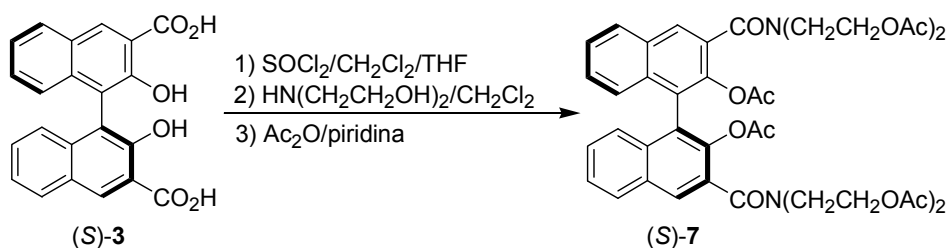
En un balón de tres bocas de 250 mL seco, purgado con argón y equipado con un agitador magnético, se disuelven 1.5 g (2.71 mmol) de la diamida **4f** en 75 mL de tetrahidrofurano anhidro. A esta disolución de color amarillo se le añaden, a 0 °C y haciendo uso de una cánula, 13.1 mL (13.1 mmol) de hidruro de aluminio y litio 1M en tetrahidrofurano (disolución comercial). Durante la adición la disolución toma un color rojo vino. Una vez finalizada la misma se deja la mezcla en agitación y a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 15-16 horas. Pasado este tiempo la disolución es de color naranja. Se adicionan, a 0 °C, 5 mL de acetato de etilo, dejando la mezcla en agitación durante unos 15 minutos. A continuación se añaden, a 0 °C y muy lentamente, 15 mL de hidróxido sódico 3N, produciéndose un precipitado de color naranja. El líquido se filtra y el sólido se lava con 100 mL de tetrahidrofurano. Las fases orgánicas se evaporan a presión reducida. El residuo obtenido se disuelve en 40 mL de diclorometano, se lava con bicarbonato sódico 5% (100 mL), disolución saturada de cloruro sódico (100 mL), se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida. Se obtienen 1.4 g de un sólido de color verde pálido que se cromatografía en columna (40 g de alúmina básica grado de actividad IV) utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano/acetato de etilo (4:6). De esta manera se obtiene la diamina **4f** (845 mg) como un sólido amarillo. **Rdto.:** 59%. **PF:** 148-149 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 10.71 (br s, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.76 (d,  $J$  = 10.0 Hz, 2H), 7.26-7.18 (m, 4H), 7.13-7.09 (m, 4H), 6.30 (d,  $J$  = 7.2 Hz, 2H), 6.19 (d,  $J$  = 8.3 Hz, 2H), 5.25 (t,  $J$  = 6.3 Hz, 2H), 4.60 (d,  $J$  = 6.3 Hz, 4H), 2.06 (s, 6H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 157.8, 156.6, 125.8, 138.8, 134.8, 130.4, 129.7, 129.4, 128.4, 126.6, 125.8, 123.6, 118.6, 112.8, 106.5, 43.3, 23.8 ppm. **IR** (KBr)v: 3416, 3360, 3060, 2930, 2575, 1590, 1505, 1340, 1255, 1110, 780 cm<sup>-1</sup>. **MS (EI<sup>+</sup>)**  $m/z$  (intensidad relativa): 526 [M]<sup>+</sup> (100), 508 (5), 418 (23), 400 (37). **HRMS (EI<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculado para C<sub>34</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub>N<sub>4</sub> [M]<sup>+</sup>: 526.236877; experimental: 526.237850.

#### 1.2.18. Síntesis de 3,3'-bis[(difenilamino)metil]-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno **5g**



En un balón de tres bocas de 250 mL seco, purgado con argón y equipado con un agitador magnético, se disuelven 386 mg (17.75 mmol) de borohidruro de litio en 10 mL de tetrahidrofurano anhidro. A continuación, se añaden, a 0 °C y muy lentamente, 9.3 mL (71 mmol) de clorotrimetilsilano, formándose un precipitado de color blanco. Después se adiciona, gota a gota, a 0 °C y mediante un embudo de adición, una disolución de 1.5 g (2.23 mmol) de la diamida **4g** en 60 mL de tetrahidrofurano anhidro. Al finalizar la adición se tiene una suspensión de color amarillo. La mezcla se deja en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 24 horas. Pasado este tiempo el color amarillo ha desaparecido y se añaden, a 0 °C y, con precaución, 15 mL de metanol. La mezcla se evapora a presión reducida, obteniéndose un sólido de color amarillo que se reparte entre 30 mL de bicarbonato sódico 5% y 30 mL de diclorometano. Después de 5 minutos en agitación el diclorometano se decanta, se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida para dar lugar a un sólido de color amarillo, que se cromatografía en columna (45 g de sílica gel) utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano/diclorometano (6:4). De esta forma se obtiene de la diamina **5g** (873 mg) como un sólido de color blanco. **Rdto.**: 60%. **PF**: 178-179 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (CDCl<sub>3</sub>)δ: 7.96 (s, 2H), 7.79 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.32-7.19 (m, 20H), 7.07 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.00 (d, *J* = 7.1 Hz, 4H), 5.92 (s, 2H), 5.22 (s, 4H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (CDCl<sub>3</sub>)δ: 151.9, 148.8, 133.3, 130.1, 129.9, 129.3, 129.0, 127.6, 127.3, 124.8, 124.7, 122.8, 121.9, 112.5, 53.9 ppm. **IR** (KBr)v: 3505, 3090, 3045, 1590, 1495, 1360, 1225, 1145, 745, 695 cm<sup>-1</sup>. **MS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* (intensidad relativa): 648 [M]<sup>+</sup> (46), 479 (43), 311 (42), 169 (100). **HRMS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* calculado para C<sub>46</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub> [M]<sup>+</sup>: 648.277679; experimental: 648.279355. **Análisis elemental** calculado para C<sub>46</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub>N<sub>2</sub>: C, 85.16; H, 5.59; N, 4.32; experimental: C, 84.91; H, 5.60; N, 4.08.

### 1.2.19. Síntesis de (S)-N,N,N',N'-tetra[2-(acetoxi)etil]-2,2'-diacetoxi-1,1'-binaftaleno-3,3'-dicarboxamida (S)-7



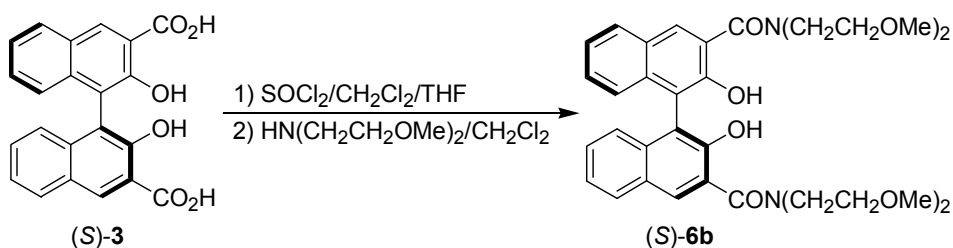
En un balón de tres bocas de 500 mL seco, purgado con argón, equipado con un agitador magnético y un refrigerante de reflujo, se suspenden 5 g (13.38 mmol) del diácido (*S*)-**3** en 250 mL de diclorometano anhidro y 25 mL de tetrahidrofurano anhidro. Se añaden 5.9 mL (80.22 mmol) de cloruro de tionilo y se deja la mezcla en agitación y a reflujo bajo atmósfera de argón durante 4 horas. Tras este tiempo el producto se solubiliza, dando lugar a una disolución de color amarillo anaranjado. Se deja enfriar y se evapora el crudo de reacción a presión reducida. Se obtiene un sólido amarillo que se redisuelve en diclorometano anhidro (2 x 50 mL) y se vuelve a evaporar de nuevo, con el fin de eliminar el cloruro de tionilo en exceso. El sólido obtenido se disuelve en 200 mL de diclorometano anhidro y se le adicionan 9 g (85.6 mmol) de dietanolamina apareciendo un precipitado de aspecto lechoso. Se deja en agitación, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 6 horas. Transcurrido este tiempo se forma un precipitado gelatinoso de color oscuro, mientras que la solución se aclara. A continuación, se decanta una parte de la solución de reacción con el objetivo de aislar una pequeña cantidad de la diamida (*S*)-**6a** para proceder a su caracterización. **PF**: 170-175 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (CD<sub>3</sub>CN)δ: 8.10 (s, 2H), 7.99 (d, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.36 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 3.70 (m, 22H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (CD<sub>3</sub>CN)δ: 171.6, 151.1, 135.3, 129.5, 129.3, 128.4, 127.6, 125.1, 124.9, 116.2, 60.4 ppm. **MS (FAB<sup>+</sup>)** *m/z* (intensidad relativa): 549 [M]<sup>+</sup> (40), 444 (68), 339 (100). **HRMS (FAB<sup>+</sup>)** *m/z* calculado para C<sub>30</sub>H<sub>33</sub>N<sub>2</sub>O<sub>8</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 549.223691; experimental: 549.227059.

Como el aislamiento de la diamida (*S*)-**6a** es muy costoso no se lleva a cabo, sino que se recurre a la acetilación total de los grupos hidroxilos y al posterior aislamiento del producto de acetilación (*S*)-**7**. Por tanto, el precipitado gelatinoso aislado anteriormente por decantación de la solución de diclorometano se disuelve en 45 ml de piridina anhidra y se añaden, lentamente y a 0 °C, 50 mL de anhídrido acético. La disolución resultante se deja en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 6 horas. A continuación, se añaden lentamente y a 0 °C, 50 mL de agua dejando en agitación 10 minutos tras los cuales aparece un precipitado lechoso. Se añaden 200 mL de diclorometano y se lava con ácido clorhídrico 5% (10 x 50 mL), desechando las fases acuosas. La fase orgánica se lava con disolución saturada de cloruro sódico (3 x 50 mL), se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida obteniendo 17.6 g de crudo de reacción. Este crudo se lava, directamente, con agua (5 x 50 mL) con agitación vigorosa o ultrasonidos, decantando las aguas de lavado con el fin de eliminar el exceso de dietanolamina triacetilada. El crudo toma un color blanco durante los lavados. Finalmente, se disuelve en diclorometano y se seca con sulfato sódico anhidro. El crudo obtenido se purifica por cromatografía en columna (250 g de sílica gel) utilizando como eluyente acetato de etilo, introduciendo la muestra disuelta en la mínima cantidad de diclorometano. De esta manera, se obtienen 9.1 g del producto acetilado (*S*)-**7** como un sólido blanco. Una pequeña cantidad del producto se recristaliza en una mezcla *n*-hexano/acetato de etilo (8:2) para su posterior caracterización. **Rdto.**: 85%. **PF**: 144-150 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>)δ: 8.03 (s, 2H), 7.97 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 7.54 (t, *J* = 7.7 Hz, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.17 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.29 (m, 4H), 4.19 (m, 4H), 3.74 (m, 8H),

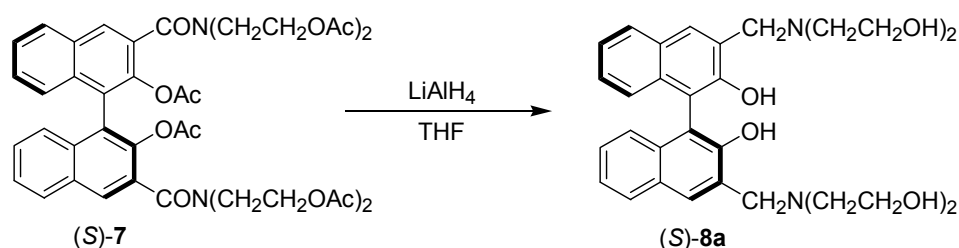


2.06 (s, 6H), 2.04 (s, 6H), 1.77 (s, 6H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) $\delta$ : 171.0, 170.7, 168.8, 168.7, 143.5, 133.5, 131.2, 129.5, 128.9, 128.7, 128.0, 127.0, 126.6, 125.2, 62.2, 62.0, 48.8, 44.8, 21.0, 20.2 ppm. **MS** ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (intensidad relativa): 716 (85), 339 (100), 312 (72), 283 (44), 254 (50), 87 (73). **HRMS** ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{14}$  [ $\text{M}$ ] $^+$ : 800.279255; experimental: 800.278288. **Análisis elemental** calculado para  $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_2\text{O}_{14}$ : C, 62.99; H, 5.54; N, 3.50; experimental: C, 63,10; H, 5.71; N, 3.52.

### 1.2.20. Síntesis de (*S*)-*N,N,N',N'*-tetra(2-metoxietil)-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno-3,3'-dicarboxamida (*S*)-6b

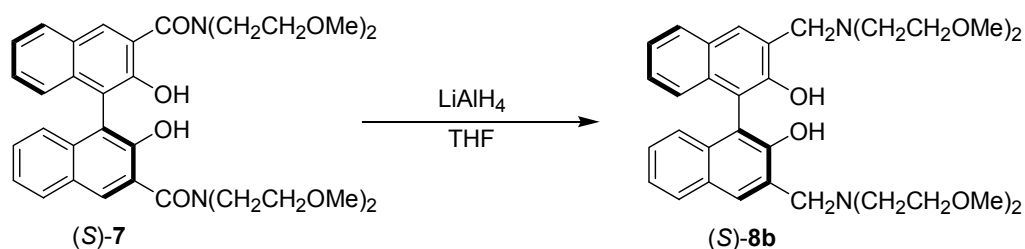


En un balón de tres bocas de 250 mL seco, purgado con argón, equipado con un agitador magnético y un refrigerante de reflujo, se suspenden 2 g (10.68 mmol) del diácido (*S*)-3 en 100 mL de diclorometano anhidro y 10 mL de tetrahidrofurano anhidro. Se añaden 2.5 mL (34.4 mmol) de cloruro de tionilo y se deja la mezcla en agitación y a reflujo bajo atmósfera de argón durante 4 horas. Tras este tiempo el producto se solubiliza, dando lugar a una disolución de color amarillo anaranjado. Se deja enfriar y se evapora el crudo de reacción a presión reducida. Se obtiene un sólido amarillo que se redissuelve en diclorometano anhidro (2 x 50 mL) y se vuelve a evaporar, de nuevo, con el fin de eliminar el cloruro de tionilo en exceso. El sólido obtenido se disuelve en 200 mL de diclorometano anhidro y se le adicionan 4.7 mL (31.8 mmol) de bis(2-metoxietil)amina. Tras 6 horas en agitación a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón, se añaden 50 mL de ácido clorhídrico 5% y se deja en agitación 10 minutos. Se dejan separar las fases y la fase orgánica se lava con ácido clorhídrico 5% (3 x 50 mL), bicarbonato sódico 5% (3 x 50 mL) y disolución saturada de cloruro sódico (3 x 50 mL). Se seca la fase orgánica con sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida obteniendo 3.3 g de un sólido marrón claro. Se purifica por cromatografía en columna (70 g de sílica gel) utilizando como eluyente una mezcla acetato de etilo/acetronitrilo (7:3). De esta manera, se obtienen 2.8 g de la diamida (*S*)-6b como un sólido de color amarillo pálido. **Rdto.**: 87%. **PF**: 55-60 °C.  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) $\delta$ : 8.13 (s, 2H), 7.88 (d,  $J = 7.8$  Hz, 2H), 7.355 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.29 (t,  $J = 7.2$  Hz, 2H), 7.11 (d,  $J = 8.3$  Hz, 2H), 3.78 (m, 8H), 3.61 (m, 8H), 3.34 (s, 12H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) $\delta$ : 171.2, 150.8, 134.8, 129.4, 129.1, 128.1, 128.0, 124.8, 124.28, 123.9, 116.4, 70.5, 59.0 ppm. **MS** ( $\text{CI}^+$ )  $m/z$  (intensidad relativa): 605 [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$  (100), 573 (18), 472 (7). **HRMS** ( $\text{CI}^+$ )  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{34}\text{H}_{41}\text{N}_2\text{O}_8$  [ $\text{M}+\text{H}$ ] $^+$ : 605.286292; experimental: 605.286001.

1.2.21. Síntesis de (*S*)-3,3'-bis[(dietanolamino)metil]-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno (*S*)-8a

En un balón de tres bocas de 500 mL, seco, purgado con argón, equipado con un agitador magnético y un refrigerante de reflujo, se disuelven 9 g (11.24 mmol) de la diamida acetilada (*S*)-7 en 300 mL tetrahidrofurano anhidro. A esta disolución se le añade, lentamente y a 0 °C, 121.5 mL (121.5 mmol) de hidruro de aluminio y litio 1M en tetrahidrofurano (disolución comercial). Se deja a reflujo, con agitación y bajo atmósfera de argón durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, se adicionan, lentamente y a 0 °C, 120 mL de agua. La disolución toma un color rojizo junto con la aparición de un precipitado blanco dejando la mezcla en agitación durante unos 15 minutos. Se deja reposar y se decanta la fase líquida, evaporando el disolvente a presión reducida hasta obtener un sólido pastoso de color rojo. El precipitado de la decantación se lava con diclorometano (5 x 50 mL), recogiendo las fases orgánicas por decantación. Se juntan con el sólido rojizo anterior. Se añaden 100 mL de bicarbonato sódico 5% y se deja en agitación 5 minutos. Se separan las fases y la fase orgánica se lava, de nuevo, con bicarbonato sódico 5% (5 x 50 mL). Después se lava con 50 mL de disolución saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida para obtener 6.1 g de un crudo de color amarillo. Para proceder a la purificación de este sólido, se disuelve en 20 mL de diclorometano y, con agitación, se añaden 80 mL de *n*-hexano apareciendo un precipitado blanco. Se filtra y se repite el proceso de precipitación dos veces más. Finalmente, el precipitado recogido se lava con éter (3 x 25 mL) y se seca a vacío obteniendo 4.4 g del aminoalcohol (*S*)-8a como un sólido de color amarillo pálido. Una pequeña cantidad del mismo se recrystaliza en metanol para su posterior caracterización dando lugar a un sólido de color blanco. **Rdto.**: 68%. **PF**: 120-140 °C.  $[\alpha]_{589}^{25}$  -123.3° (*c* 1.18, piridina). **<sup>1</sup>H NMR** (CD<sub>3</sub>CN)δ: 7.88 (d, *J* = 8.2 Hz, 2H), 7.78 (s, 2H), 7.33 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.13 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.17 (dd, *J* = 13.8, 6.1 Hz, 4H), 3.67 (m, 8H), 2.82 (m, 8H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (CD<sub>3</sub>CN)δ: 154.9, 134.7, 129.2, 128.6, 128.6, 127.1, 126.7, 125.4, 123.7, 60.2, 60.0, 57.1 ppm. **MS (CI<sup>+</sup>)** *m/z* (intensidad relativa): 521 [M]<sup>+</sup> (3), 106 (100), 88 (50). **HRMS (CI<sup>+</sup>)** *m/z* calculado para C<sub>30</sub>H<sub>37</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M+H]<sup>+</sup>: 521.265162; experimental: 521.265101.

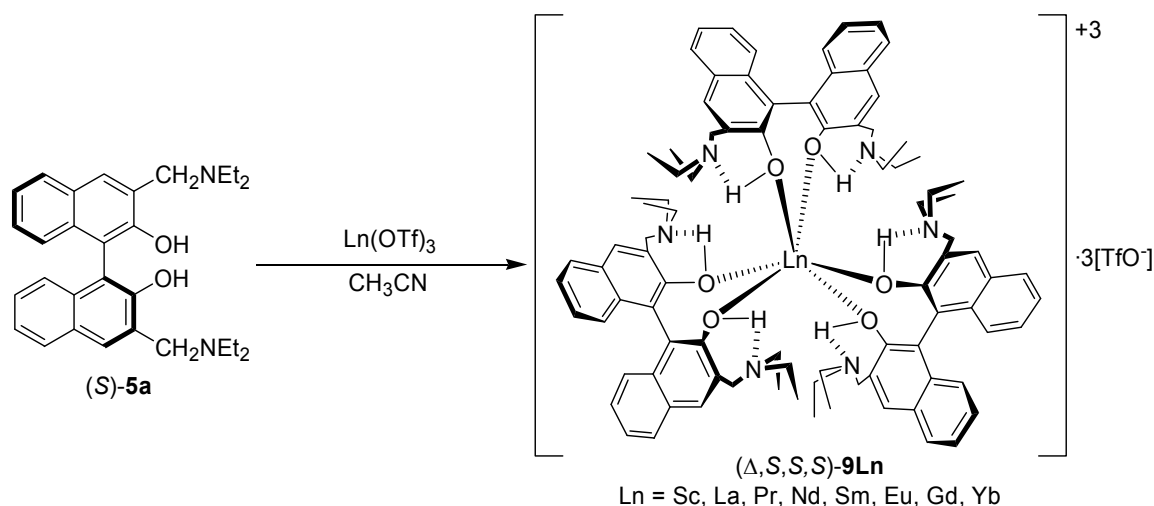
1.2.22. Síntesis de (*S*)-3,3'-bis{[bis-(2-metoxietil)amino]metil}-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno (*S*)-8b



En un balón de tres bocas de 500 mL, seco y purgado con argón, equipado con un agitador magnético y un refrigerante de reflujo, se disuelven 2.8 g (4.63 mmol) de la diamida (S)-7 en 200 mL tetrahidrofurano anhidro. A esta disolución se le añade, lentamente y a 0 °C, 20.2 mL (20.2 mmol) de hidruro de aluminio y litio 1M en tetrahidrofurano (disolución comercial). Se deja a reflujo, con agitación y bajo atmósfera de argón durante 12 horas. Transcurrido este tiempo, se adicionan, lentamente y a 0 °C, 120 mL de agua. La disolución toma un color rojizo con la aparición de un precipitado blanco. Se deja la mezcla en agitación durante 15 minutos. Se deja reposar y se decanta la fase líquida, evaporando el disolvente a presión reducida para obtener un sólido pastoso de color rojo. El precipitado de la decantación se lava con diclorometano (5 x 50 mL), recogiendo la fase orgánica por decantación. Las fases orgánicas recogidas se juntan con el sólido rojizo anterior. Se añaden 100 mL de bicarbonato sódico 5% y se deja en agitación 5 minutos. Se dejan separar las fases y la fase orgánica se lava, de nuevo, con bicarbonato sódico 5% (5 x 50 mL). Posteriormente, se lava con 50 mL de disolución saturada de cloruro sódico, se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida para obtener 2.5 g de crudo de reacción. Se purifica por cromatografía en columna (60 g de alúmina neutra grado de actividad I) usando como eluyente una mezcla *n*-hexano/acetato de etilo (1:1). De esta manera, se obtiene 1.4 g de la diamina (S)-8b como un sólido blanco amarillento. Se recrystaliza una pequeña cantidad en una mezcla *n*-hexano/acetato de etilo (8:2) para su posterior caracterización. **Rdto.:** 49%. **PF:** 106-110 °C.  $[\alpha]_{589}^{25}$  -153.9° (*c* 1.07, piridina). **<sup>1</sup>H NMR** (CD<sub>3</sub>CN)δ: 10.98 (br s, 2H), 7.87 (d, *J* = 8.9 Hz, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.31 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.8 Hz, 2H), 7.10 (d, *J* = 8.3 Hz, 2H), 4.28 (d, *J* = 13.9 Hz, 2H), 4.05 (d, *J* = 13.8 Hz, 2H), 3.54 (m, 8H), 3.26 (s, 12H), 2.88 (m, 8H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (CD<sub>3</sub>CN)δ: 155.0, 134.7, 129.2, 128.6, 128.6, 126.9, 126.6, 125.3, 123.7, 117.6, 70.7, 59.2, 58.8, 54.0 ppm. **MS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* (intensidad relativa): 576 [M]<sup>+</sup> (11), 531 (50), 444 (78), 311 (100). **HRMS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* calculado para C<sub>34</sub>H<sub>44</sub>N<sub>2</sub>O<sub>6</sub> [M]<sup>+</sup>: 576.319938; experimental: 576.318784.

### 1.3. Procedimiento general para la síntesis de los complejos [(Δ,S,S,S)-binolam]<sub>3</sub>·Ln(OTf)<sub>3</sub> (Δ,S,S,S)-9Ln<sup>9</sup>

<sup>9</sup> Saá, J. M.; Tur, F.; González, J.; Vega, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 99.



En un balón de 5 mL seco, purgado con argón y equipado con un agitador magnético se suspende, bajo atmósfera de argón, el triflato de lantánido (III) anhidro<sup>10</sup> adecuado (0.085 mmol, 1 equiv.) y 116.4 mg (0.255 mmol, 3 equiv.) de la binaftolamina (*S*)-**5a** en 1.5 mL de acetonitrilo anhidro (CaH<sub>2</sub>) y recién destilado. La mezcla resultante se deja en agitación bajo atmósfera de argón durante 1 h. Al cabo de este tiempo, la suspensión desaparece dando lugar a una disolución de color amarillo anaranjado que se evapora a presión reducida para eliminar el acetonitrilo obteniendo el complejo ( $\Delta,S,S,S$ )-**9Ln** con rendimiento cuantitativo.

### 1.3.1. Síntesis del complejo [( $\Delta,S,S,S$ )-binolam]<sub>3</sub>·Sc(OTf)<sub>3</sub> ( $\Delta,S,S,S$ )-**9Sc**

El complejo ( $\Delta,S,S,S$ )-**9Sc** se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.3. Sólido de color naranja. **PF**: > 300 °C.  $[\alpha]_{589}^{25} +139.2^\circ$  (*c* 0.12, CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CD<sub>3</sub>CN)δ: 9.00 (br s, 6H), 7.91 (d, *J* = 8.1 Hz, 6H), 7.51 (s, 6H), 7.28-7.23 (m, 6H), 7.09-7.04 (m, 6H), 6.81 (d, *J* = 8.4 Hz, 6H), 2.81 (d, *J* = 13.2 Hz, 6H), 2.81-2.38 (m, 24H), 2.48 (d, *J* = 14.1 Hz, 6H), 1.03 (t, *J* = 7.1 Hz, 18H), 0.61 (t, *J* = 7.2 Hz, 18H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CD<sub>3</sub>CN)δ: 161.8, 136.6, 130.2, 129.1, 128.2, 126.9, 125.4, 122.9, 120.0, 55.4, 47.4, 46.0, 9.6, 8.0 ppm. **<sup>45</sup>Sc NMR** (73 MHz, CD<sub>3</sub>CN)δ: 103 ppm. **MS (FAB<sup>+</sup>)** *m/z* (intensidad relativa): 1861 [M+H]<sup>+</sup>, 1712 (13), 1256 (33), 799 (58), 457 (80), 384 (88), 311 (100). **HRMS (FAB<sup>+</sup>)** *m/z* calculado para C<sub>92</sub>H<sub>108</sub>F<sub>6</sub>N<sub>6</sub>O<sub>12</sub>S<sub>2</sub>Sc [M-TfOH+H]<sup>+</sup>: 1711.693001; experimental: 1711.691898.

### 1.3.2. Síntesis del complejo [( $\Delta,S,S,S$ )-binolam]<sub>3</sub>·La(OTf)<sub>3</sub> ( $\Delta,S,S,S$ )-**9La**

<sup>10</sup> Se han empleado los triflatos de escandio (III) y de lantánidos (III) suministrados por la firma *Sigma-Aldrich Química* de la máxima pureza asequible. Las respectivas purzas de los triflatos de lantánidos (III) son: Sc: 99.995%, La: 99.999%; Pr, Nd, Sm, Eu, Gd: 98%; Yb: 99.99%. Se han secado a vacío durante 96 h a 220 °C en un horno de secado *Büchi Glass Oven B-580* y almacenado en un desecador con pentóxido de fósforo y a vacío. Previamente a ser utilizados en la reacción de complejación se les somete a las condiciones de secado anteriores durante 2 h más.

El complejo ( $\Delta,S,S,S$ )-**9La** se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.3. Sólido de color naranja. **PF**: 258-259 °C.  $[\alpha]_{589}^{25} +25^\circ$  ( $c$  0.12,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) $\delta$ : 9.1 (br s, 6H), 8.04 (d,  $J = 8.1$  Hz, 6H), 7.80 (s, 6H), 7.29-7.24 (m, 6H), 7.10-7.04 (m, 6H), 6.65 (d,  $J = 8.4$  Hz, 6H), 2.95 (d,  $J = 13.5$  Hz, 6H), 2.90-2.67 (m, 24H), 2.42 (d,  $J = 13.2$  Hz, 6H), 0.84 (t,  $J = 7.2$  Hz, 18H), 0.24 (t,  $J = 7.2$  Hz, 18H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) $\delta$ : 158.3, 135.8, 130.3, 128.0, 127.0, 126.3, 124.8, 123.7, 122.0, 118.6, 55.9, 47.6, 45.7, 9.5, 5.4 ppm. **MS (FAB<sup>+</sup>)**  $m/z$  (intensidad relativa): 1806  $[\text{M-TfOH}+\text{H}]^+$ , 1350 (33), 457 (100), 384 (69), 311 (61). **HRMS (FAB<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{92}\text{H}_{108}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_{12}\text{S}_2\text{La}$   $[\text{M-TfOH}+\text{H}]^+$ : 1805.643442; experimental: 1805.648186.

### 1.3.3. Síntesis del complejo $[(\Delta,S,S,S)\text{-binolam}]_3\cdot\text{Pr}(\text{OTf})_3$ ( $\Delta,S,S,S$ )-**9Pr**

El complejo ( $\Delta,S,S,S$ )-**9Pr** se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.3. Sólido de color naranja. **PF**: 254-255 °C.  $[\alpha]_{589}^{25} +58.3^\circ$  ( $c$  0.12,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) $\delta$ : 11.45 (br s, 6H), 7.47 (d,  $J = 7.8$  Hz, 6H), 6.98-6.86 (m, 18H), 5.98 (d,  $J = 8.4$  Hz, 6H), 4.80-4.76 (br m, 6H), 4.45-4.43 (br m, 6H), 3.34-3.14 (m, 12H), 1.84 (br d,  $J = 12.6$  Hz, 6H), 1.39 (t,  $J = 3.6$  Hz, 18H), 0.95 (t,  $J = 3.6$  Hz, 18H), 0.5 (br d,  $J = 12.6$  Hz, 6H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) $\delta$ : 139.7, 133.8, 129.4, 129.1, 128.4, 127.9, 126.6, 126.0, 123.5, 117.5, 55.4, 50.3, 47.4, 11.1, 7.6 ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  (intensidad relativa): 1808  $[\text{M-TfOH}+\text{H}]^+$  (100), 1659 (10), 1351 (65). **HRMS (FAB<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{92}\text{H}_{108}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_{12}\text{S}_2\text{Pr}$   $[\text{M-TfOH}+\text{H}]^+$ : 1807.644744; experimental: 1807.627701.

### 1.3.4. Síntesis del complejo $[(\Delta,S,S,S)\text{-binolam}]_3\cdot\text{Nd}(\text{OTf})_3$ ( $\Delta,S,S,S$ )-**9Nd**

El complejo ( $\Delta,S,S,S$ )-**9Nd** se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.3. Sólido de color naranja. **PF**: 258-259 °C.  $[\alpha]_{589}^{25} +48.8^\circ$  ( $c$  0.25,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) $\delta$ : 8.80 (s, 6H), 8.44 (d,  $J = 7.8$  Hz, 6H), 7.71 (d,  $J = 8.1$  Hz, 6H), 7.55-7.43 (m, 12H), 3.49 (br s, 6 H), 3.17 (br s, 6H), 2.45 (br m, 6H), 2.22 (br m, 6H), 1.13 (br s, 6H), 0.59 (br s, 6H), 0.14 (br s, 18H), -0.26 (br s, 18H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) $\delta$ : 142.9, 136.2, 135.6, 131.9, 130.9, 129.1, 128.2, 127.8, 127.4, 124.5, 57.3, 47.5, 46.1, 9.8, 6.3 ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  (intensidad relativa) 1809  $[\text{M-TfOH}+\text{H}]^+$  (100), 1661 (3), 1354 (15). **HRMS (FAB<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{92}\text{H}_{108}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_{12}\text{S}_2\text{Nd}$   $[\text{M-TfOH}+\text{H}]^+$ : 1808.644818; experimental: 1808.632528.

### 1.3.5. Síntesis del complejo $[(\Delta,S,S,S)\text{-binolam}]_3\cdot\text{Sm}(\text{OTf})_3$ ( $\Delta,S,S,S$ )-**9Sm**

El complejo ( $\Delta,S,S,S$ )-**9Sm** se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.3. Sólido de color naranja. **PF**: 254-255 °C.  $[\alpha]_{589}^{25} +70^\circ$  ( $c$  0.12,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) $\delta$ :

8.24 (d,  $J = 8.1$  Hz, 6H), 8.12 (s, 6H), 7.55-7.43 (m, 6H), 7.28-7.20 (m, 12H), 3.49 (br d,  $J = 12.6$  Hz, 6H), 3.21 (br d,  $J = 12.9$  Hz, 6H), 0.45 (t,  $J = 7.4$  Hz, 18H), 0.01 (t,  $J = 7.4$  Hz, 18H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) $\delta$ : 167.1, 138.3, 132.1, 129.6, 128.5, 127.8, 126.6, 125.2, 123.2, 122.0, 57.3, 47.9, 46.6, 10.1, 6.5 ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  (intensidad relativa) 1819  $[\text{M-TfOH}+\text{H}]^+$  (100).

### 1.3.6. Síntesis del complejo $[(\Delta,S,S,S)\text{-binolam}]_3\cdot\text{Eu}(\text{OTf})_3$ ( $\Delta,S,S,S$ )-9Eu

El complejo ( $\Delta,S,S,S$ )-9Eu se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.3. Sólido de color naranja. **PF**: 256-257 °C.  $[\alpha]_{589}^{25} +96.7^\circ$  ( $c$  0.12,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) $\delta$ : 15.75 (br s, 6H), 7.24 (br d,  $J = 7.5$  Hz, 6H), 7.07 (br s, 6H), 6.61 (br s, 6H), 5.77 (br s, 6H), 5.69 (br d,  $J = 8.1$  Hz, 6H), 5.09 (br s, 6H), 4.82 (br s, 6H), 2.23 (br s,  $J = 8.1$  Hz, 6H), 1.80 (br s, 18H), 1.38-1.27 (br m, 6H), 0.82 (br s, 18H), -0.12 (br s, 6H) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) $\delta$ : 186.3, 139.6, 128.8, 127.8, 127.0, 125.5, 124.7, 122.4, 118.9, 107.3, 55.9, 49.7, 48.3, 11.5, 7.3 ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  (intensidad relativa) 1820  $[\text{M-TfOH}+\text{H}]^+$  (100), 1213 (32). **HRMS (FAB<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{92}\text{H}_{108}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_{12}\text{S}_2\text{Eu}$   $[\text{M-TfOH}+\text{H}]^+$ : 1819.658330; experimental: 1819.633972.

### 1.3.7. Síntesis del complejo $[(\Delta,S,S,S)\text{-binolam}]_3\cdot\text{Gd}(\text{OTf})_3$ ( $\Delta,S,S,S$ )-9Gd

El complejo ( $\Delta,S,S,S$ )-9Gd se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.3. Sólido de color naranja. **PF**: 260-261 °C.  $[\alpha]_{589}^{25} +125^\circ$  ( $c$  0.12,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ). **MS (FAB<sup>+</sup>)**  $m/z$  (intensidad relativa) 1825  $[\text{M-TfOH}+\text{H}]^+$  (14), 1370 (10), 914 (12), 457 (98), 311 (100), 253 (25). **HRMS (FAB<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculado para  $\text{C}_{92}\text{H}_{108}\text{F}_6\text{N}_6\text{O}_{12}\text{S}_2\text{Gd}$   $[\text{M-TfOH}+\text{H}]^+$ : 1824.661198; experimental: 1824.643657.

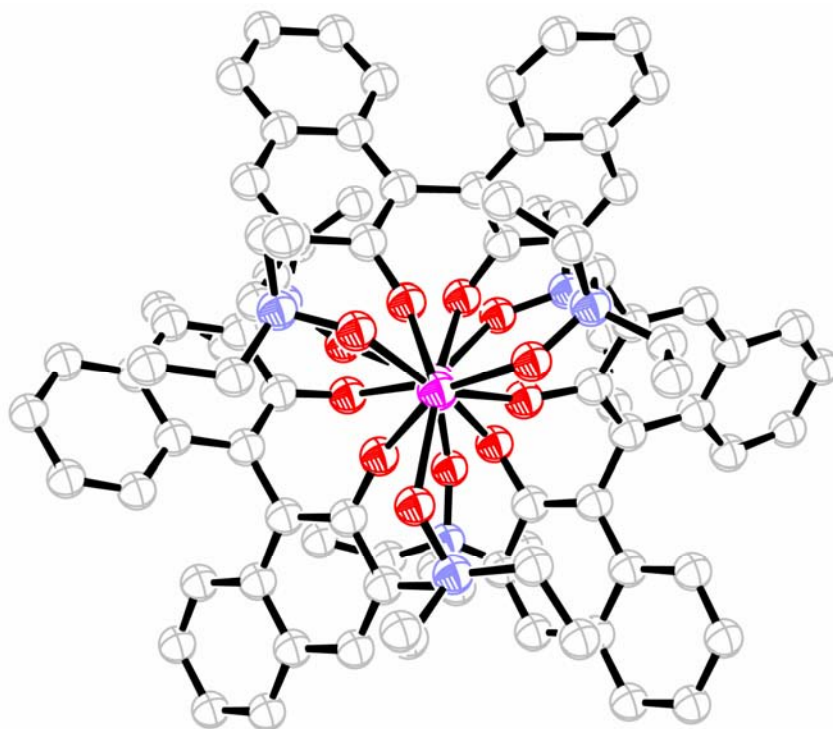
### 1.3.8. Síntesis del complejo $[(\Delta,S,S,S)\text{-binolam}]_3\cdot\text{Yb}(\text{OTf})_3$ ( $\Delta,S,S,S$ )-9Yb

El complejo ( $\Delta,S,S,S$ )-9Yb se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.3. Sólido de color naranja. **PF**: > 300 °C.  $[\alpha]_{589}^{25} +175.8^\circ$  ( $c$  0.12,  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ).  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) $\delta$ : 34.1 (br s), 12.55 (br s), 11.8 (br s), 7.38 (br s), 7.02 (br s), 5.82 (br s), 5.30 (br s), 3.36 (br s), 2.91 (br s), 1.36 (br s), -0.55 (br s), -6.30 (br s) ppm.  $^{13}\text{C NMR}$  (75.5 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ ) $\delta$ : 128.5, 124.4, 123.6, 123.3, 122.6, 122.0, 122.0, 121.7, 109.0, 56.1, 51.9, 51.1, 14.9, 10.8 ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  (intensidad relativa) 1841  $[\text{M-TfOH}+\text{H}]^+$  (100), 1690 (4), 1541 (5).

## 1.4. Estructura de difracción de rayos X del complejo 3:1 racémico preparado a partir de 3 equiv. del *N*-óxido de la binaftolamina 5a y 1 equiv. de triflato de escandio (III)

Una pequeña cantidad del complejo 3:1 racémico preparado a partir de 3 equiv. del *N*-óxido de la binaftolamina **5a** y 1 equiv. de triflato de escandio (III)<sup>2a</sup> se cristaliza en una mezcla acetonitrilo/agua (1:1) para dar unos cristales de color amarillo.

Los datos de rayos X fueron recogidos a la temperatura de 100 K con un difractorómetro *Bruker APEX-II CCD* usando la radiación  $K_{\alpha}$  de Mo ( $\lambda = 0.7107 \text{ \AA}$ ). La reducción de datos fue realizada con el paquete de software *Bruker XPREP* (Sheldrick, G., 1997-2007). La estructura fue resuelta por métodos directos *SIR-97* (Altomare, A. *et al.*, 1999) y refinada por mínimos cuadrados sobre  $F^2$  para todas las reflexiones utilizando el paquete de software *SHELX-97* (Sheldrick, G., 1997) con desplazamiento anisotrópico para todos los átomos diferentes de hidrógeno. Los átomos de hidrógeno se insertaron en las posiciones calculadas con parámetros de desplazamiento isotrópico proporcionales a los de sus átomos vecinos, excepto aquellos hidrógenos unidos a los grupos hidroxilos y a los grupos *N*-óxido que se situaron en posiciones calculadas mediante el correspondiente mapa de diferencia de Fourier y se refinaron como isotrópicos. Los factores atómicos de dispersión se tomaron de *International Tables for X-ray crystallography*; Wilson, A. J. C., Ed.; Kluwer Academic Publishers: Dordrecht, 1992. Los diagramas de la estructura molecular se prepararon con el programa *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, L., 1997).

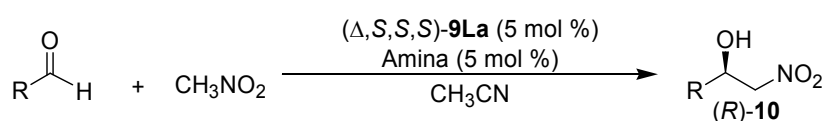


**Figura 1.** Estructura de difracción de rayos X del complejo 3:1 racémico preparado a partir del *N*-óxido de la binaftolamina **5a** y triflato de escandio (III). Sólo se representa el enantiómero ( $\Delta,S,S,S$ ). Los átomos de hidrógeno y los contraiones triflato se han omitido para una mayor claridad. Los elipsoides se han dibujado a un nivel de probabilidad del 50%.

Datos cristalográficos y refinamiento de estructura:

Identification code	cs03cw1n	
Empirical formula	C <sub>90</sub> H <sub>102</sub> N <sub>6</sub> O <sub>12</sub> Sc <sub>1.14</sub> ·3(CF <sub>3</sub> O <sub>3</sub> S)·5(C <sub>2</sub> H <sub>3</sub> N)·O·0.2(O)	
Formula weight	2182.75	
Temperature	100(2) K	
Wavelength	0.7107 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P21/n	
Unit cell dimensions	$a = 19.2159 (4) \text{ \AA}$	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 24.6738 (6) \text{ \AA}$	$\beta = 108.7500 (10)^\circ$
	$c = 23.9279 (6) \text{ \AA}$	$\gamma = 90^\circ$
Volume	10742.8 (4) Å <sup>3</sup>	
Z	4	
Density (calculated)	1.349 mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	0.23 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	4568	
Crystal size	0.49 x 0.19 x 0.13 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	2.4 to 26.1°	
Index ranges	-24 ≤ h ≤ 22, 0 ≤ k ≤ 30, 0 ≤ l ≤ 29	
Reflections collected	21980	
Independent reflections	16123 [R(int) = 0.054]	
Completeness to theta = 26.1°	99.8 %	
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents	
Max. and min. transmission	0.972 and 0.739	
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>	
Data / restraints / parameters	21980 / 0 / 1386	
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.013	
Final R indices [I > 2σ(I)]	R1 = 0.101, wR2 = 0.2233	
R indices (all data)	R1 = 0.0747, wR2 = 0.2073	
Largest diff. peak and hole	1.57 and -1.36 e Å <sup>-3</sup>	

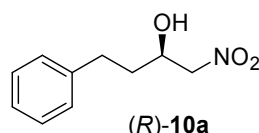
**1.5. Procedimiento general para la reacción nitroaldólica enantioselectiva de aldehídos catalizada por el complejo [(Δ,S,S,S)-binolam]<sub>3</sub>·La(OTf)<sub>3</sub> (Δ,S,S,S)-9La<sup>9</sup>**





En un tubo Schlenk de 10 mL seco y equipado con un agitador magnético, se disuelven, bajo atmósfera de argón, 52 mg (0.0265 mmol, 5 mol %) del complejo  $[(\Delta,S,S,S)\text{-binolam}]_3\cdot\text{La}(\text{OTf})_3$  ( $\Delta,S,S,S$ )-**9La** en 2 mL de acetonitrilo anhidro ( $\text{C}_6\text{H}_5\text{N}$ ) y recién destilado. La disolución resultante de color naranja se deja en agitación y se enfría hasta  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ . A continuación, se añade DBU (4  $\mu\text{L}$ , 0.0265 mmol, 5 mol %) o proton sponge® (95  $\mu\text{L}$ , disolución 280 mM en acetonitrilo anhidro, 0.0265 mmol, 5 mol %). Tras varios minutos en agitación, se adiciona el aldehído<sup>11</sup> adecuado (0.53 mmol, 1 equiv.) y nitrometano (5.3 mmol, 10 equiv.). La mezcla de reacción se deja en agitación y a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de argón durante 24-96 h. La reacción se detiene mediante la adición de ácido clorhídrico 5% (10 mL) y la mezcla resultante se extrae con diclorometano (10 mL). La fase orgánica se lava, de nuevo, con ácido clorhídrico 5% (2 x 10 mL), se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (sílica gel) para dar el correspondiente  $\beta$ -nitroalcohol (**R**)-**10**.

### 1.5.1. Síntesis de (**R**)-4-fenil-1-nitro-2-butanol (**R**)-**10a**

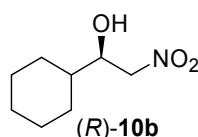


El compuesto (**R**)-**10a**<sup>12</sup> se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.5 y se purifica por cromatografía en columna (10 g de sílica gel) utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano/acetato de etilo (8:2) para dar lugar a un sólido de color blanco. **Rdto.**: 90% (con proton sponge® como aditivo), 91% (con DBU como aditivo). **PF**: 102-103  $^\circ\text{C}$ . **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) $\delta$ : 7.33-7.20 (m, 5H), 4.41-4.38 (m, 2H), 4.34-4.28 (m, 1H), 2.89-2.65 (m, 3H), 1.80 (m, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ ) $\delta$ : 141.3, 128.8, 128.7, 126.5, 81.1, 68.3, 35.6, 31.6 ppm. **MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*** (intensidad relativa): 195, 177, 135, 105, 90, 60. La pureza enantiomérica del producto (**R**)-**10a** (91% *ee* con proton sponge® como aditivo, 87% *ee* con DBU como aditivo) se determina por análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiralpak AD* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol (90:10), flujo de 1 mL/min y detección UV a  $\lambda = 254\text{ nm}$ . El enantiómero mayoritario presenta un  $t_r = 13.7\text{ min}$ , mientras que el minoritario presenta un  $t_r = 16.6\text{ min}$ . La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se asigna basándose en datos bibliográficos.<sup>12</sup>

### 1.5.2. Síntesis de (**R**)-1-ciclohexil-2-nitroetanol (**R**)-**10b**

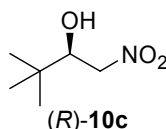
<sup>11</sup> Los aldehídos han sido suministrados por la firma *Sigma-Aldrich Química* y se han destilado previamente a su utilización en la reacción nitroaldólica, excepto 4-nitrobenzaldehído y 4-cianobenzaldehído que se han usado directamente.

<sup>12</sup> Trost, B. M.; Yeh, V. S. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 861.



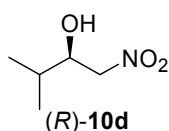
El compuesto **(R)-10b**<sup>12</sup> se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.5 y se purifica por cromatografía en columna (10 g de sílica gel) utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano/acetato de etilo (85:15) para dar lugar a un aceite amarillo pálido. **Rdto.**: 80% (con proton sponge® como aditivo), 63% (con DBU como aditivo). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 4.55-4.35 (m, 2H), 4.09-4.03 (m, 1H), 2.82 (br s, 1H), 1.82-1.62 (m, 5H), 1.50-1.39 (m, 1H), 1.28-1.01 (m, 5H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 79.5, 73.0, 41.6, 28.9, 28.0, 26.2, 26.0, 25.8 ppm. **MS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* (intensidad relativa): 127, 95, 75, 67, 45. La pureza enantiomérica del producto **(R)-10b** (99% *ee* con proton sponge® como aditivo, 80% *ee* con DBU con aditivo) se determina por análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiralcel OD* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol (97:3), flujo de 1 mL/min y detección UV a  $\lambda = 230$  nm. El enantiómero mayoritario presenta un  $t_r = 20.2$  min, mientras que el minoritario presenta un  $t_r = 21.2$  min. La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se asigna basándose en datos bibliográficos.<sup>12</sup>

### 1.5.3. Síntesis de (R)-3,3'-dimetil-1-nitro-2-butanol (R)-10c



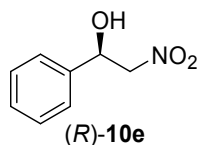
El compuesto **(R)-10c**<sup>12</sup> se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.5 y se purifica por cromatografía en columna (10 g de sílica gel) utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano/acetato de etilo (95:5) para dar lugar a un aceite incoloro. **Rdto.**: 91% (con proton sponge® o DBU como aditivo). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 4.48 (dd,  $J = 12.6, 2.2$  Hz), 4.32 (dd,  $J = 12.6, 10.2$  Hz, 1H), 3.97 (d,  $J = 9.9$  Hz, 1H), 2.94 (br s, 1H), 0.91 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 78.4, 76.3, 34.3, 25.5 ppm. **MS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* (intensidad relativa): 87, 71, 57. La pureza enantiomérica del producto **(R)-10c** (83% *ee* con proton sponge® como aditivo, 92% *ee* con DBU como aditivo) se determina por análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiralcel OD* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol (95:5), flujo de 1 mL/min y detección UV a  $\lambda = 230$  nm. El enantiómero mayoritario presenta un  $t_r = 10.9$  min, mientras que el minoritario presenta un  $t_r = 12.2$  min. La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se asigna basándose en datos bibliográficos.<sup>12</sup>

### 1.5.4. Síntesis de (R)-3-metil-1-nitro-2-butanol (R)-10d

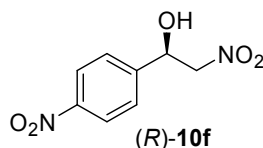


El compuesto **(R)-10d**<sup>12</sup> se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.5 y se purifica por cromatografía en columna (10 g de sílica gel) utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano/acetato de etilo (85:15) para dar lugar a un aceite incoloro. **Rdto.:** 95 % (con proton sponge® o DBU como aditivo). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 4.44-4.29 (m, 2H), 4.03-3.99 (m, 1H), 3.22 (br s, 1H), 1.74-1.65 (m, 1H), 0.91 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H), 0.88 (d, *J* = 4.5 Hz, 3H). **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 79.4, 73.4, 31.7, 18.2, 17.3 ppm. **MS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* (intensidad relativa): 92, 86, 73, 55. La pureza enantiomérica de **(R)-10d** (90% *ee* con proton sponge® o DBU como aditivo) se determina por análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiralcel OD* usando una mezcla *n*-hexano/2-propanol (95:5), flujo de 1 mL/min y detección UV a  $\lambda = 230$  nm. El enantiómero mayoritario presenta un  $t_r = 12.5$  min, mientras que el minoritario presenta un  $t_r = 13.5$  min. La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se asigna basándose en datos bibliográficos.<sup>12</sup>

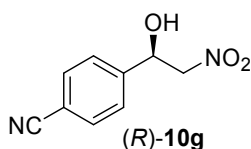
#### 1.5.5. Síntesis de **(R)-1-fenil-2-nitroetanol (R)-10e**



El compuesto **(R)-10e**<sup>12</sup> se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.5 y se purifica por cromatografía en columna (10 g de sílica gel) utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano/acetato de etilo (85:15) para dar lugar a un aceite de color amarillo pálido. **Rdto.:** 96% (con proton sponge® como aditivo), 88% (con DBU como aditivo). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 7.40-7.32 (m, 5H), 5.42 (dd, *J* = 6, 3.3 Hz, 1H), 4.62-4.45 (m, 2H), 3.37 (br s, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 138.3, 129.0, 128.9, 126.0, 81.3, 71.0 ppm. **MS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* (intensidad relativa): 167, 149, 134, 120, 105, 77, 51. La pureza enantiomérica del producto **(R)-10e** (80% *ee* con proton sponge® como aditivo, 65% *ee* con DBU como aditivo) se determina por análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiralcel OD* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol (90:10), flujo de 1 mL/min y detección UV a  $\lambda = 254$  nm. El enantiómero mayoritario presenta un  $t_r = 18.1$  min, mientras que el enantiómero minoritario presenta un  $t_r = 22.3$  min. La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se asigna basándose en datos bibliográficos.<sup>12</sup>

1.5.6. Síntesis de (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (*R*)-10f

El compuesto (*R*)-10f<sup>13</sup> se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.5 y se purifica por cromatografía en columna (10 g de sílica gel) utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano/acetato de etilo (90:10 a 80:20) para dar lugar a un sólido de color amarillo. **Rdto.**: 73% (con proton sponge® como aditivo), 98% (con DBU como aditivo). **PF**: 83-85 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 8.29-8.24 (m, 2H), 7.65-7.60 (m, 2H), 5.63-5.58 (m, 1H), 4.65-4.55 (m, 2H), 3.13 (d, *J* = 3 Hz, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 148.0, 145.1, 127.1, 124.3, 80.7, 70.1 ppm. **MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*** (intensidad relativa): 151, 135, 120, 105, 77, 51. La pureza enantiomérica del producto (*R*)-10f (28% *ee* con proton sponge® como aditivo, 31% *ee* con DBU como aditivo) se determina por análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiralcel OD* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol (90:10), flujo de 1 mL/min y detección UV a  $\lambda = 254$  nm. El enantiómero mayoritario presenta un  $t_r = 34.4$  min, mientras que el minoritario presenta un  $t_r = 42.5$  min. La configuración absoluta se asigna basándose en datos bibliográficos.<sup>13</sup>

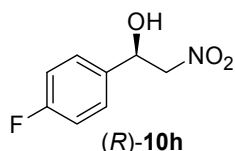
1.5.7. Síntesis de (*R*)-4-(1-hidroxi-2-nitroetil)benzonitrilo (*R*)-10g

El compuesto (*R*)-10g<sup>9</sup> se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.5 y se purifica por cromatografía en columna (10 g de sílica gel) utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano/acetato de etilo (70:30) para dar lugar a un sólido de color marrón pálido. **Rdto.**: 75% (con proton sponge® como aditivo), 79% (con DBU como aditivo). **PF**: 80-81 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 7.70 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 7.55 (d, *J* = 6.6 Hz, 2H), 5.56-5.52 (m, 1H) 4.62-4.51 (m, 2H), 3.35 (br s, 1H). **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 143.5, 132.9, 126.9, 118.3, 80.8, 70.3. **MS (EI<sup>+</sup>) *m/z*** (intensidad relativa): 130, 102, 76 50. La pureza enantiomérica del producto (*R*)-10g (76% *ee* con proton sponge® como aditivo, 64% *ee* con DBU como aditivo) se determina por análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiralcel OD* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol (90:10),

<sup>13</sup> Evans, D. A.; Seidel, D.; Rueping, M.; Lam, H. W.; Shaw, J. T.; Downey, C. W. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12692.

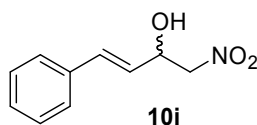
flujo de 1 mL/min y detección UV a  $\lambda = 254$  nm. El enantiómero mayoritario presenta un  $t_r = 4.0$  min, mientras que el minoritario presenta un  $t_r = 9.0$  min. La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se asigna por analogía con el resto de compuestos (*R*)-**10** basándose en el consistente orden de elución durante el análisis de HPLC usando una fase estacionaria quiral.

### 1.5.8. Síntesis de (*R*)-1-(4-fluorofenil)-2-nitroetanol (*R*)-**10h**



El compuesto (*R*)-**10h**<sup>13</sup> se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.5 y se purifica por cromatografía en columna (10 g de sílica gel) utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano/acetato de etilo (80:20) para dar lugar a un aceite incoloro. **Rdto.**: 65% (con proton sponge® como aditivo), 62% (con DBU como aditivo). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 7.36-7.31 (m, 2H), 7.07-7.02 (m, 2H), 5.41-5.37 (m, 1H), 4.58-4.42 (m, 2H), 3.45 (br s, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 164.5, 161.2, 134.1, 127.9, 116.1, 115.8, 81.1, 70.3 ppm. **MS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* (intensidad relativa): 185 [M]<sup>+</sup>, 138, 123, 109, 95, 91, 75, 50. La pureza enantiomérica del producto (*R*)-**10h** (58% *ee* con proton sponge® como aditivo, 75% *ee* con DBU como aditivo) se determina por análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiralcel OD* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol (90:10), flujo de 1 mL/min y detección UV a  $\lambda = 254$  nm. El enantiómero mayoritario presenta un  $t_r = 15.3$  min, mientras que el minoritario presenta un  $t_r = 17.8$  min. La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se asigna basándose en datos bibliográficos.<sup>13</sup>

### 1.5.9. Síntesis de 4-fenil-1-nitro-3-buten-2-ol **10i**

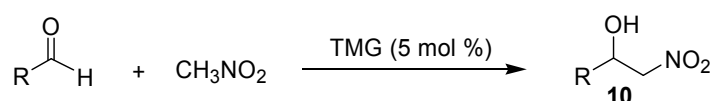


El compuesto **10i**<sup>14</sup> se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.5 y se purifica por cromatografía en columna (10 g de sílica gel) utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano/acetato de etilo (80:20) para dar lugar a un sólido de color amarillo. **Rdto.**: 98% (con proton sponge® como aditivo), 56% (con DBU como aditivo). **PF**: 60-61 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 7.45-7.29 (m, 5H), 6.77 (d, *J* = 15.9 Hz, 1H), 6.14 (dd, *J* = 17.2, 6.3 Hz, 1H), 5.06-5.02 (m, 1H), 4.51 (d,

<sup>14</sup> Kogami, Y.; Nakajima, T.; Ashizawa, T.; Kezuka, S.; Ikeno, T.; Yamada, T. *Chem. Lett.* **2004**, 33, 614.

$J = 6$  Hz, 2H) ppm.  $^{13}\text{C}$  NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 133.7, 128.8, 128.7, 128.6, 126.8, 125.2, 80.0, 69.7 ppm. MS ( $\text{EI}^+$ )  $m/z$  (intensidad relativa): 131, 103, 77, 51. La pureza enantiomérica del producto **10i** (72% *ee* con proton sponge® o con DBU como aditivo) se determina mediante análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiralcel OD* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol (90:10), flujo de 1 mL/min y detección UV a  $\lambda = 254$  nm. El enantiómero mayoritario presenta un  $t_r = 55.0$  min, mientras que el minoritario presenta un  $t_r = 46.9$  min. La configuración absoluta del enantiómero mayoritario no se ha determinado.

### 1.6. Procedimiento general para la síntesis de $\beta$ -nitroalcoholes **10** racémicos<sup>15</sup>



En un balón de 25 mL equipado con un agitador magnético, se disuelve el aldehído adecuado (0.01 mol, 1 equiv.) en 10 mL (0.182 mol, 10 equiv.) de nitrometano. La disolución resultante se enfría a 0 °C en un baño de agua-hielo. A continuación, se añaden lentamente, 127  $\mu\text{L}$  (0.001 mol, 0.1 equiv., 10 mol %) de 1,1,3,3-tetrametilguanidina (TMG). Tras la adición, la mezcla de reacción toma color amarillo pálido y se deja en agitación a 0 °C hasta que no se forma más  $\beta$ -nitroalcohol (seguimiento de la reacción realizado mediante cromatografía en capa fina). A continuación, la reacción se detiene añadiendo ácido clorhídrico 5% (10 mL), dejando en agitación varios minutos. La fase acuosa se lava con acetato de etilo (3 x 10 mL). La fase orgánica recogida se lava con disolución saturada de cloruro sódico (10 mL), se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (sílica gel) para dar el correspondiente  $\beta$ -nitroalcohol **10** racémico. **Rdto.**: 44-87%. Los datos espectroscópicos de los compuestos **10** racémicos son idénticos a los enantioméricamente puros (a excepción de la rotación óptica específica  $[\alpha]$ ).

### 1.7. Estudio de efectos no lineales (NLE) en la reacción nitroaldólica enantioselectiva de aldehídos catalizada por el complejo $(\text{binolam})_3\cdot\text{La}(\text{OTf})_3$ **9La**

En un tubo Schlenk de 10 mL seco y equipado con un agitador magnético, se disuelven, bajo atmósfera de argón, 100 mg (0.051 mmol, 5 mol %) del complejo  $(\text{binolam})_3\cdot\text{La}(\text{OTf})_3$  **9La** preparado a partir de la binaftolamina (*S*)-**5a** de diferente pureza enantiomérica (0, 24, 48, 72 y 96% *ee*)<sup>16</sup> en 2 mL

<sup>15</sup> Simoni, D.; Invidiata, F. P.; Manfredini, S.; Ferroni, R.; Lampronti, I.; Roberti, M.; Pollini, G. P. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 2749.

<sup>16</sup> El complejo  $(\text{binolam})_3\cdot\text{La}(\text{OTf})_3$  **9La** de distinta pureza enantiomérica se prepara siguiendo el mismo procedimiento descrito en el apartado 1.3.

de acetonitrilo anhidro (CaH<sub>2</sub>) y recién destilado. La disolución resultante de color naranja se deja en agitación y se enfría hasta -40 °C. A continuación, se añade DBU (8 µL, 0.051 mmol, 5 mol %). Tras dejar en agitación durante varios minutos, se adicionan 150 µL (1.02 mmol, 1 equiv.) de hidrocinaldehído y 563 µL (10.2 mmol, 10 equiv.) de nitrometano. La disolución resultante se deja en agitación y a -40 °C bajo atmósfera de argón durante 96 h. Transcurrido este tiempo, la reacción se detiene mediante la adición de ácido clorhídrico 5% (10 mL) y la mezcla resultante se extrae con diclorometano (10 mL). La fase orgánica se lava, de nuevo, con ácido clorhídrico 5% (2 x 10 mL), se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a presión reducida el disolvente. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (20 g de sílica gel) utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano/acetato de etilo (8:2) para dar el β-nitroalcohol (*R*)-**10a** como un sólido de color blanco. **Rdto.**: aprox. 91% en todas las tandas. La pureza enantiomérica del producto (*R*)-**10a** se determina por análisis de HPLC siguiendo las mismas condiciones descritas en el apartado 1.5.1.

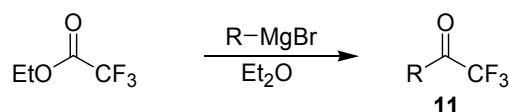
**Tabla 1. Pureza enantiomérica del producto (*R*)-**10a** preparado a partir del complejo (binolam)<sub>3</sub>·La(OTf)<sub>3</sub> **9La** parcialmente enriquecido.**

<i>ee</i> (%) <b>9La</b>	<i>ee</i> (%) ( <i>R</i> )- <b>10a</b>
0	1
24	14
48	40
72	55
96	87

### 1.8. Evaluación de la reacción retronitroaldólica sobre (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (*R*)-**10f** parcialmente enriquecido

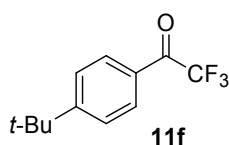
En un tubo Schlenk de 10 mL seco y equipado con un agitador magnético, se disuelven, bajo atmósfera de argón, 52 mg (0.0265 mmol, 5 mol %) del complejo [(Δ,*S,S,S*)-binolam]<sub>3</sub>·La(OTf)<sub>3</sub> (Δ,*S,S,S*)-**9La** en 2 mL de acetonitrilo anhidro (CaH<sub>2</sub>) y recién destilado. La disolución resultante de color naranja se deja en agitación y se enfría hasta -40 °C. A continuación, se añade DBU (4 µL, 0.0265 mmol, 5 mol %). Tras varios minutos en agitación, se adicionan 113 mg de (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (*R*)-**10f** (30.5% *ee*) (0.53 mmol, 1 equiv.) disuelto en la mínima cantidad de acetonitrilo anhidro. La mezcla se deja en agitación y a -40 °C bajo atmósfera de argón durante 24 h. Al cabo de este tiempo se adiciona ácido clorhídrico 5% (10 mL) y la mezcla resultante se extrae con diclorometano (10 mL). La fase orgánica se lava, de nuevo, con ácido clorhídrico 5% (2 x 10 mL), se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica por cromatografía en columna (10 g de sílica gel) utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano/acetato de etilo (90:10 a 80:20) para dar lugar a un sólido de color amarillo. **Rdto. recuperación**: 99%. La pureza enantiomérica del producto (*R*)-**10f** (30% *ee*) se determina por análisis de HPLC siguiendo las mismas condiciones descritas en el apartado 1.5.6.

### 1.9. Procedimiento general para la síntesis de $\alpha$ -trifluorometil cetonas **11f-g** y **11o-p**<sup>17</sup>



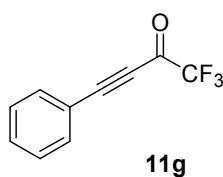
En un balón de 3 bocas de 250 mL seco, purgado con argón y equipado con un agitador magnético, se disuelven 4 mL de trifluoroacetato de etilo (33 mmol, 1.1 equiv.) en 50 mL de éter anhidro. La disolución se enfría a -78 °C en un baño de hielo seco/acetona. A continuación, se añaden, gota a gota, 30 mL (30 mmol, 1 equiv.) de una disolución comercial del reactivo Grignard apropiado 1M en éter anhidro (o tetrahidrofurano anhidro). Una vez finalizada la adición, se deja la mezcla en agitación y bajo atmósfera de argón hasta alcanzar temperatura ambiente. Posteriormente, se añaden 25 mL de disolución saturada de cloruro amónico seguido de 25 mL de ácido clorhídrico 5%. Se dejan separar las fases y la fase orgánica se lava con disolución saturada de cloruro sódico (50 mL), se seca con sulfato magnésico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida para obtener la correspondiente  $\alpha$ -trifluorometil cetona **11**.

#### 1.9.1. Síntesis de 1-(4-*tert*-butilfenil)-2,2,2-trifluoroetanona **11f**



El compuesto **11f** se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.9 y se purifica por cromatografía en columna (sílica gel) utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano/éter (9:1) para dar lugar a un sólido de color amarillo pálido (6.5 g). **Rdto.**: 94%. El compuesto **11f** se identificó positivamente por comparación de sus datos espectroscópicos con los publicados en la bibliografía.<sup>18</sup>

#### 1.9.2. Síntesis de 4-fenil-1,1,1-trifluoro-3-butin-2-ona **11g**



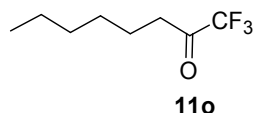
<sup>17</sup> Creary, X. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5026.

<sup>18</sup> (a) Simchen, G.; Schmidt, A. *Synthesis* **1996**, 1093. (b) Konno, T.; Takehana, T.; Mishima, M.; Ishihara, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3545.



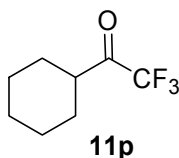
El compuesto **11f** se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.9 y se purifica por destilación a presión reducida recogiendo la fracción que destila a  $T = 95-100\text{ }^{\circ}\text{C}/10\text{ mbar}$  para dar lugar a un aceite de color amarillo (2.1 g). **Rdto.:** 35%. El compuesto **11g** se identificó positivamente por comparación de sus datos espectroscópicos con los publicados en la bibliografía.<sup>19</sup>

### 1.9.3. Síntesis de 1,1,1-trifluoro-2-octanona **11o**



El compuesto **11o** se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.9 y se purifica por destilación a presión reducida recogiendo la fracción que destila a  $T = 100\text{ }^{\circ}\text{C}/10\text{ mbar}$  para dar lugar a un aceite incoloro (3.3 g). **Rdto.:** 61%. El compuesto **11g** se identificó positivamente por comparación de sus datos espectroscópicos con los publicados en la bibliografía.<sup>17</sup>

### 1.9.4. Síntesis de 1-ciclohexil-2,2,2-trifluoroetanol **11p**



El compuesto **11p** se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.9 y se purifica por destilación a presión reducida recogiendo la fracción que destila a  $T = 95-100\text{ }^{\circ}\text{C}/10\text{ mbar}$  para dar lugar a un aceite incoloro (3.3 g). **Rdto.:** 61%. El compuesto **11p** se identificó positivamente por comparación de sus datos espectroscópicos con los publicados en la bibliografía.<sup>17</sup>

### 1.10. Procedimiento general para la síntesis de $\alpha$ -trifluorometil cetonas **11h** y **11n**<sup>20</sup>

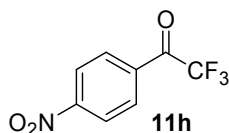


<sup>19</sup> Singh, R. P.; Cao, G.; Kirchmeier, R. L.; Shreeve, J. M. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 2873.

<sup>20</sup> Wiedemann, J.; Heiner, T.; Mloston, G.; Surya Prakash, G. K.; Olah, G. A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 820.

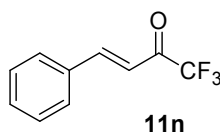
En un tubo Schlenk de 10 mL seco, purgado con argón y equipado con un agitador magnético, se disuelve el éster metílico apropiado (10 mmol, 1 equiv.) en 5 mL de diclorometano anhidro o pentano anhidro. A continuación, se añaden 1.55 mL (10.25 mmol, 1.25 equiv.) de (trifluorometil)trimetil silano. La mezcla resultante se enfría a -78 °C en un baño de hielo seco/acetona. Seguidamente, se adicionan 250 µL (2.5 mol %) de una disolución comercial de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en tetrahidrofurano anhidro.<sup>21</sup> La mezcla de reacción se deja que alcance, lentamente, temperatura ambiente manteniendo la agitación durante 18-24 h. Pasado este tiempo, se adiciona ácido clorhídrico 2M (10 mL) y se deja en agitación vigorosa durante 4 h. Se dejan separar las fases y la fase orgánica se lava con agua (3 x 10 mL), se seca con sulfato magnésico anhidro y se evapora a presión reducida hasta obtener la correspondiente  $\alpha$ -trifluorometil cetona **11h** y **11n**.

#### 1.10.1. Síntesis de 2,2,2-trifluoro-1-(4-nitrofenil)etanona **11h**



El compuesto **11h** se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.10 y se purifica por cromatografía en columna (sílica gel) utilizando como eluyente una mezcla cloroformo/metanol (20:1) para dar lugar a un sólido de color amarillo pálido (705 mg). **Rdto.:** 32%. El compuesto **11h** se identificó positivamente por comparación de sus datos espectroscópicos con los publicados en la bibliografía.<sup>13</sup>

#### 1.10.2. Síntesis de 4-fenil-1,1,1-trifluoro-3-buten-2-ona **11n**

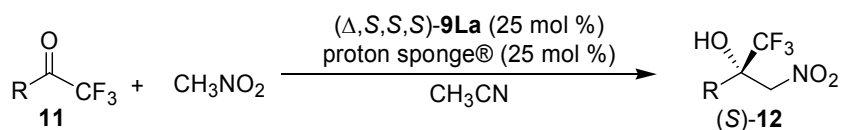


El compuesto **11n** se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.10 y se purifica por cromatografía en columna (sílica gel) utilizando como eluyente cloroformo para dar lugar a un aceite de color amarillo pálido (820 mg). **Rdto.:** 41%. El compuesto **11n** se identificó positivamente por comparación de sus datos espectroscópicos con los publicados en la bibliografía.<sup>22</sup>

<sup>21</sup> La disolución comercial de fluoruro de tetrabutilamonio 1M en tetrahidrofurano anhidro se seca durante 4 h sobre tamiz molecular 4Å activado (4 mL de disolución por 1 g de tamiz molecular) bajo atmósfera de argón.

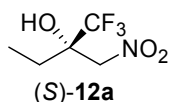
<sup>22</sup> Andrew, R. J.; Mellor, J. M. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 7261.

### 1.11. Procedimiento general para la reacción nitroaldólica enantioselectiva de $\alpha$ -trifluorometil cetonas catalizada por el complejo $[(\Delta,S,S,S)\text{-binolam}]_3\cdot\text{La}(\text{OTf})_3$ ( $\Delta,S,S,S$ )-**9La**<sup>23</sup>



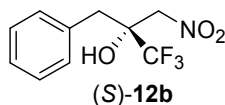
En un tubo Schlenk de 10 mL seco y equipado con un agitador magnético se disuelven bajo atmósfera de argón 260 mg (0.1325 mmol, 25 mol %) del complejo  $[(\Delta,S,S,S)\text{-binolam}]_3\cdot\text{La}(\text{OTf})_3$  ( $\Delta,S,S,S$ )-**9La** en 5 mL de acetonitrilo anhidro ( $\text{CaH}_2$ ) y recién destilado. La disolución resultante de color naranja se deja en agitación y se enfría hasta  $-40^\circ\text{C}$ . A continuación, se añade proton sponge<sup>®</sup> (475  $\mu\text{L}$ , disolución 280 mM en acetonitrilo anhidro, 0.1325 mmol, 25 mol %). Tras varios minutos en agitación, se adiciona la  $\alpha$ -trifluorometil cetona **11** adecuada (0.53 mmol, 1 equiv.) y 291  $\mu\text{L}$  (5.3 mmol, 10 equiv.) de nitrometano. La mezcla de reacción se deja en agitación y a  $-40^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de argón durante 96 h. La reacción se detiene mediante la adición de ácido trifluoroacético (0.265 mmol, 0.5 equiv.). Se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (6 g de sílica gel) utilizando como eluyente cloroformo para dar el correspondiente  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcohol terciario (*S*)-**12**.

#### 1.11.1. Síntesis de (*S*)-1,1,1-trifluoro-2-nitrometil-2-butanol (*S*)-**12a**



El compuesto (*S*)-**12a**<sup>23</sup> se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.11. Aceite amarillo pálido. **Rdto.**: 55%. <sup>1</sup>H NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 4.65 (d,  $J = 12.6$  Hz, 1H), 4.57 (d,  $J = 12.9$  Hz, 1H), 4.02 (s, 1H), 1.97-1.73 (m, 2H), 1.03 (t,  $J = 7.5$  Hz, 3H) ppm. <sup>13</sup>C NMR (75.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : 124.8 (q,  $^1J_{\text{C-F}} = 287.1$  Hz), 76.2, 75.1 (q,  $^2J_{\text{C-F}} = 28.5$  Hz), 26.0, 6.7 ppm. <sup>19</sup>F NMR (282 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) $\delta$ : -79.3 (s, 3F) ppm. **MS (EI<sup>+</sup>)**  $m/z$  (intensidad relativa): 158 [ $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5$ ]<sup>+</sup> (100), 123 (72), 103 (76), 75 (50). **HRMS (EI<sup>+</sup>)**  $m/z$  calculado para  $\text{C}_3\text{H}_3\text{F}_3\text{NO}_3$  [ $\text{M}-\text{C}_2\text{H}_5$ ]<sup>+</sup>: 158.0065; experimental: 158.0058. La pureza enantiómerica del producto (*S*)-**12a** (85% *ee*) se determina por análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiralpak AS-H* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol (95:5), flujo de 1 mL/min y detección UV a  $\lambda = 215$  nm. El enantiómero mayoritario presenta un  $t_r = 12.0$  min, mientras que el minoritario presenta un  $t_r = 11.1$  min. La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se asigna por analogía con el compuesto (*S*)-**12c**.

<sup>23</sup> Tur, F.; Saá, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5079.

1.11.2. Síntesis de (*S*)-3-fenil-1,1,1-trifluoro-2-nitrometil-2-propanol (*S*)-12b

El compuesto (*S*)-12b<sup>23</sup> se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.11. Aceite amarillo pálido. **Rdto.**: 93%. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 7.40-7.29 (m, 5H), 4.65 (d, *J* = 13.1 Hz, 1H), 4.65 (br s, 1H), 4.26 (dd, *J* = 13.1, 1 Hz), 3.31 (d, *J* = 14.3 Hz, 1H), 2.95 (d, *J* = 14.5 Hz, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 132.1, 131.0, 129.0, 128.2, 124.6 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 287.1 Hz), 75.9, 74.9 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 28.5 Hz), 38.4 ppm. **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: -80.4 (s, 3F) ppm. **MS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* (intensidad relativa): 249 [M]<sup>+</sup> (4), 188 (33), 91 (100). **HRMS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* calculado para C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 249.0613; experimental: 249.0618. La pureza enantiomérica del producto (*S*)-12b (92% *ee*) se determina por análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiracel OJ-H* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol (90:10), flujo de 1 mL/min y detección UV a λ = 215 nm. El enantiómero mayoritario presenta un *t*<sub>r</sub> = 10.4 min, mientras que el minoritario presenta un *t*<sub>r</sub> = 12.6 min. La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se asigna por analogía con el compuesto (*S*)-12c.

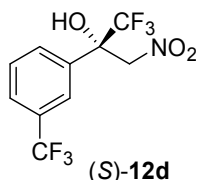
1.11.3. Síntesis de (*S*)-2-fenil-1,1,1-trifluoro-3-nitro-2-propanol (*S*)-12c

El compuesto (*S*)-12c<sup>23,24</sup> se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.11. Sólido amarillo pálido. **Rdto.**: 78%. **PF**: 47-49 °C. **[α]<sub>D</sub><sup>25</sup>** +41.8° (*c* 1.7, MeOH). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 7.64-7.61 (m, 2H), 7.46-7.43 (m, 3H), 5.12 (d, *J* = 13.8 Hz, 1H), 5.03 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: 133.2, 130.2, 129.1, 126.3, 123.6 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 286 Hz), 77.7, 76.4 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 30.2 Hz) ppm. **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>)δ: -79.0 (s, 3F) ppm. **IR (KBr)**v: 3499, 1379 cm<sup>-1</sup>. **MS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* (intensidad relativa): 235 [M]<sup>+</sup> (6), 189 (4), 166 (14), 141 (16), 105 (100), 77 (56). **HRMS (EI<sup>+</sup>)** *m/z* calculado para C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 235.0456; experimental 235.0454. La pureza enantiomérica del producto (*S*)-12c (96% *ee*) se determina por análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiracel OJ-H* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol (90:10), flujo de 1 mL/min y detección UV a λ = 215 nm. El enantiómero mayoritario presenta un *t*<sub>r</sub> = 33.8 min, mientras

<sup>24</sup> Misumi, Y.; Bulman, R. A.; Matsumoto, K. *Heterocycles* **2002**, 56, 599.

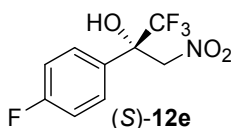
que el minoritario presenta un  $t_r = 37.9$  min. La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se ha asignado como (*S*) tras conversión en su derivado **13c** y posterior análisis por difracción de rayos X.

#### 1.11.4. Síntesis de (*S*)-1,1,1-trifluoro-2-(3-trifluorometilfenil)-3-nitro-2-propanol (*S*)-**12d**



El compuesto (*S*)-**12d**<sup>23</sup> se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.11. Aceite amarillo pálido. **Rdto.**: 55%. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 7.93 (s, 1H), 7.79-7.71 (m, 2H), 7.59 (t,  $J = 7.8$  Hz, 1H), 5.11 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 5.05 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.85 (s, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 134.3, 132.0 (q,  $^3J_{C-F} = 3$  Hz), 129.7, 129.6, 127.0 (q,  $^3J_{C-F} = 3.8$  Hz), 123.7 (q,  $^1J_{C-F} = 272.5$  Hz), 123.5 (d,  $^3J_{C-F} = 2.3$  Hz), 123.3 (q,  $^1J_{C-F} = 285.4$  Hz), 77.5, 75.5 (q,  $^2J_{C-F} = 28$  Hz) ppm. **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : -63.5 (s, 3F), -79.3 (s, 3F) ppm. **MS (EI<sup>+</sup>)**  $m/z$  (intensidad relativa): 303 [M]<sup>+</sup> (4), 223 (20), 173 (100), 145 (99). **HRMS (EI<sup>+</sup>)**:  $m/z$  calculado para C<sub>10</sub>H<sub>7</sub>F<sub>6</sub>NO<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 303.0330; experimental 303.0330. La pureza enantiomérica del producto (*S*)-**12d** (67% *ee*) se determina mediante análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiracel OJ-H* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol (90:10), flujo de 1 mL/min y detección UV a  $\lambda = 215$  nm. El enantiómero mayoritario presenta un  $t_r = 12.7$  min, mientras que el minoritario presenta un  $t_r = 15.1$  min. La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se asigna por analogía con el compuesto (*S*)-**12c**.

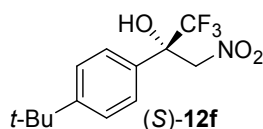
#### 1.11.5. Síntesis de (*S*)-1,1,1-trifluoro-2-(4-fluorofenil)-3-nitro-2-propanol (*S*)-**12e**



El compuesto (*S*)-**12e**<sup>23</sup> se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.11. Sólido amarillo pálido. **Rdto.**: 68%. **PF**: 41-43 °C.  $[\alpha]_{598}^{25} +15^\circ$  ( $c$  0.8, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 7.61-7.56 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 2H), 5.07 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 4.97 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.66 (s, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 163.8 (d,  $^1J_{C-F} = 250.3$  Hz), 128.9 (d,  $^3J_{C-F} = 3.8$  Hz), 128.5 (d,  $^3J_{C-F} = 8.8$  Hz), 116.2 (d,  $^2J_{C-F} = 22$  Hz), 77.6, 76.1 (q,  $^2J_{C-F} = 30.2$  Hz) ppm. **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : -79.3 (s, 3F), -111.3 (s, 1F) ppm. **IR (KBr)** $\nu$ : 3455, 1383 cm<sup>-1</sup>. **MS (EI<sup>+</sup>)**  $m/z$  (intensidad relativa): 253 [M]<sup>+</sup> (1.5), 123 (100), 95 (42). **HRMS (EI<sup>+</sup>)**:  $m/z$  calculado para C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>F<sub>4</sub>NO<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 253.0362; experimental 253.0362. La pureza enantiomérica del producto (*S*)-**12e** (97% *ee*) se determina

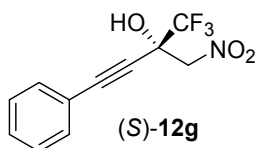
por análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiralcel OJ-H* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol (90:10), flujo de 1 mL/min y detección UV a  $\lambda = 215$  nm. El enantiómero mayoritario presenta un  $t_r = 23.0$  min, mientras que el minoritario presenta un  $t_r = 26.2$  min. La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se asigna por analogía con el compuesto (*S*)-**12c**.

#### 1.11.6. Síntesis de (*S*)-2-(4-*tert*-butilfenil)-1,1,1-trifluoro-3-nitro-2-propanol (*S*)-**12f**



El compuesto (*S*)-**12f**<sup>23</sup> se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.11. Aceite amarillo pálido. **Rdto.**: 50%. **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 7.50 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H), 7.45 (d,  $J = 6.6$  Hz, 2H), 5.09 (d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 5.00 (d,  $J = 13.5$  Hz, 1H), 4.59 (s, 1H), 1.32 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 153.3, 130.2 (d,  $^3J_{C-F} = 1.5$  Hz), 126.3, 126.0, 123.7 (q,  $^1J_{C-F} = 285.4$  Hz), 77.6 (q,  $^2J_{C-F} = 30.2$  Hz), 34.8, 31.3 ppm. **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : -79.4 (s, 3F) ppm. **MS (FAB<sup>+</sup>)**  $m/z$  (intensidad relativa): 291 [M]<sup>+</sup> (28), 276 (53), 266 (10), 161 (20), 154 (100). **HRMS (FAB<sup>+</sup>)**:  $m/z$  calculado para C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>3</sub> [M]<sup>+</sup>: 291.1082; experimental 291.1089. La pureza enantiomérica del producto (*S*)-**12f** (98% *ee*) se determina por análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiralpak AS-H* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol (99:1), flujo de 1 mL/min y detección UV a  $\lambda = 215$  nm. El enantiómero mayoritario presenta un  $t_r = 19.4$  min, mientras que el minoritario presenta un  $t_r = 22.9$  min. La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se asigna por analogía con el compuesto (*S*)-**12c**.

#### 1.11.7. Síntesis de (*S*)-4-fenil-1,1,1-trifluoro-2-nitrometil-3-butin-2-ol (*S*)-**12g**



El compuesto (*S*)-**12g**<sup>23</sup> se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.11. Aceite amarillo pálido. **Rdto.**: 82%.  $[\alpha]_{598}^{25} +33.8^\circ$  ( $c$  0.74, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 7.50-7.32 (m, 5H), 4.83 (s, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 132.4, 130.3, 128.7, 122.4 (q,  $^1J_{C-F} = 286.1$  Hz), 120.1, 90.0, 79.0, 78.2, 70.5 (q,  $^2J_{C-F} = 28$  Hz) ppm. **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : -80.4 (s, 3F) ppm. La pureza enantiomérica del producto (*S*)-**12g** (80% *ee*) se determina por análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiralcel OJ-H* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol (90:10), flujo de 1 mL/min y detección UV a  $\lambda = 215$  nm. El enantiómero mayoritario presenta un  $t_r =$

28.6 min, mientras que el minoritario presenta un  $t_r = 31.1$  min. La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se asigna por analogía con el compuesto (*S*)-**12g**.

### 1.12. Procedimiento general para el “test de autodesproporción de enantiómeros” (test ESD)

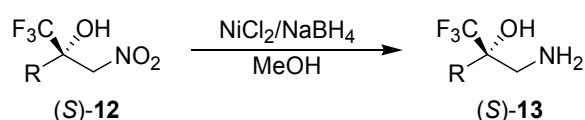
En un tubo Schlenk de 10 mL seco y equipado con un agitador magnético se disuelven, bajo atmósfera de argón, 416 mg (0.212 mmol, 10 mol %) del complejo  $[(\Delta,S,S,S)\text{-binolam}]_3\cdot\text{La}(\text{OTf})_3$  ( $\Delta,S,S,S$ )-**9La** en 3.5 mL de acetonitrilo anhidro ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}$ ) y recién destilado. A continuación, se añade proton sponge® (760  $\mu\text{L}$ , disolución 280 mM en acetonitrilo anhidro, 0.212 mmol, 10 mol %). Tras varios minutos en agitación, se adiciona 304  $\mu\text{L}$  (2.12 mmol, 1 equiv.) de 1,1,1-trifluoro-2-butanona **11a** y 1.16 mL (21.2 mmol, 10 equiv.) de nitrometano. La mezcla de reacción se deja en agitación y a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 48 h. La reacción se detiene mediante la adición de ácido trifluoroacético (0.424 mmol, 0.2 equiv.). Se evapora el disolvente a presión reducida y el residuo obtenido se somete al test ESD mediante cromatografía en columna bajo las siguientes condiciones: temperatura ambiente; diámetro de la columna  $d = 1$  cm, longitud de la columna = 20 cm; sílica gel Merck 60 (70-230 mesh) (6 g); cloroformo como eluyente; volumen recogido para cada fracción:  $V = 4$  mL. Se aíslan 388 mg del producto (*S*)-**12a** en forma de un aceite amarillo pálido. **Rdto.**: 98%. La pureza enantiomérica del producto (*S*)-**12a** en cada una de las fracciones recogidas (Tabla 2) se determina mediante análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiralpak AS-H* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol (95:5), flujo de 1 mL/min y detección UV a  $\lambda = 215$  nm.

**Tabla 2.** “Test de autodesproporción de enantiómeros” (test ESD) efectuado sobre (*S*)-1,1,1-trifluoro-2-nitrometil-2-butanol (*S*)-**12a** (52% *ee*) tras purificación por cromatografía en columna en sílica gel y usando cloroformo como eluyente.<sup>a</sup>

Fracción	<i>ee</i> (%) <sup>b</sup>	Masa (%)
1	- <sup>c</sup>	0
2	- <sup>c</sup>	0.75
3	47	56.1
4	52	76.2
5	52	86.0
6	53	92.1
7	56	95.8
8	52	97.6

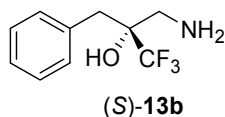
<sup>a</sup> Condiciones generales del experimento: véase apartado 1.12. <sup>b</sup> La pureza enantiomérica de toda la muestra (*S*)-**12a** es del 52% *ee* tras purificación por columna cromatográfica bajo las condiciones siguientes: sílica gel 60 (70-230 mesh) Merck (6 g);  $\text{CHCl}_3$  como eluyente. La pureza enantiomérica del producto **12a** se ha determinado mediante análisis de HPLC usando las condiciones especificadas en el apartado 1.12. <sup>c</sup> El exceso enantiomérico de esta fracción no se ha determinado.

### 1.13. Procedimiento general para la síntesis de $\beta$ -amino- $\alpha$ -trifluorometil alcoholes terciarios **13**<sup>23</sup>



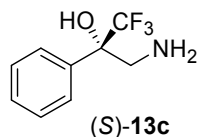
En un balón de 5 mL equipado con un agitador magnético se disuelve el  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcohol terciario **12** (0.244 mmol, 1equiv.) adecuado y 59.8 mg (0.244 mmol, 1 equiv.) de cloruro de níquel (II) hexahidratado en 5 mL de metanol. La disolución resultante de color verde se enfría a 0 °C en un baño de agua-hielo. A continuación, se adiciona, lentamente y en porciones, 112.5 mg (2.93 mmol, 12 equiv.) de borohidruro sódico. La suspensión resultante de color negro se deja en agitación y a 0 °C durante 2-3 h. Pasado este tiempo se adiciona disolución saturada de cloruro amónico (5 mL). La mezcla se filtra y se evapora el metanol a presión reducida. La fase acuosa remanente se extrae con cloroformo (3 x 5 mL), se seca con carbonato potásico anhidro y el disolvente se evapora a presión reducida. El crudo de reacción se purifica por cromatografía en columna (6 g de sílica gel) utilizando como eluyente una mezcla cloroformo/metanol (5:1) para dar lugar al correspondiente  $\beta$ -amino- $\alpha$ -trifluorometil alcohol terciario **13** en forma de un sólido de color blanco.

### 1.13.1. Síntesis de (*S*)-2-aminometil-3-fenil-1,1,1-trifluoro-2-propanol (*S*)-13b



El compuesto (*S*)-13b<sup>23</sup> se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.13. Sólido blanco. **Rdto.**: 78%. **PF**: 73-75 °C.  $[\alpha]_{598}^{25} +20^\circ$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 7.33-7.24 (m, 5H), 3.19 (d, *J* = 13.7 Hz, 1H), 3.04 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H), 2.71 (d, *J* = 14.1 Hz, 1H), 2.58 (d, *J* = 13.5 Hz, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 134.8, 131.2, 128.8 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 287.1 Hz), 128.3, 127.3, 72.6 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 25.8 Hz), 41.8, 38.3 ppm. **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : -80.6 (s, 3F) ppm. **IR** (KBr) $\nu$ : 3395, 3331 cm<sup>-1</sup>. **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* (intensidad relativa): 220 [M+H]<sup>+</sup> (100). **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: *m/z* calculado para C<sub>10</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 220.0949; experimental 220.0944. La pureza enantiomérica del producto (*S*)-13b (84% *ee*) se determina por análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiralcel OJ-H* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol (90:10), flujo de 1 mL/min y detección UV a  $\lambda = 215$  nm. El enantiómero mayoritario presenta un *t<sub>r</sub>* = 10.5 min, mientras que el minoritario presenta un *t<sub>r</sub>* = 13.2 min. La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se asigna por analogía con el compuesto (*S*)-13c.

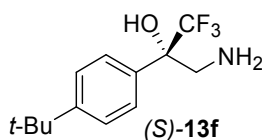
### 1.13.2. Síntesis de (*S*)-3-amino-2-fenil-1,1,1-trifluoro-2-propanol (*S*)-13c





El compuesto (*S*)-**13c**<sup>23,25</sup> se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.13. Sólido blanco. **Rdto.**: 79%. **PF**: 63-66 °C.  $[\alpha]_{598}^{25} +40.5^\circ$  (*c* 0.765, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 7.58 (d, *J* = 6.9 Hz, 2H), 7.40-7.37 (m, 3H), 5.44 (br s, 1H), 3.56 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 3.03 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 1.35 (br s, 2H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 137.6, 128.6, 128.5, 126.3, 125.9 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 286.1 Hz), 74.0 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 29.4 Hz), 45.6 ppm. **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : -78.7 (s, 3F) ppm. **IR** (KBr)<sub>v</sub>: 3388, 3347 cm<sup>-1</sup>. **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* (intensidad relativa): 206 [M+H]<sup>+</sup> (100), 188 (47), 149 (20). **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: *m/z* calculado para C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 206.0792; experimental 206.0786. La pureza enantiomérica del producto (*S*)-**13c** (94.5% *ee*) se determina por análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiralcel OJ-H* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol (90:10), flujo de 1 mL/min y detección UV a  $\lambda = 215$  nm. El enantiómero mayoritario presenta un *t*<sub>r</sub> = 10.2 min, mientras que el minoritario presenta un *t*<sub>r</sub> = 17.8 min. La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se asigna por análisis de difracción de rayos X del compuesto (*S*)-**13c** (véase apartado 1.14).

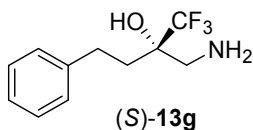
### 1.13.3. Síntesis de (*S*)-3-amino-2-(4-*tert*-butilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-propanol (*S*)-**13f**



El compuesto (*S*)-**13f**<sup>23</sup> se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.13. Sólido blanco. **Rdto.**: 87%. **PF**: 89-92 °C.  $[\alpha]_{598}^{25} +28^\circ$  (*c* 0.5, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 7.49 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 7.40 (d, *J* = 8.7 Hz, 2H), 3.52 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 3.08 (d, *J* = 12 Hz, 1H), 1.33 (s, 9H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 151.6, 134.5, 126.0, 125.7 (q, <sup>1</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 243.1 Hz), 125.4, 74.5 (q, <sup>2</sup>*J*<sub>C-F</sub> = 27.9 Hz), 45.6, 34.7, 31.4 ppm. **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : -78.8 (s, 3F) ppm. **IR** (KBr)<sub>v</sub>: 3375, 3310 cm<sup>-1</sup>. **MS (ESI<sup>+</sup>)** *m/z* (intensidad relativa): 262 [M+H]<sup>+</sup> (100), 245 (36). **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**: *m/z* calculado para C<sub>13</sub>H<sub>19</sub>F<sub>3</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 262.1418; experimental 262.1413. La pureza enantiomérica del producto (*S*)-**13f** (97% *ee*) se determina por análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiralcel OJ-H* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol (90:10), flujo de 1 mL/min y detección UV a  $\lambda = 215$  nm. El enantiómero mayoritario presenta un *t*<sub>r</sub> = 12.9 min, mientras que el minoritario presenta un *t*<sub>r</sub> = 16.7 min. La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se asigna por analogía con el compuesto (*S*)-**13c**.

<sup>25</sup> (a) Mioskowski, C.; Solladie, G. *Tetrahedron* **1973**, *29*, 3669. (b) Schenk, H. A.; Lenkowski, P. W.; Choudhury-Mukherjee, I.; Ko, S.-H.; Stables, J. P.; Patel, M. J.; Brown, M. L. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 979. (c) Choudhury-Mukherjee, I.; Schenk, H. A.; Cechova, S.; Pajewski, T. N.; Kapur, J.; Ellena, J.; Cafiso, D. S.; Brown, M. L. *J. Med. Chem.* **2003**, *46*, 2494.

#### 1.13.4. Síntesis de (*S*)-2-aminometil-4-fenil-1,1,1-trifluoro-2-butanol (*S*)-13g



El compuesto (*S*)-13g<sup>23</sup> se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.13. Sólido blanco. **Rdto.**: 61%. **PF**: 61-64°C;  $[\alpha]_{598}^{25} +13.3^\circ$  ( $c$  0.6, CHCl<sub>3</sub>). **<sup>1</sup>H NMR** (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 7.34-7.17 (m, 5H), 3.17 (br d,  $J = 13.8$  Hz, 1H), 2.87-2.78 (m, 1H), 2.77-2.62 (m, 2H), 2.17-2.01 (m, 1H), 1.83-1.73 (m, 1H) ppm. **<sup>13</sup>C NMR** (75.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : 141.7, 129.0, 128.5, 123.2 (q,  $^1J_{C-F} = 286.9$  Hz), 72.2 (q,  $^2J_{C-F} = 26.4$  Hz), 42.9, 35.0, 29.0 ppm. **<sup>19</sup>F NMR** (282 MHz, CDCl<sub>3</sub>) $\delta$ : -80.1 (s, 3F) ppm. **MS (ESI<sup>+</sup>)**  $m/z$  (intensidad relativa): 234 [M+H]<sup>+</sup> (100). **HRMS (ESI<sup>+</sup>)**:  $m/z$  calculado para C<sub>11</sub>H<sub>15</sub>F<sub>3</sub>NO [M+H]<sup>+</sup>: 234.1105; experimental 234.1100. La pureza enantiomérica del producto (*S*)-13g (72% *ee*) se determina por análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiralpak AS-H* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol (90:10), flujo de 1 mL/min y detección UV a  $\lambda = 215$  nm. El enantiómero mayoritario presenta un  $t_r = 10.6$  min, mientras que el minoritario presenta un  $t_r = 11.8$  min. La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se asigna por analogía con el compuesto (*S*)-13c.

#### 1.14. Determinación de la configuración absoluta de (*S*)-3-amino-2-fenil-1,1,1-trifluoro-2-propanol (*S*)-13c<sup>23</sup>

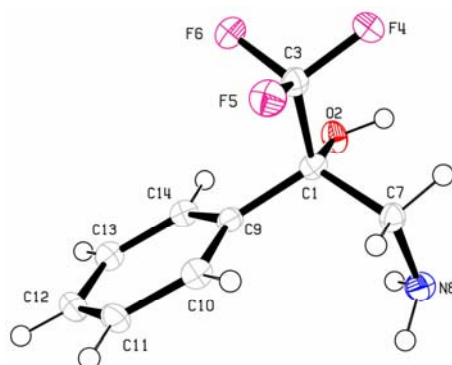
Una pequeña cantidad de (*S*)-3-amino-2-fenil-1,1,1-trifluoro-2-propanol (*S*)-13c (94.5% *ee*) se cristaliza en cloroformo para dar unos cristales incoloros.

Los datos de rayos X fueron recogidos a la temperatura de 100 K con un difractor *Bruker Nonius FR591 CCD2000* usando la radiación  $K_\alpha$  de Cu ( $\lambda = 1.54178$  Å). La reducción de datos fue realizada con los paquetes de software *HKL Denzo* (Otwinowski, Z. & Minor, W., 1997), *x2sad*, *SADABS*, *Bruker XPREP* (Sheldrick, G., 1997-2007), *twinlaw* y *hklf5* (Bolte, M., 2004). La estructura fue resuelta por métodos directos *SIR-97* (Altomare, A. *et al.*, 1999) y refinada por mínimos cuadrados sobre  $F^2$  para todas las reflexiones utilizando el paquete de software *SHELX-97* (Sheldrick, G., 1997) con desplazamiento anisotrópico para todos los átomos diferentes de hidrógeno. Los átomos de hidrógeno se insertaron en las posiciones calculadas con parámetros de desplazamiento isotrópico proporcionales a los de sus átomos vecinos, excepto aquellos hidrógenos unidos al grupo hidroxilo y al grupo amino que se situaron en posiciones calculadas mediante el correspondiente mapa de diferencia de Fourier y se refinaron como isotrópicos. Los factores atómicos de dispersión se tomaron de *International Tables for X-ray crystallography*; Wilson, A. J. C., Ed.; Kluwer Academic Publishers:

Dordrecht, 1992. Los diagramas de la estructura molecular se prepararon con el programa *ORTEP-3 for Windows* (Farrugia, L., 1997).

El número de depósito CCDC 662278 contiene los datos cristalográficos suplementarios para la estructura (*S*)-**13c**. Pueden ser obtenidos, gratuitamente, desde la base de datos Cambridge Crystallographic Data Centre a través de la siguiente dirección: [www.ccdc.com.uk/data\\_request/cif](http://www.ccdc.com.uk/data_request/cif).

La configuración absoluta de **13c** se estableció, inequívocamente, como (*S*) basándose en el parámetro absoluto de estructura (Flack) encontrado en este análisis (0.01(16)).



**Figura 2.** Estructura cristalográfica de (*S*)-3-amino-2-fenil-1,1,1-trifluoro-2-propanol (*S*)-**13c**. Los elipsoides se han dibujado a un nivel de probabilidad del 50%.

#### Datos cristalográficos y refinamiento de estructura del producto (*S*)-**13c**

Identification code	2007ms02	
Empirical formula	C <sub>9</sub> H <sub>10</sub> F <sub>3</sub> NO	
Formula weight	205.18	
Temperature	100.0(1) K	
Wavelength	1.54178 Å	
Crystal system	Monoclinic	
Space group	P2 <sub>1</sub>	
Unit cell dimensions	$a = 7.2483(4)$ Å	$\alpha = 90^\circ$
	$b = 5.7003(3)$ Å	$\beta = 94.877(3)^\circ$
	$c = 10.8181(6)$ Å	$\gamma = 90^\circ$
Volume	445.36(4) Å <sup>3</sup>	
Z	2	
Density (calculated)	1.530 Mg/m <sup>3</sup>	
Absorption coefficient	1.251 mm <sup>-1</sup>	
F(000)	212	
Crystal size	0.38 x 0.06 x 0.01 mm <sup>3</sup>	
Theta range for data collection	4.1 to 65.25°	
Index ranges	-8 ≤ h ≤ 8, -6 ≤ k ≤ 6, -12 ≤ l ≤ 12	

Reflections collected	17879
Independent reflections	1525 [R(int) = 0.0596]
Completeness to theta = 65.25°	99.8 %
Absorption correction	Semi-empirical from equivalents
Max. and min. transmission	0.9844 and 0.7488
Refinement method	Full-matrix least-squares on F <sup>2</sup>
Data / restraints / parameters	1525 / 1 / 137
Goodness-of-fit on F <sup>2</sup>	1.131
Twin law (reciprocal space):	(-1 0 0 / 0 -1 0 / 0 0 1)
Twin domains ratio (%):	56.4(1) / 43.6(1)
Final R indices [I>2sigma(I)]	R1 = 0.044, wR2 = 0.1221
R indices (all data)	R1 = 0.045, wR2 = 0.1236
Absolute structure parameter (Flack)	0.01(16)
Largest diff. peak and hole	0.203 and -0.266 e Å <sup>-3</sup>

**Table A.** Atomic coordinates ( x 10<sup>4</sup>) and equivalent isotropic displacement parameters (Å<sup>2</sup>x 10<sup>3</sup>) for (S)-**13c**. U(eq) is defined as one third of the trace of the orthogonalized U<sup>ij</sup> tensor.

	x	y	z	U(eq)
C(1)	2624(3)	2741(4)	3241(2)	17(1)
O(2)	3833(2)	4576(3)	3674(1)	21(1)
C(3)	675(3)	3455(4)	3543(2)	19(1)
F(4)	570(2)	3731(2)	4777(1)	25(1)
F(5)	-641(2)	1888(2)	3159(1)	25(1)
F(6)	149(2)	5536(2)	3023(1)	26(1)
C(7)	3151(3)	462(4)	3933(2)	18(1)
N(8)	5111(3)	-159(4)	3853(2)	22(1)
C(9)	2638(3)	2561(4)	1836(2)	17(1)
C(10)	1829(3)	657(4)	1191(2)	21(1)
C(11)	1751(3)	577(4)	-101(2)	22(1)
C(12)	2490(3)	2382(5)	-751(2)	22(1)
C(13)	3319(3)	4263(4)	-122(2)	21(1)
C(14)	3381(3)	4367(4)	1171(2)	19(1)

**Table B.** Bond lengths [Å] and angles [°] for (S)-**13c**.

C(1)-O(2)	1.418(3)
-----------	----------

C(1)-C(9)	1.524(3)
C(1)-C(7)	1.532(3)
C(1)-C(3)	1.532(3)
O(2)-H(2)	0.84(3)
C(3)-F(5)	1.347(2)
C(3)-F(4)	1.353(2)
C(3)-F(6)	1.354(3)
C(7)-N(8)	1.474(3)
C(7)-H(7A)	0.99
C(7)-H(7B)	0.99
N(8)-H(8A)	0.92(3)
N(8)-H(8B)	0.93(3)
C(9)-C(14)	1.390(3)
C(9)-C(10)	1.392(3)
C(10)-C(11)	1.394(3)
C(10)-H(10)	0.95
C(11)-C(12)	1.380(3)
C(11)-H(11)	0.95
C(12)-C(13)	1.380(3)
C(12)-H(12)	0.95
C(13)-C(14)	1.397(3)
C(13)-H(13)	0.95
C(14)-H(14)	0.95
O(2)-C(1)-C(9)	108.82(16)
O(2)-C(1)-C(7)	110.07(16)
C(9)-C(1)-C(7)	114.08(17)
O(2)-C(1)-C(3)	106.77(17)
C(9)-C(1)-C(3)	108.34(16)
C(7)-C(1)-C(3)	108.49(17)
C(1)-O(2)-H(2)	105(2)
F(5)-C(3)-F(4)	106.48(16)
F(5)-C(3)-F(6)	106.62(16)
F(4)-C(3)-F(6)	105.70(17)
F(5)-C(3)-C(1)	113.55(17)
F(4)-C(3)-C(1)	111.83(17)
F(6)-C(3)-C(1)	112.13(17)
N(8)-C(7)-C(1)	112.10(18)

N(8)-C(7)-H(7A)	109.2
C(1)-C(7)-H(7A)	109.2
N(8)-C(7)-H(7B)	109.2
C(1)-C(7)-H(7B)	109.2
H(7A)-C(7)-H(7B)	107.9
C(7)-N(8)-H(8A)	113.7(18)
C(7)-N(8)-H(8B)	107.4(19)
H(8A)-N(8)-H(8B)	109(2)
C(14)-C(9)-C(10)	118.90(18)
C(14)-C(9)-C(1)	120.11(18)
C(10)-C(9)-C(1)	120.92(19)
C(9)-C(10)-C(11)	120.5(2)
C(9)-C(10)-H(10)	119.8
C(11)-C(10)-H(10)	119.8
C(12)-C(11)-C(10)	120.1(2)
C(12)-C(11)-H(11)	119.9
C(10)-C(11)-H(11)	119.9
C(13)-C(12)-C(11)	119.98(19)
C(13)-C(12)-H(12)	120
C(11)-C(12)-H(12)	120
C(12)-C(13)-C(14)	120.2(2)
C(12)-C(13)-H(13)	119.9
C(14)-C(13)-H(13)	119.9
C(9)-C(14)-C(13)	120.36(19)
C(9)-C(14)-H(14)	119.8
C(13)-C(14)-H(14)	119.8

**Table C.** Anisotropic displacement parameters ( $\text{\AA}^2 \times 10^3$ ) for (*S*)-**13c**. The anisotropic displacement factor exponent takes the form:  $-2\pi^2 [ h^2 a^{*2} U^{11} + \dots + 2 h k a^* b^* U^{12} ]$

	$U^{11}$	$U^{22}$	$U^{33}$	$U^{23}$	$U^{13}$	$U^{12}$
C(1)	16(1)	14(1)	21(1)	-1(1)	0(1)	-1(1)
O(2)	26(1)	18(1)	17(1)	-1(1)	-2(1)	-7(1)
C(3)	22(1)	16(1)	18(1)	1(1)	1(1)	-1(1)
F(4)	29(1)	29(1)	19(1)	-2(1)	5(1)	5(1)
F(5)	19(1)	28(1)	29(1)	-1(1)	2(1)	-3(1)

F(6)	28(1)	24(1)	25(1)	3(1)	0(1)	7(1)
C(7)	20(1)	16(1)	17(1)	2(1)	0(1)	-1(1)
N(8)	22(1)	22(1)	23(1)	-1(1)	2(1)	2(1)
C(9)	16(1)	16(1)	19(1)	-1(1)	0(1)	2(1)
C(10)	20(1)	19(1)	24(1)	1(1)	2(1)	-2(1)
C(11)	24(1)	22(1)	20(1)	-6(1)	-1(1)	-1(1)
C(12)	21(1)	27(1)	17(1)	-3(1)	2(1)	-2(1)
C(13)	20(1)	21(1)	23(1)	3(1)	4(1)	-1(1)
C(14)	17(1)	17(1)	23(1)	0(1)	2(1)	-1(1)

### 1.15. Intento de resolución cinética sobre 2-fenil-1,1,1-trifluoro-3-nitro-2-propanol **12c**

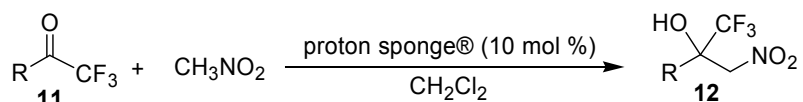
En un tubo Schlenk de 10 mL seco y equipado con un agitador magnético, se disuelven, bajo atmósfera de argón, 260 mg (0.1325 mmol, 25 mol %) del complejo  $[(\Delta,S,S,S)\text{-binolam}]_3\cdot\text{La}(\text{OTf})_3$  ( $\Delta,S,S,S$ )-**9La** en 5 mL de acetonitrilo anhidro ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}$ ) y recién destilado. La disolución resultante de color naranja se deja en agitación y se enfría hasta  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ . A continuación, se añade proton sponge® (475  $\mu\text{L}$ , disolución 280 mM en acetonitrilo anhidro, 0.1325 mmol, 25 mol %). Tras varios minutos en agitación, se adiciona 125 mg (0.53 mmol, 1 equiv.) de 2-fenil-1,1,1-trifluoro-3-nitro-2-propanol **12c** y 291  $\mu\text{L}$  (5.3 mmol, 10 equiv.) de nitrometano. La mezcla de reacción se deja en agitación y a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de argón durante 96 h. La reacción se detiene mediante la adición de ácido trifluoroacético (0.265 mmol, 0.5 equiv.). Se evapora el disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (6 g de sílica gel) utilizando como eluyente cloroformo para recuperar el  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcohol terciario **12c**. **Rdto.:** 76%. La pureza enantiomérica del producto **12c** (0% *ee*) se determina mediante análisis de HPLC siguiendo las mismas condiciones descritas en el apartado 1.11.3.

### 1.16. Evaluación de la reacción retronitroaldólica sobre (*S*)-2-fenil-1,1,1-trifluoro-3-nitro-2-propanol (*S*)-**12c** enantioméricamente puro

En un tubo Schlenk de 10 mL seco y equipado con un agitador magnético, se disuelven, bajo atmósfera de argón, 216 mg (0.11 mmol, 25 mol %) del complejo  $[(\Delta,S,S,S)\text{-binolam}]_3\cdot\text{La}(\text{OTf})_3$  ( $\Delta,S,S,S$ )-**9La** en 5 mL de acetonitrilo anhidro ( $\text{C}_2\text{H}_5\text{N}$ ) y recién destilado. La disolución resultante de color naranja se deja en agitación y se enfría hasta  $-40\text{ }^\circ\text{C}$ . A continuación, se añade proton sponge® (394  $\mu\text{L}$ , disolución 280 mM en acetonitrilo anhidro, 0.11 mmol, 25 mol %). Tras varios minutos en agitación, se adiciona 104 mg (0.441 mmol, 1 equiv.) de (*S*)-2-fenil-1,1,1-trifluoro-3-nitro-2-propanol (*S*)-**12c** (96% *ee*). La mezcla se deja en agitación y a  $-40\text{ }^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de argón durante 96 h. La reacción se detiene mediante la adición de ácido trifluoroacético (0.22 mmol, 0.5 equiv.). Se evapora el

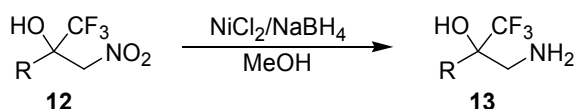
disolvente a presión reducida y el crudo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (6 g de sílica gel) utilizando como eluyente cloroformo para obtener el  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcohol terciario (*S*)-**12c**. **Rdto.:** 99%. La pureza enantiomérica del producto (*S*)-**12c** (96% *ee*) se determina mediante análisis de HPLC siguiendo las mismas condiciones descritas en el apartado 1.11.3.

### 1.17. Procedimiento general para la síntesis de $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcoholes terciarios **12** racémicos



En un balón de 50 mL equipado con un agitador magnético, se disuelve la  $\alpha$ -trifluorometil cetona **11** adecuada (0.02 mol, 1 equiv.) y 11 mL (0.2 mol, 10 equiv.) de nitrometano en 10 mL de diclorometano. La disolución resultante se enfría a 0 °C en un baño de agua-hielo. A continuación, se añade lentamente, 428 mg de proton sponge<sup>®</sup> (0.002 mol, 0.1 equiv., 10 mol %) disuelto en la mínima cantidad de diclorometano. La mezcla de reacción se deja en agitación y a temperatura ambiente hasta que no se forma más nitroalcohol (seguimiento de la reacción realizado mediante cromatografía en capa fina). A continuación, la reacción se detiene añadiendo ácido clorhídrico 5% (10 mL). Se dejan separar las fases y la fase orgánica se lava con agua hasta que las aguas de lavado presentan pH neutro y con disolución saturada de cloruro sódico (10 mL). La fase orgánica se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El crudo de reacción obtenido se purifica mediante cromatografía en columna (sílica gel) usando como eluyente *n*-hexano polarizado gradualmente con cloroformo para dar el correspondiente  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcohol terciario **12** racémico. **Rdto.:** 41-88%. Los datos espectroscópicos de los compuestos **12** racémicos son idénticos a los enantioméricamente puros (a excepción de la rotación óptica específica [ $\alpha$ ]).

### 1.18. Procedimiento general para la síntesis de $\beta$ -amino- $\alpha$ -trifluorometil alcoholes terciarios **13** racémicos



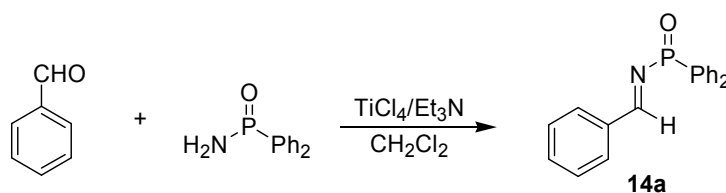
Se sigue el mismo procedimiento descrito en el apartado 1.13 utilizando como producto de partida los  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcoholes terciarios **12** racémicos. Los datos espectroscópicos de los productos **13** racémicos son idénticos a los enantioméricamente puros (a excepción de la rotación óptica específica [ $\alpha$ ]).



### 1.19. Determinación de los desplazamientos químicos inducidos

Los espectros  $^1\text{H}$  (300 MHz) y  $^{19}\text{F}$  NMR (282 MHz) se ha realizado en un espectrómetro *Bruker AVANCE-300* utilizando una sonda QNP de 5 mm. En los espectros  $^1\text{H}$  NMR se ha empleado como referencia interna la señal residual del acetonitrilo deuterado calibrada a 1.94 ppm. En los espectros  $^{19}\text{F}$  NMR se ha utilizado como referencia externa la señal de flúor de una disolución 1M de ácido trifluoroacético en cloroformo deuterado calibrada a -76.55 ppm. Los desplazamientos químicos inducidos se obtuvieron mediante la adición de sucesivas alícuotas de una disolución 0.05M de 1,1,1-trifluoro-2-butanona **11a** o una disolución 0.05M de 2,2,2-trifluoroacetofenona **11c** en acetonitrilo deuterado a una disolución 0.05M del complejo **9Ln** (Ln = La, Pr, Yb) en acetonitrilo deuterado. La muestra se deja equilibrar 5 min antes de adquirir el NMR.

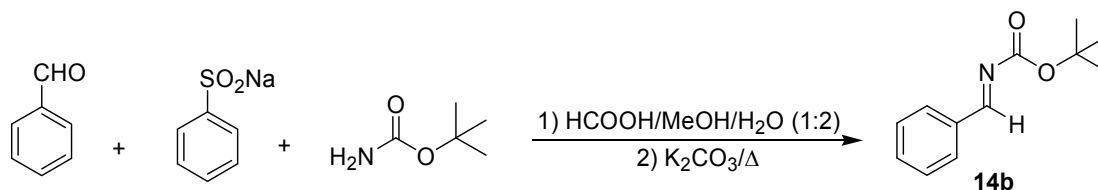
### 1.20. Síntesis de *N*-benciliden-*P,P*-difenilfosfinamida **14a**<sup>26</sup>



En un tubo Schlenk de 10 mL seco, purgado con argón y equipado con un agitador magnético, se suspenden 220 mg (1 mmol) de *P,P*-difenilfosfinamida en 4.5 mL de diclorometano anhidro. Se añaden 200  $\mu\text{L}$  (2 mmol) de benzaldehído recién destilado y 420  $\mu\text{L}$  (3 mmol) de trietilamina. La mezcla se enfría a 0  $^\circ\text{C}$  en un baño de agua-hielo y se adiciona, gota a gota durante 5 minutos, 550  $\mu\text{L}$  de una disolución de tetracloruro de titanio 1M en diclorometano (disolución comercial). La mezcla de reacción se deja en agitación, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argón durante 3 h. Pasado este tiempo, se diluye la mezcla de reacción en tolueno (100 mL). La suspensión resultante se filtra sobre celita y la celita se lava con abundante tolueno. El filtrado recogido se evapora a presión reducida para obtener un crudo de reacción de color amarillento. Se redisuelve en la mínima cantidad de diclorometano y se añade *n*-hexano. La disolución se guarda en nevera durante 4 días formándose unos cristales incoloros (221 mg) que corresponden a la *N*-difenilfosfinoil imina **14a** pura. **Rdto.**: 40%. El compuesto **14a** se identificó positivamente por comparación de sus datos espectroscópicos con los publicados en la bibliografía.<sup>27</sup>

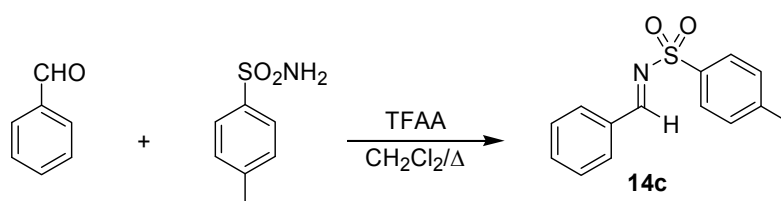
<sup>26</sup> Yamada, K.-i.; Harwood, S. J.; Gröger, H. Shibasaki, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 3504.

<sup>27</sup> Jennings, W. B.; Lovely, C. J. *Tetrahedron* **1991**, 47, 5561.

1.21. Síntesis de *N*-bencilidencarbamato de *tert*-butilo **14b**<sup>28</sup>

En un balón de 25 mL equipado con un agitador magnético, se disuelven 598 mg (5 mmol) de carbamato de *tert*-butilo y 2.1 g (12.4 mmol) de bencensulfonato sódico en 15 mL de una mezcla metanol/agua (1:2). A continuación, se adiciona 1.1 mL (10 mmol) de benzaldehído recién destilado y 397  $\mu$ L (10 mmol) de ácido fórmico. La mezcla de reacción se deja en agitación y a temperatura ambiente durante 21 h. Pasado este tiempo aparece un precipitado de color blanco que se filtra, se lava con agua, diisopropil éter y se seca a vacío para obtener 1.18 g de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)- $\alpha$ -(fenilsulfonil)bencil imina como un sólido de color blanco. **Rdto.**: 84%. Este sólido se utiliza directamente, sin purificación alguna, en la siguiente etapa de la síntesis.

En un balón de 50 mL equipado con un agitador magnético y un refrigerante de reflujo se suspenden 1 g (2.88 mmol) de *N*-(*tert*-butoxicarbonil)- $\alpha$ -(fenilsulfonil)bencil imina y 2.35 g (17 mmol) de carbonato potásico anhidro en 30 mL de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se deja en agitación y a reflujo durante 12 h. Transcurrido este tiempo, se deja enfriar la mezcla y se filtra a través de celita. El filtrado recogido se evapora a presión reducida hasta la obtención de la *N*-*tert*-butoxicarbonil imina **14b** como un aceite amarillo pálido (564 mg). **Rdto.**: 84%. El compuesto **14b** se identificó positivamente por comparación de sus datos espectroscópicos con los publicados en la bibliografía.<sup>27</sup>

1.22. Síntesis de *N*-benciliden-4-metilbencensulfonamida **14c**<sup>29</sup>

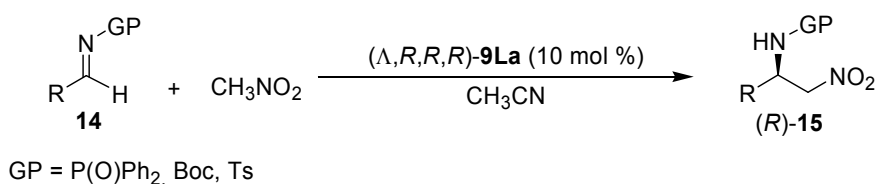
En un balón de 3 bocas de 100 mL seco, purgado con argón y equipado con un agitador magnético, se disuelven 1.93 g (11 mmol) de *p*-toluensulfonamida en 50 mL de diclorometano anhidro. A continuación, se añaden 1.1 mL (5 mmol) de benzaldehído recién destilado y 1.6 mL (11 mmol) de anhídrido trifluoroacético. La mezcla de reacción se deja en agitación y a reflujo durante 12 h. Pasado

<sup>28</sup> Kanazawa, A. M.; Denis, J.-N. Greene, A. E. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 1238.

<sup>29</sup> Lee, K. Y.; Lee, C. G.; Kim, J. N. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 1231.

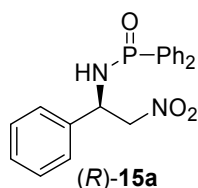
este tiempo, la mezcla de reacción se deja enfriar hasta temperatura ambiente y se vierte sobre 100 mL de agua fría. La fase acuosa se extrae con diclorometano (3 x 100 mL), se seca con sulfato magnésico anhidro y se evapora a presión reducida hasta obtener un crudo de reacción de color blanco. Se purifica por cromatografía en columna (sílica gel) utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano/éter (8:2) introduciendo el crudo en la mínima cantidad de acetona. De esta manera, se obtiene la *N*-tosil imina **14c** (975 mg) como un sólido de color blanco. **Rdto.:** 75.2%. El compuesto **14c** se identificó positivamente por comparación de sus datos espectroscópicos con los publicados en la bibliografía.<sup>27</sup>

### 1.23. Procedimiento general para la reacción aza-Henry enantioselectiva de iminas catalizada por el complejo [( $\Lambda$ ,*R,R,R*)-binolam]<sub>3</sub>·La(OTf)<sub>3</sub> ( $\Lambda$ ,*R,R,R*)-9La



En un tubo Schlenk de 10 mL seco y equipado con un agitador magnético se disuelven, bajo atmósfera de argón, 52 mg (0.0265 mmol, 5 mol %) del complejo [( $\Lambda$ ,*R,R,R*)-binolam]<sub>3</sub>·La(OTf)<sub>3</sub> ( $\Lambda$ ,*R,R,R*)-9La en 1.5 mL de acetonitrilo anhidro (CaH<sub>2</sub>) y recién destilado. La disolución resultante de color naranja se deja en agitación y a temperatura ambiente. A continuación, se adiciona la imina **14** (0.265 mmol, 1 equiv.) adecuada disuelta en 1 mL de acetonitrilo anhidro y 145  $\mu$ L (2.65 mmol, 10 equiv.) de nitrometano. La mezcla de reacción se deja en agitación y a temperatura ambiente bajo atmósfera de argón durante 72 h. La reacción se detiene mediante la adición de ácido clorhídrico 5% (10 mL) y la mezcla resultante se extrae con diclorometano (10 mL). La fase orgánica se lava, de nuevo, con ácido clorhídrico 5% (2 x 10 mL), se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora el disolvente a presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna para dar la correspondiente  $\beta$ -nitroamina **15**.

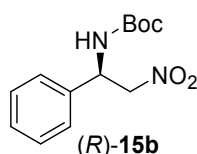
#### 1.23.1. Síntesis de *N*-(1-feniletil-2-nitro)difenilfosfinamida (*R*)-15a



El compuesto (*R*)-15a<sup>26</sup> se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.23 y se purifica por cromatografía en columna (10 g de sílica gel) utilizando como eluyente una mezcla

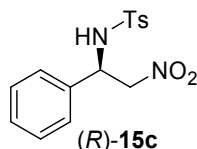
cloroformo/acetona (10:1) para dar lugar a un sólido blanco. **Rdto.:** 49%. El compuesto (*R*)-**15a** se identificó positivamente por comparación de sus datos espectroscópicos con los publicados en la bibliografía.<sup>30</sup> La pureza enantiómerica del producto (*R*)-**15a** (5% *ee*) se determina por análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiralcel OD* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol (95:5), flujo de 1 mL/min y detección UV a  $\lambda = 254$  nm. El enantiómero mayoritario presenta un  $t_r = 32.5$  min, mientras que el minoritario presenta un  $t_r = 17.6$  min. La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se asigna basándose en datos bibliográficos.<sup>26</sup>

### 1.23.1. Síntesis de 1-fenil-2-nitrometilcarbamato de *tert*-butilo (*R*)-**15b**



El compuesto (*R*)-**15b** se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.23 y se purifica por cromatografía en columna (10 g de alúmina neutra grado de actividad I) utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano/acetato de etilo (4:1) para dar lugar a un sólido blanco. **Rdto.:** 44%. El compuesto (*R*)-**15b** se identificó positivamente por comparación de sus datos espectroscópicos con los publicados en la bibliografía.<sup>31</sup> La pureza enantiómerica del producto (*R*)-**15b** (56% *ee*) se determina por análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiralpak AD* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol (95:5), flujo de 1 mL/min y detección UV a  $\lambda = 254$  nm. El enantiómero mayoritario presenta un  $t_r = 26.8$  min, mientras que el minoritario presenta un  $t_r = 25.9$  min. La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se asigna basándose en datos bibliográficos.<sup>31</sup>

### 1.23.2. Síntesis de 1-fenil-2-nitro-*N*-tosiletanamina (*R*)-**15c**



El compuesto (*R*)-**15c** se prepara siguiendo el procedimiento descrito en el apartado 1.23 y se purifica por cromatografía en columna (10 g de sílica gel) utilizando como eluyente una mezcla *n*-hexano/acetato de etilo (3:1) para dar lugar a un sólido blanco. **Rdto.:** 81%. El compuesto (*R*)-**15c** se

<sup>30</sup> Bernardi, L.; Bonini, B. F.; Capitò, E.; Dessole, G.; Comes-Franchini, M.; Fochi, M.; Ricci, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 8168.

<sup>31</sup> Palomo, C.; Oiarbide, M.; Halder, R.; Laso, A.; López, R. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 117.

identificó positivamente por comparación de sus datos espectroscópicos con los publicados en la bibliografía.<sup>32</sup> La pureza enantiomérica del producto (*R*)-**15c** (58% *ee*) se determina por análisis de HPLC mediante una columna *Daicel Chiralcel OD* usando como fase móvil una mezcla *n*-hexano/2-propanol (90:10), flujo de 1 mL/min y detección UV a  $\lambda = 254$  nm. El enantiómero mayoritario presenta un  $t_r = 57.3$  min, mientras que el minoritario presenta un  $t_r = 48.6$  min. La configuración absoluta del enantiómero mayoritario se asigna basándose en datos bibliográficos.<sup>32</sup>

#### 1.24. Procedimiento general para la síntesis de $\beta$ -nitroaminas **15** racémicas

Se sigue el mismo procedimiento descrito en el apartado 1.23 utilizando como catalizador el complejo racémico (binolam)<sub>3</sub>·La(OTf)<sub>3</sub> **9La**. Los datos espectroscópicos de las  $\beta$ -nitroaminas **15** racémicas son idénticos a los enantioméricamente puros (a excepción de la rotación óptica específica  $[\alpha]$ ).

## 2. Experimentos de NMR bidimensionales

El experimento bidimensional EXSY<sup>33</sup> se ha realizado en un espectrómetro *Bruker AVANCE-300* operando a 300.13 MHz para la observación de <sup>1</sup>H, utilizando una sonda QNP de 5 mm. Se empleó el programa de pulsos *noesyph* suministrado por el espectrómetro *Bruker AVANCE-300* y un tiempo de mezcla ( $\tau_m$ ) de 1200 ms, a la temperatura de 293 K. El procesamiento de datos se realizó con el paquete de software *Bruker XWINNMR 2.1*. Se preparó una disolución 20mM del complejo [( $\Delta,S,S,S$ )-binolam]<sub>3</sub>·La(OTf)<sub>3</sub> ( $\Delta,S,S,S$ )-**9La** en acetonitrilo deuterado a la que se adicionó aproximadamente 1 equiv. de la binaftolamina **5a**.

El experimento bidimensional DOSY<sup>34</sup> se ha realizado en un espectrómetro *Bruker AVANCE-300* operando a 300.13 MHz para la observación de <sup>1</sup>H, utilizando una sonda QNP de 5 mm sin *spinning* de la muestra, a la temperatura de 293.5 K. Se empleó el programa de pulsos *LED-BP* (*longitudinal eddy current delay, bipolar gradient pulse for diffusion*).<sup>35</sup> La duración del gradiente fue de 3 ms y la fuerza (G) se varió durante el experimento (como mínimo 16 veces para cada experimento). Los tiempos de difusión fueron de 180 ms. El procesamiento de datos se realizó con el paquete de software *Bruker XWINNMR 2.1*. Se preparó una disolución 10mM del complejo [( $\Delta,S,S,S$ )-binolam]<sub>3</sub>·La(OTf)<sub>3</sub> ( $\Delta,S,S,S$ )-**9La** y de la binaftolamina **5a** en acetonitrilo deuterado.

---

<sup>32</sup> Zhou, H.; Peng, D.; Qin, B.; Hou, Z.; Liu, X.; Feng, X. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 10302.

<sup>33</sup> Jeener, J.; Meier, B. M.; Bachmann, P.; Ernst, R. R. *J. Chem. Phys.* **1979**, *71*, 4546.

<sup>34</sup> (a) Stejskal, E. O.; Tanner, J. E. *J. Chem. Phys.* **1965**, *42*, 288. (b) Johnson Jr., C. S. *Prog. Nucl. Magn. Reson.* **1999**, *34*, 203.

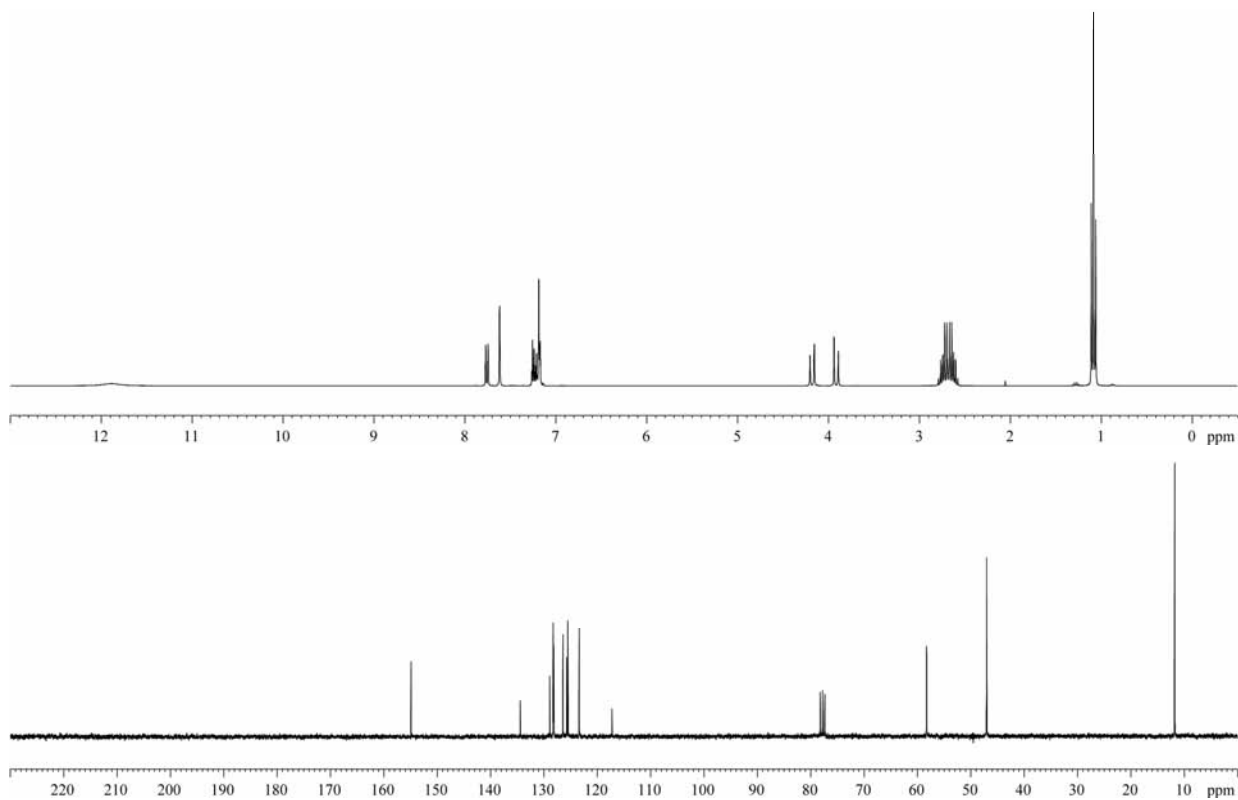
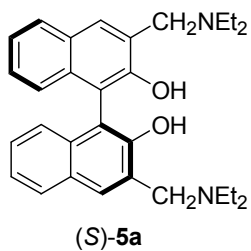
<sup>35</sup> Wu, D.; Chen, A.; Johnson Jr., C. S. *J. Magn. Reson. A* **1995**, *115*, 260.

**ANEXO II.**  
**COLECCIÓN DE ESPECTROS Y CROMATOGRAMAS**

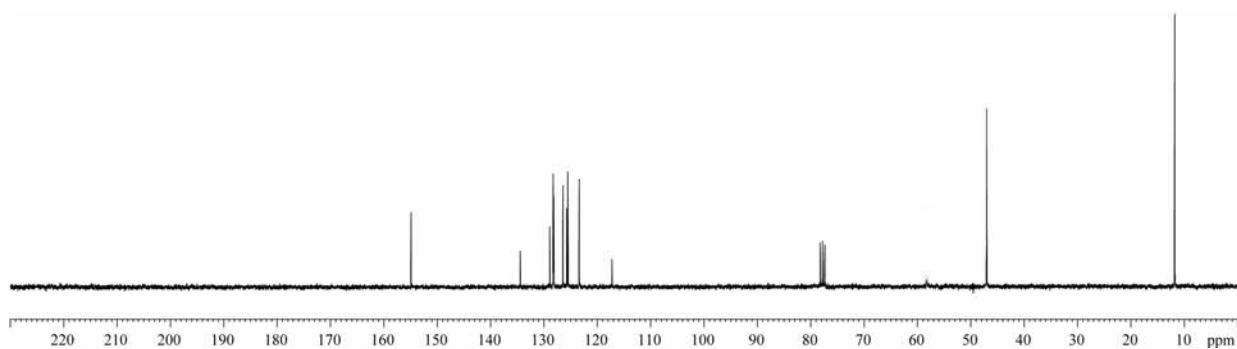
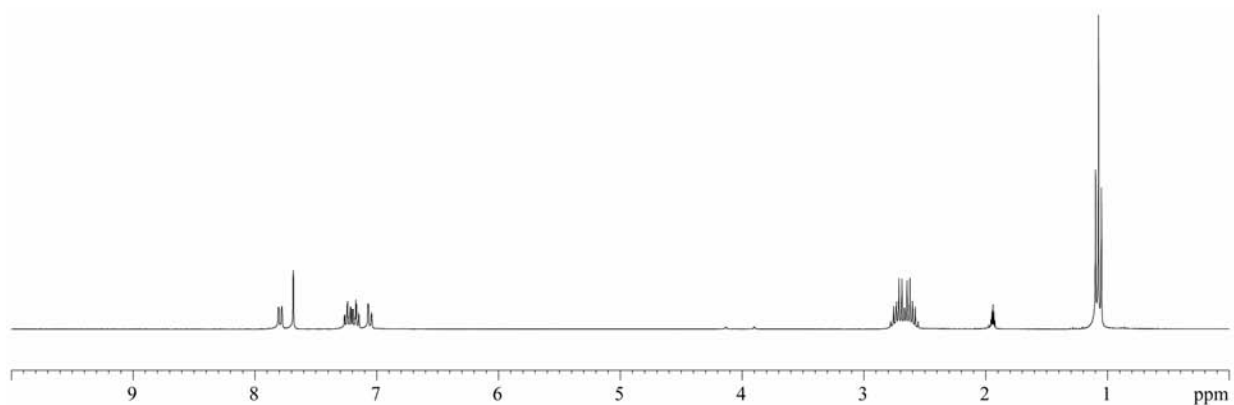
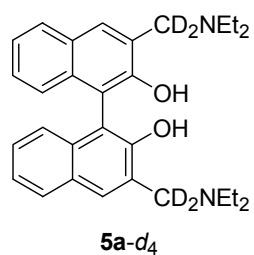
## 1. COLECCIÓN DE ESPECTROS NMR

### 1.1. Espectros $^1\text{H}$ NMR y $^{13}\text{C}$ NMR de las binaftolaminas 5a-g y 8a-b

#### 1.1.1. Espectros $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de (*S*)-3,3'-bis[(dietilamino)metil]-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno (*S*)-5a

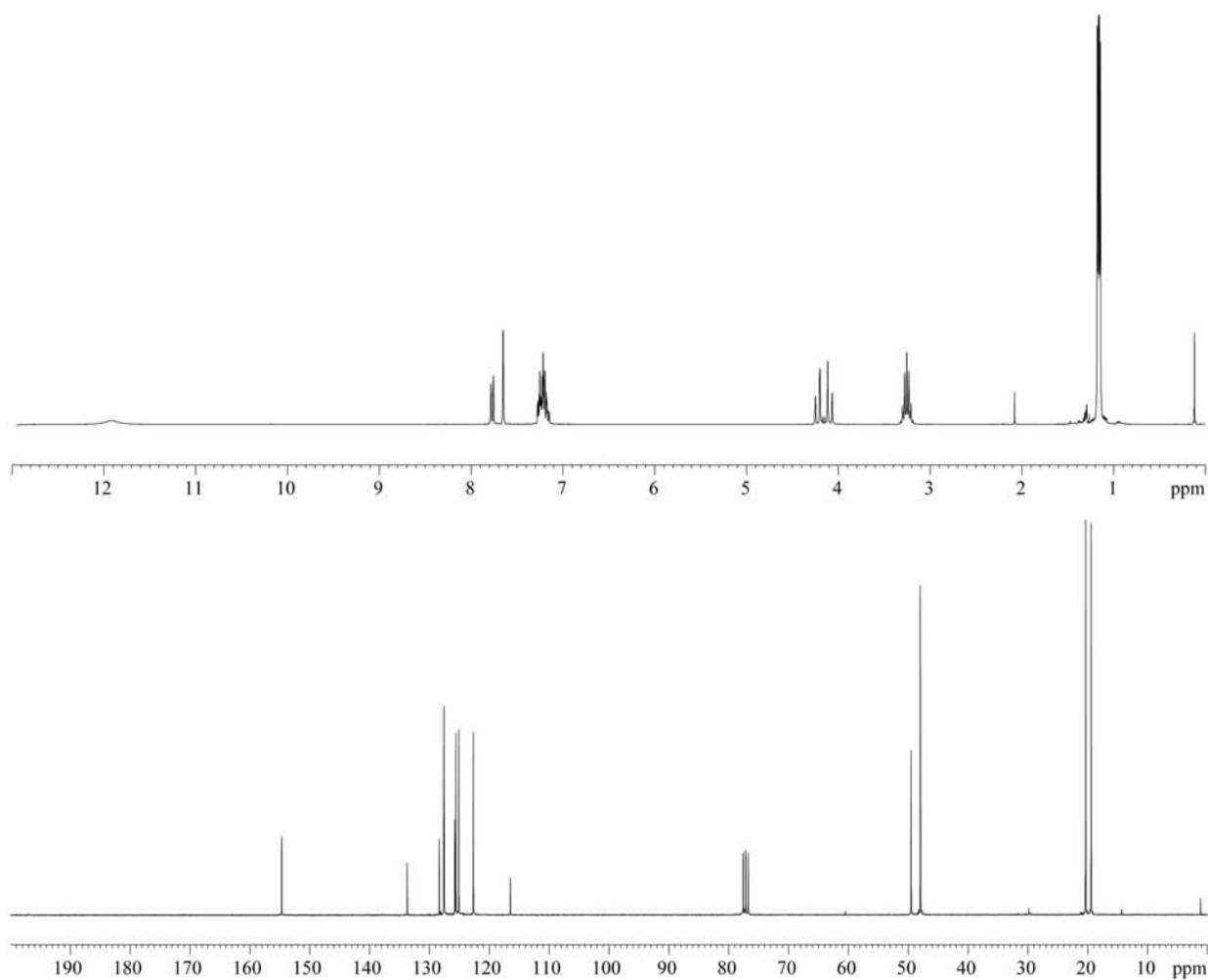
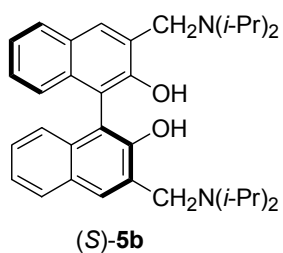


1.1.2. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) y  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de 3,3'-bis[(dietilamino)dideuterometil]-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno **5a-d<sub>4</sub>**

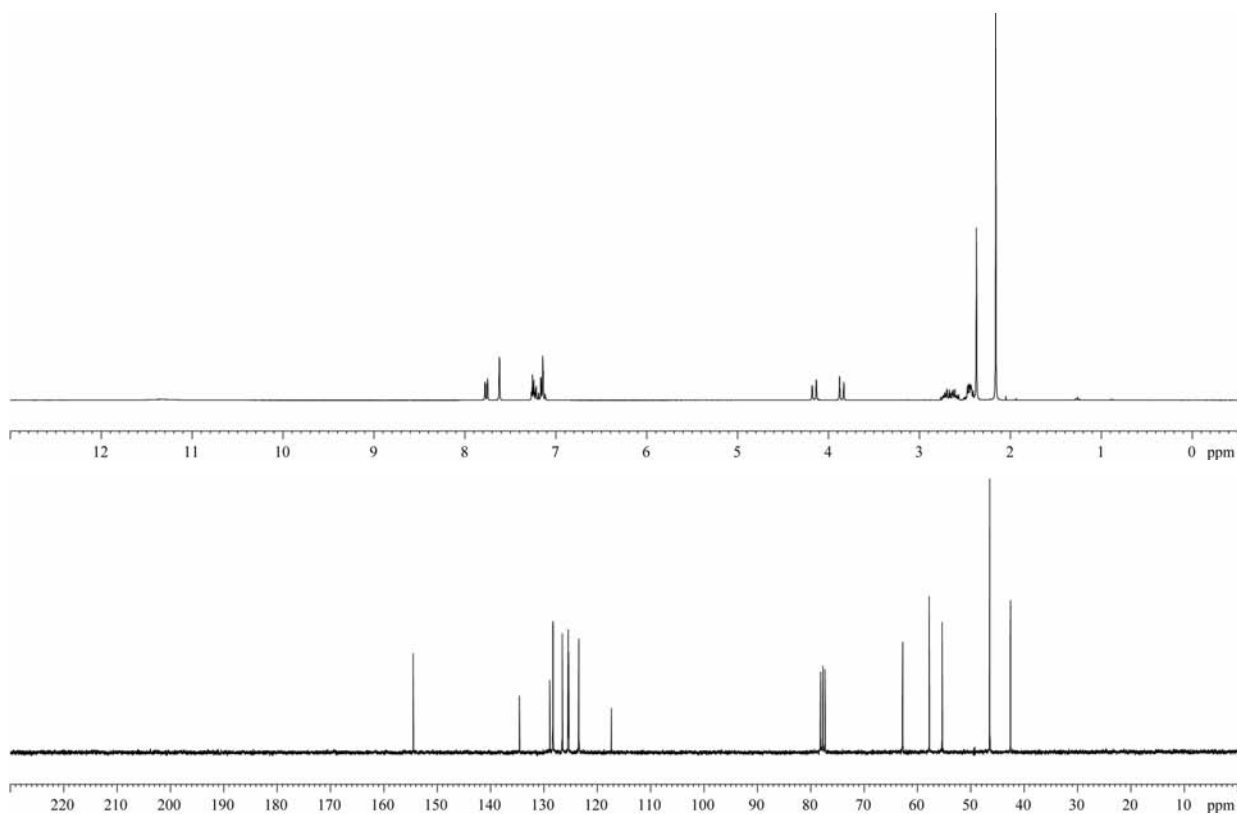
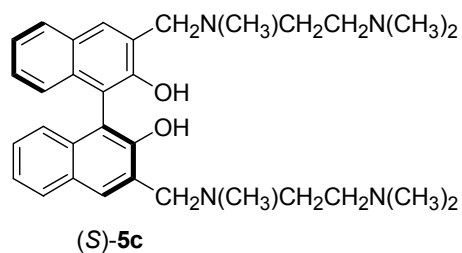




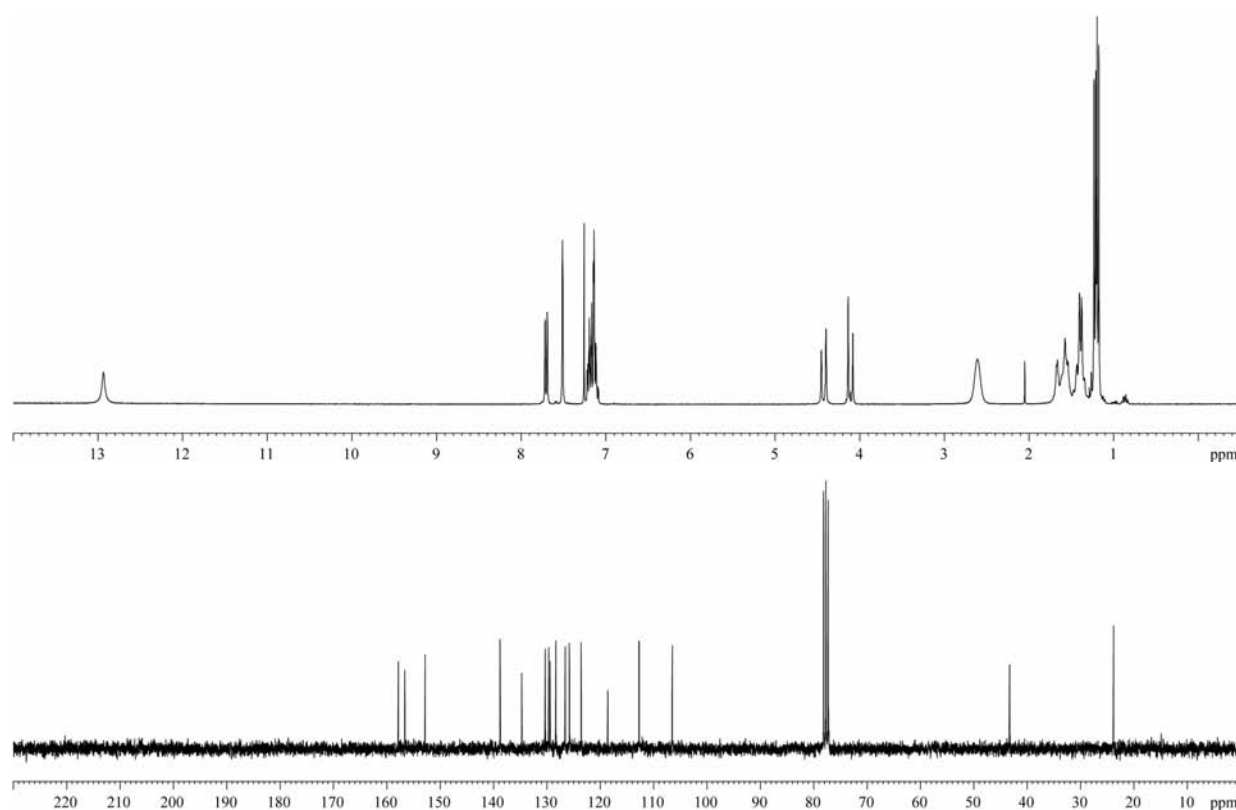
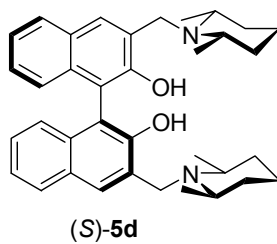
1.1.3. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de (S)-3,3'-bis[(diisopropilamino)metil]-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno (S)-5b



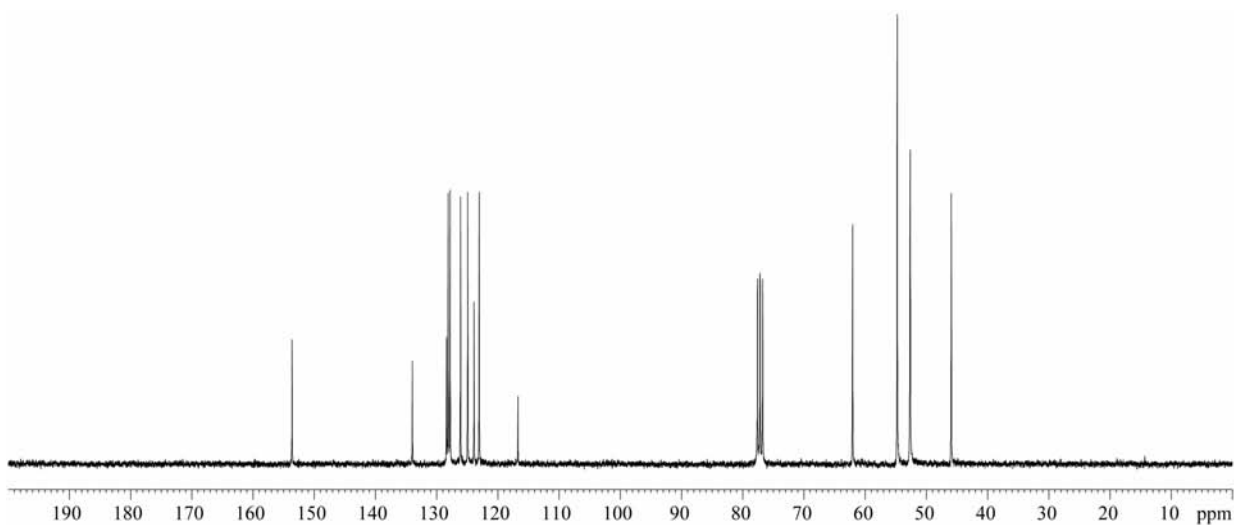
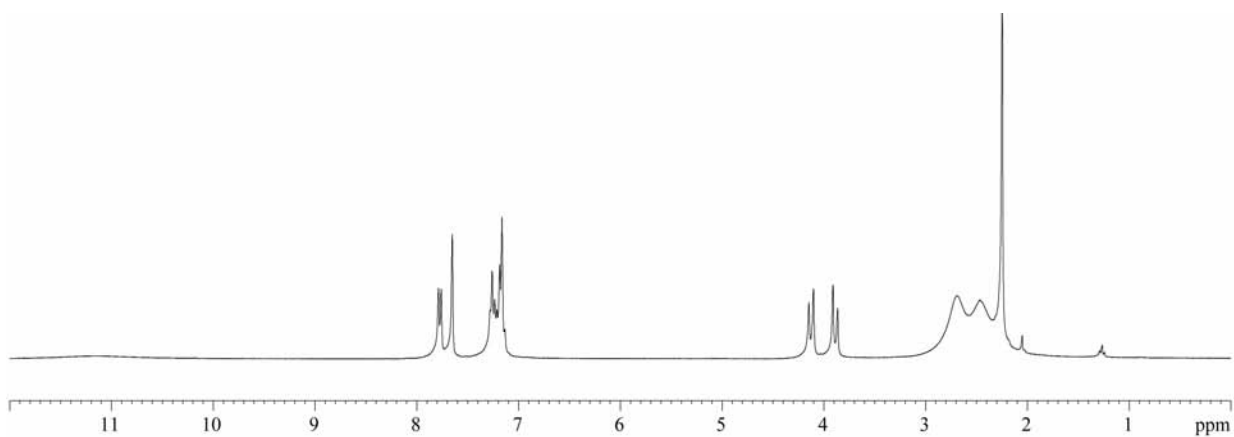
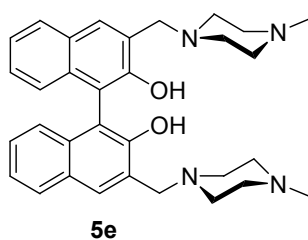
1.1.4. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de (*S*)-3,3'-bis{[(2-(dimetilamino)etil)(metil)amino]metil}-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno (*S*)-5c



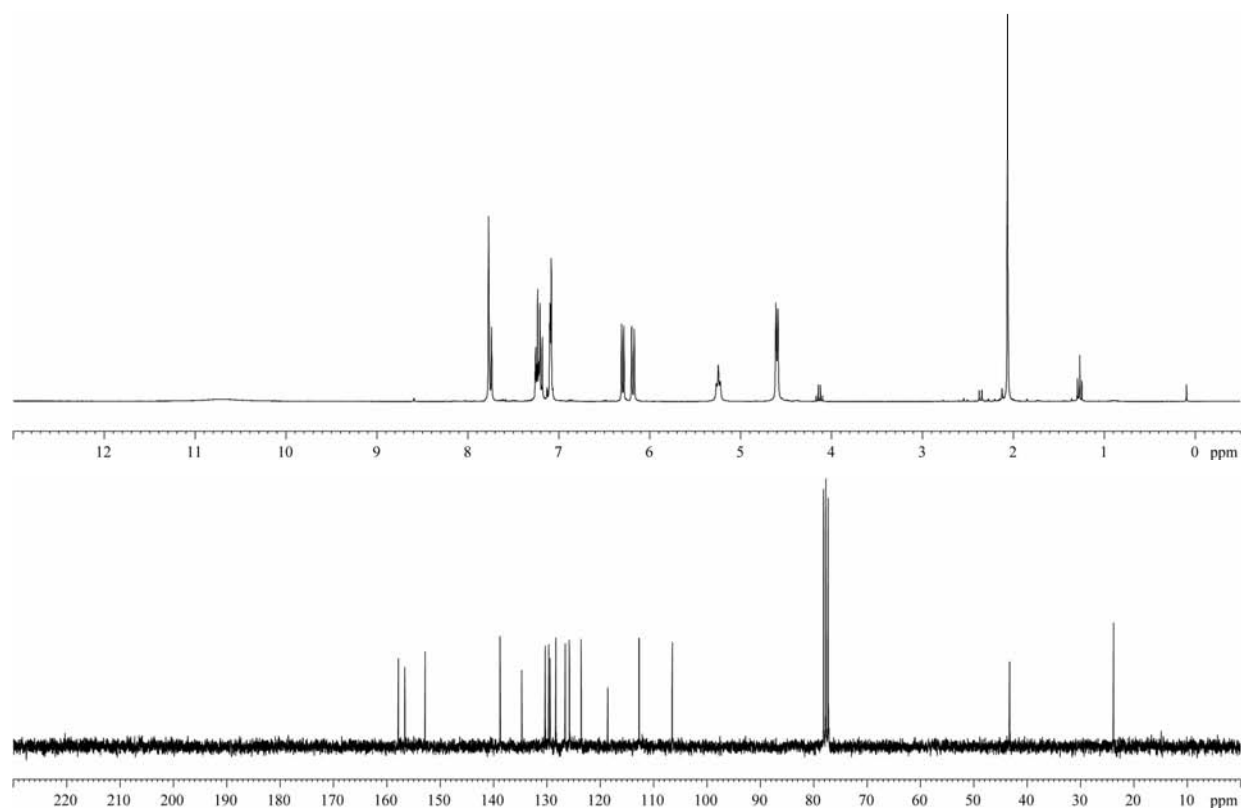
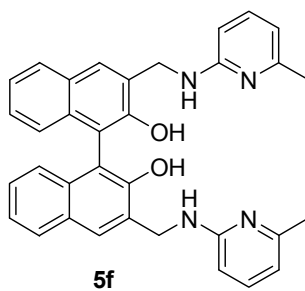
1.1.5. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de (*S*)-3,3'-bis[*cis*-2,6-dimetilpiperidino)metil]-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno (*S*)-5d



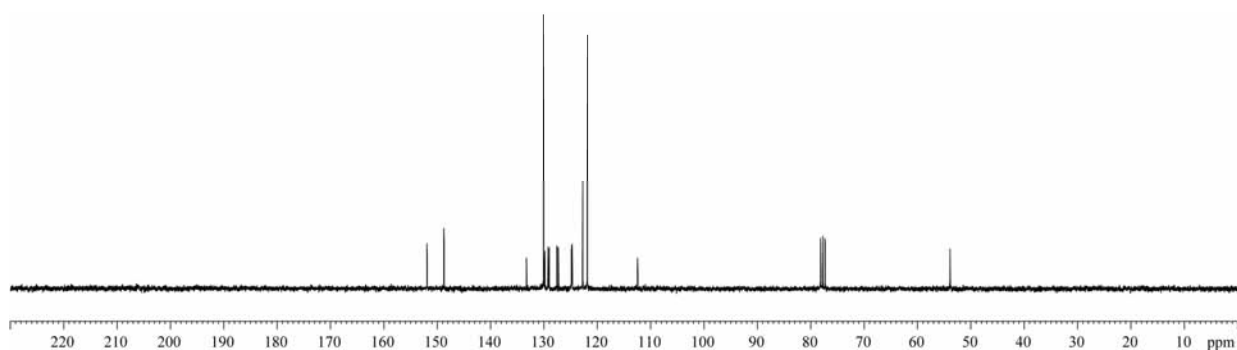
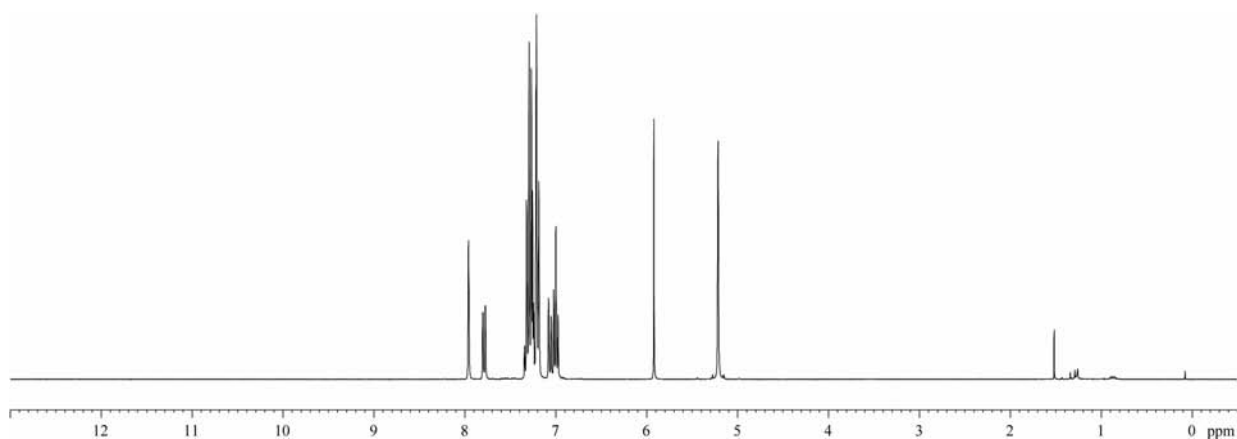
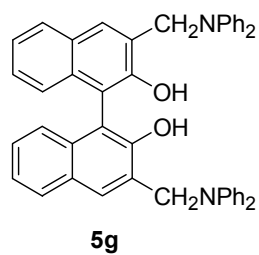
1.1.6. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de 3,3'-bis[(4-metilpiperacino)metil]-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno **5e**



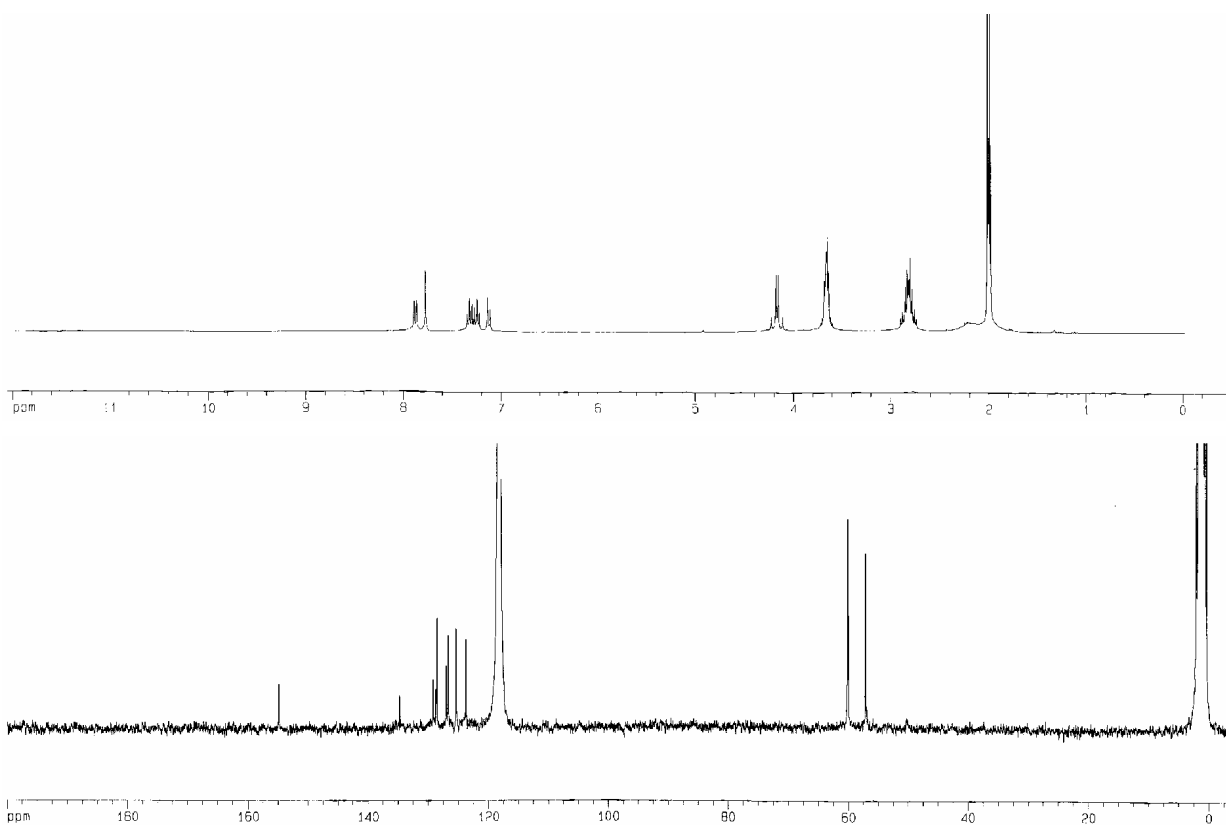
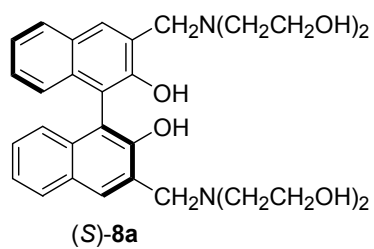
1.1.7. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de 3,3'-bis{[(6-metil-2-piridil)amino]metil}-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno **5f**



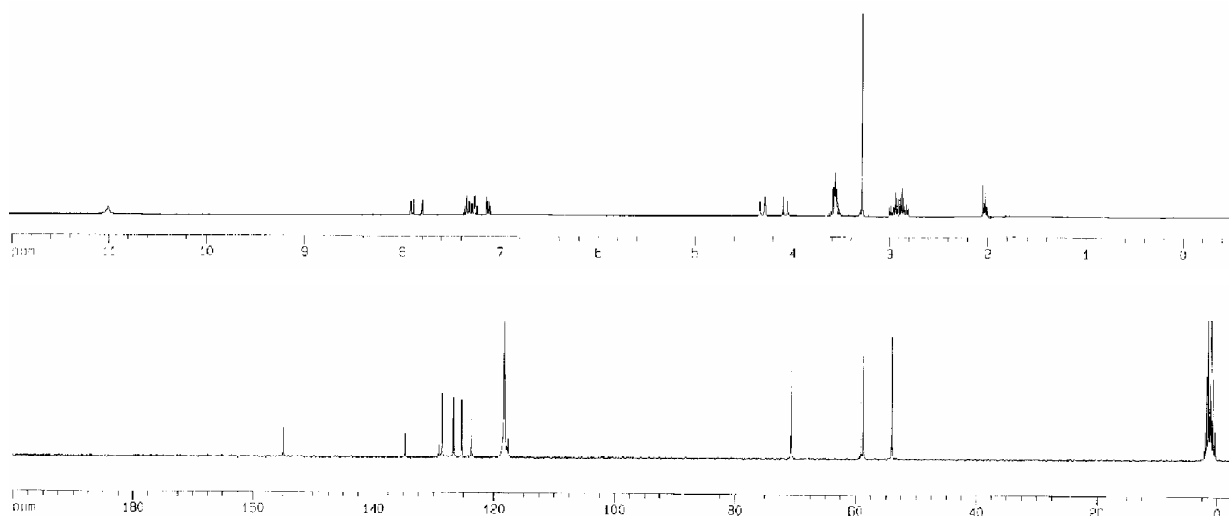
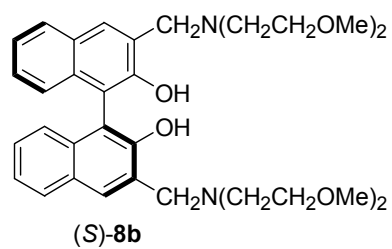
1.1.8. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de 3,3'-bis[(difenilamino)metil]-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno **5g**



1.1.9. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) y  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) de (S)-3,3'-bis[(dietanolamino)metil]-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno (S)-8a



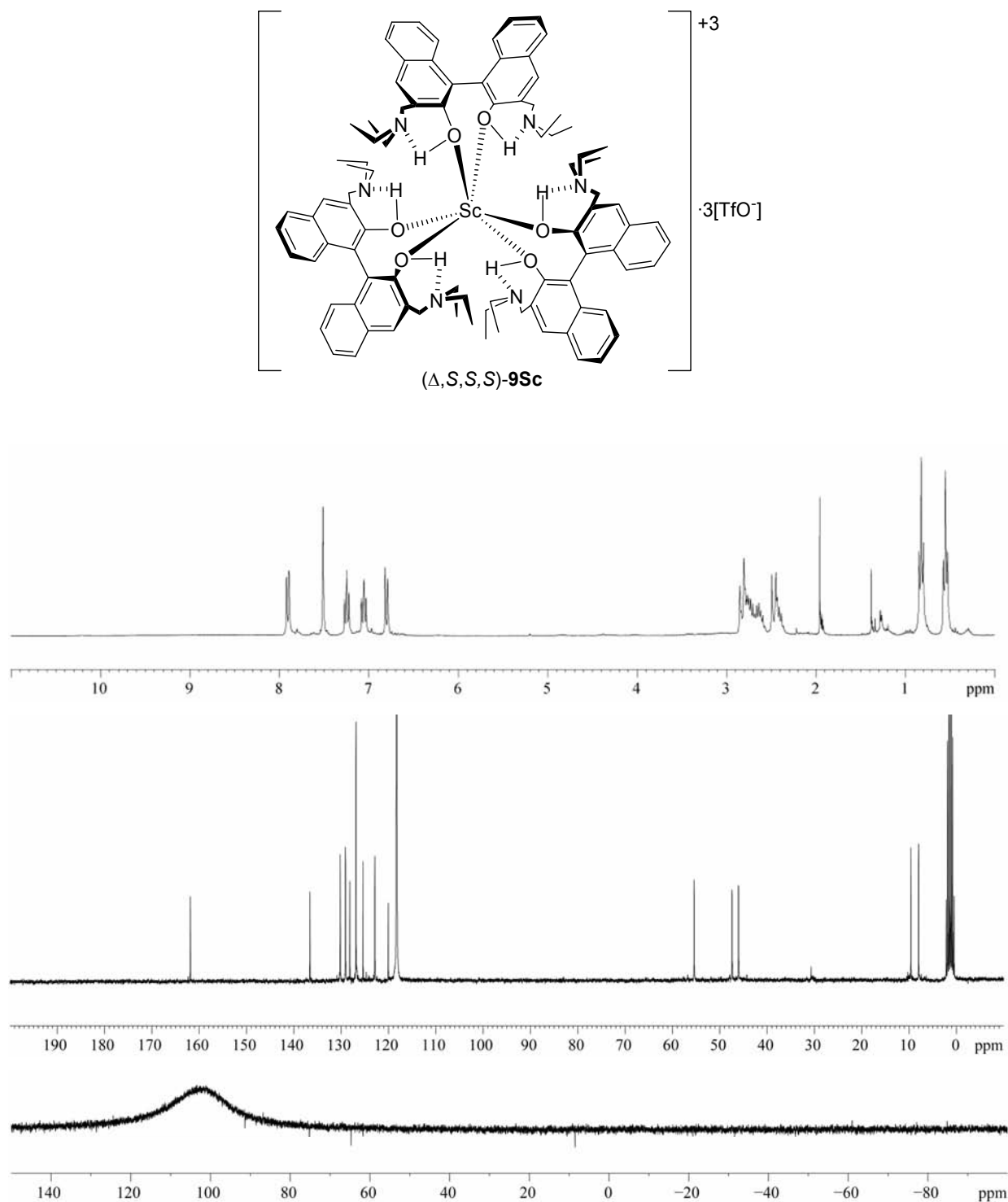
1.1.10. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) y  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) de (*S*)-3,3'-bis{[bis-(2-metoxietil)amino]metil}-2,2'-dihidroxi-1,1'-binaftaleno (*S*)-8b



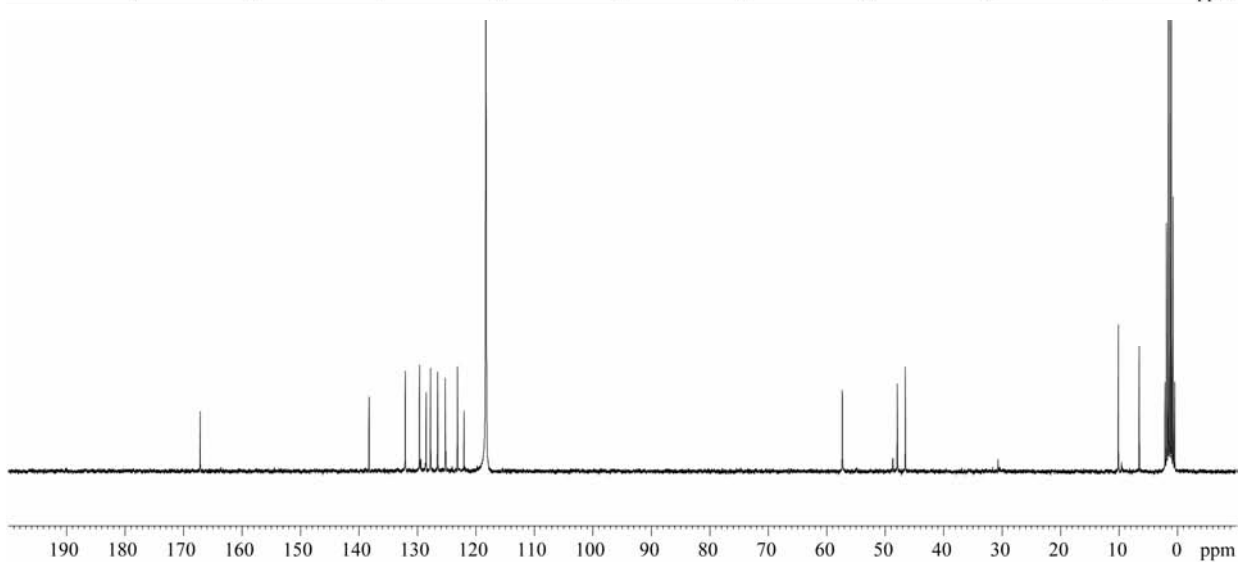
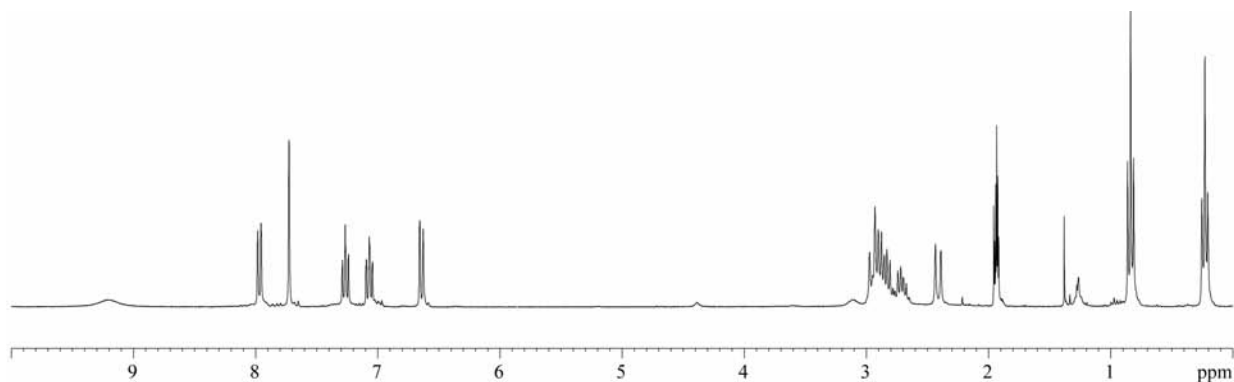
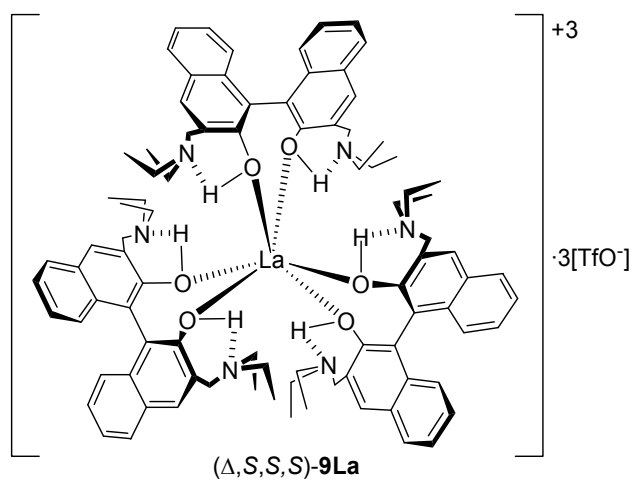


1.2. Espectros  $^1\text{H}$  NMR y  $^{13}\text{C}$  NMR de los complejos  $[(\Delta,S,S,S)\text{-binolam}]_3\cdot\text{Ln}(\text{OTf})_3$  ( $\Delta,S,S,S$ )-9Ln

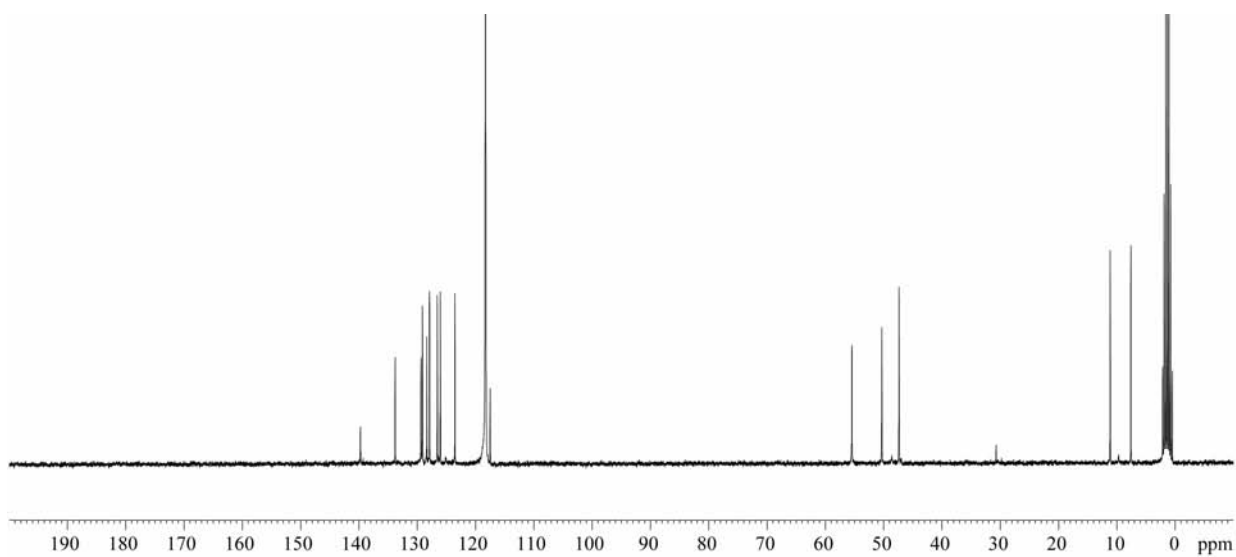
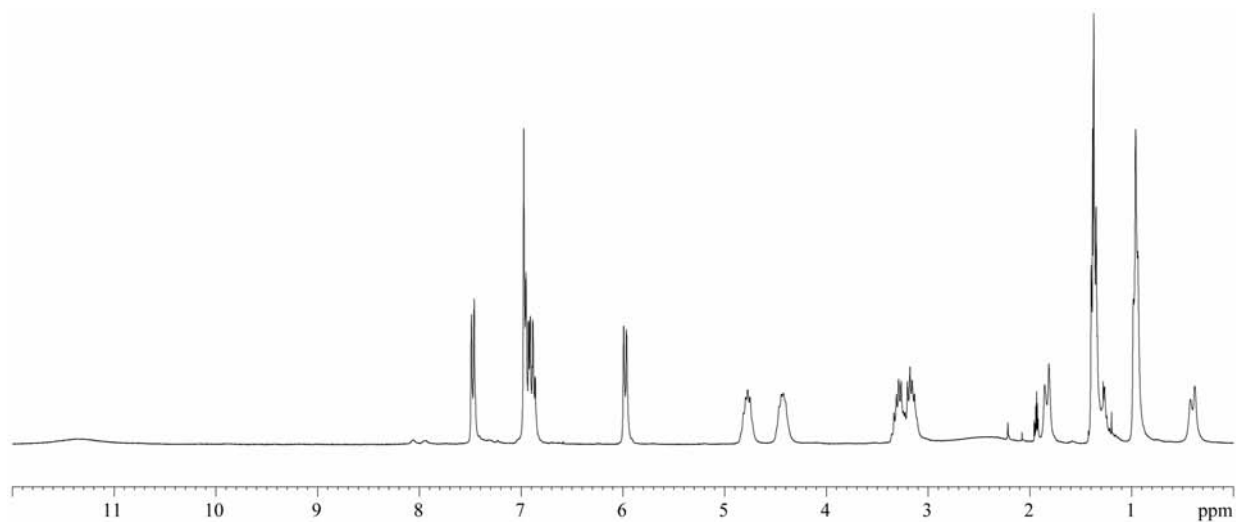
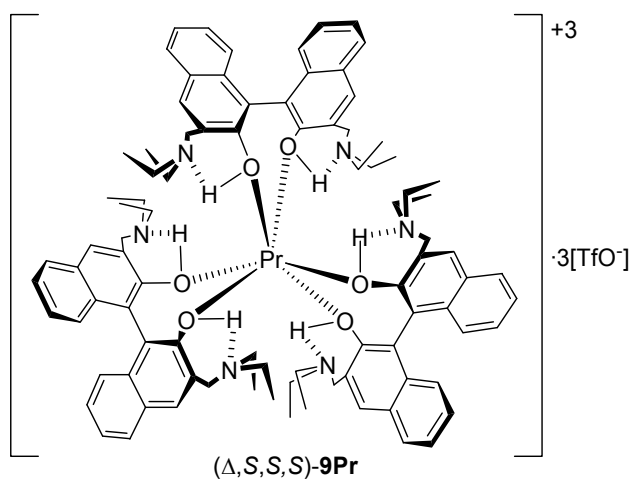
1.2.1. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ),  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) y  $^{45}\text{Sc}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) del complejo  $[(\Delta,S,S,S)\text{-binolam}]_3\cdot\text{Sc}(\text{OTf})_3$  ( $\Delta,S,S,S$ )-9Sc



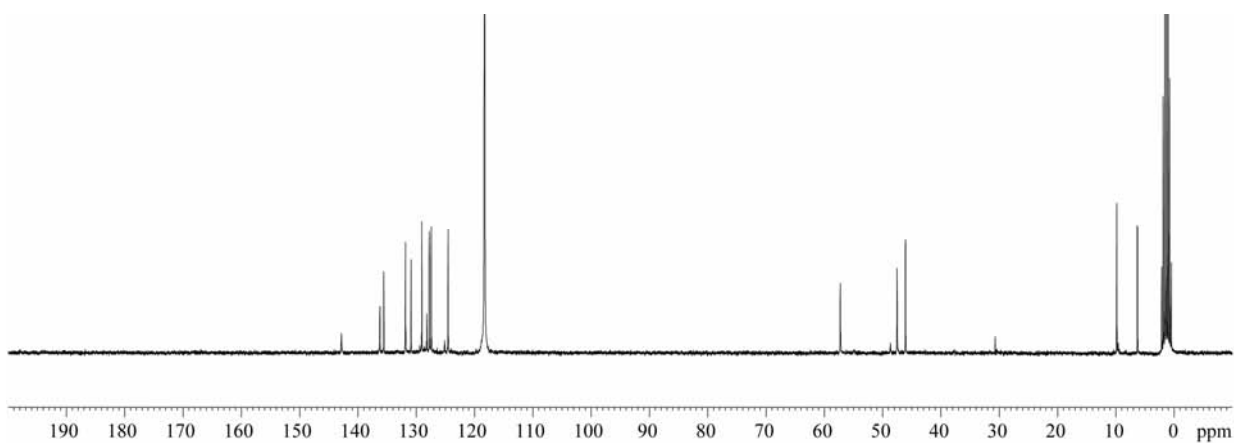
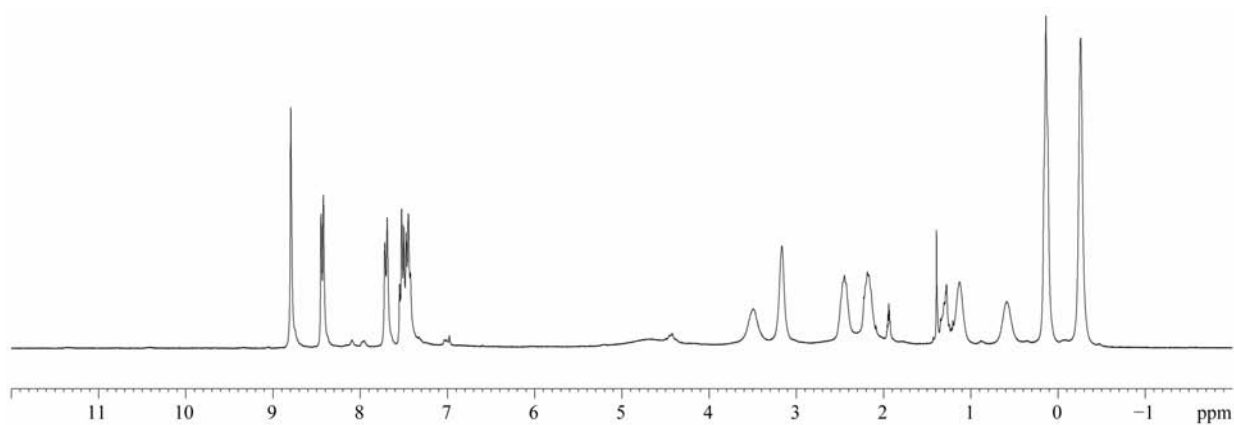
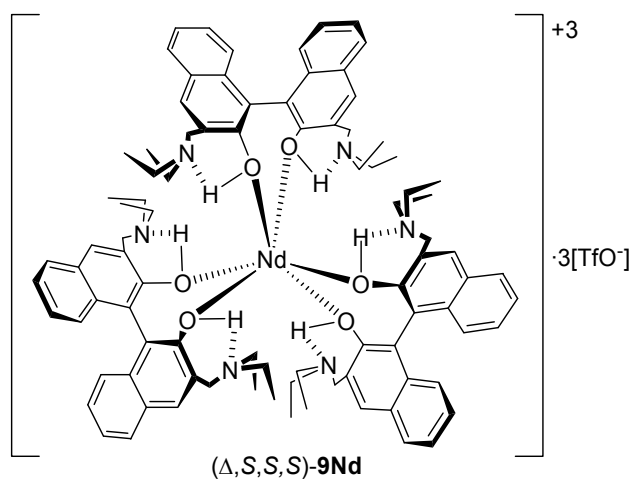
1.2.2. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) y  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) del complejo  $[(\Delta,S,S,S)\text{-binolam}]_3\cdot\text{La}(\text{OTf})_3$  ( $\Delta,S,S,S$ )-9La



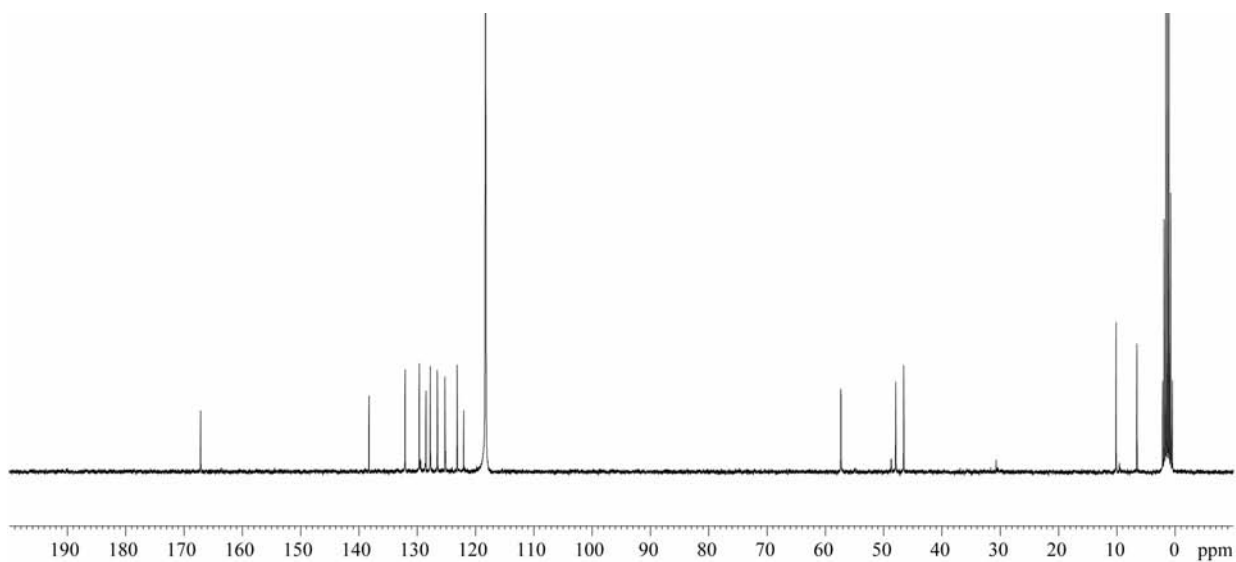
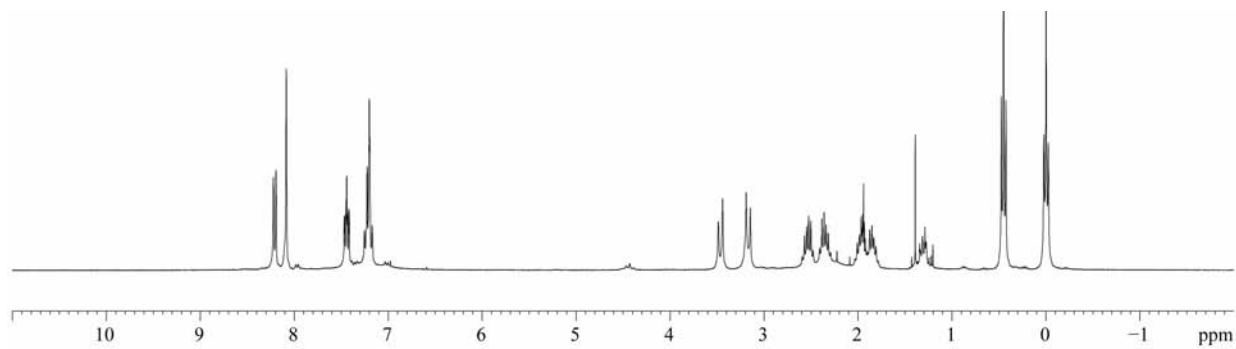
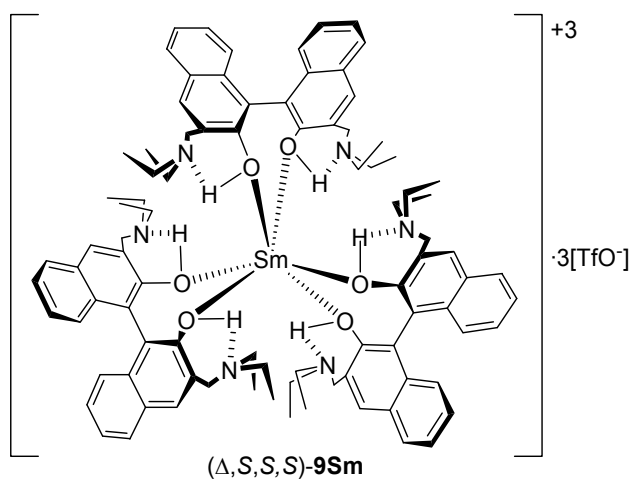
1.2.3. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) y  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) del complejo  $[(\Delta,S,S,S)\text{-binolam}]_3\text{Pr}(\text{OTf})_3$  ( $\Delta,S,S,S$ )-9Pr



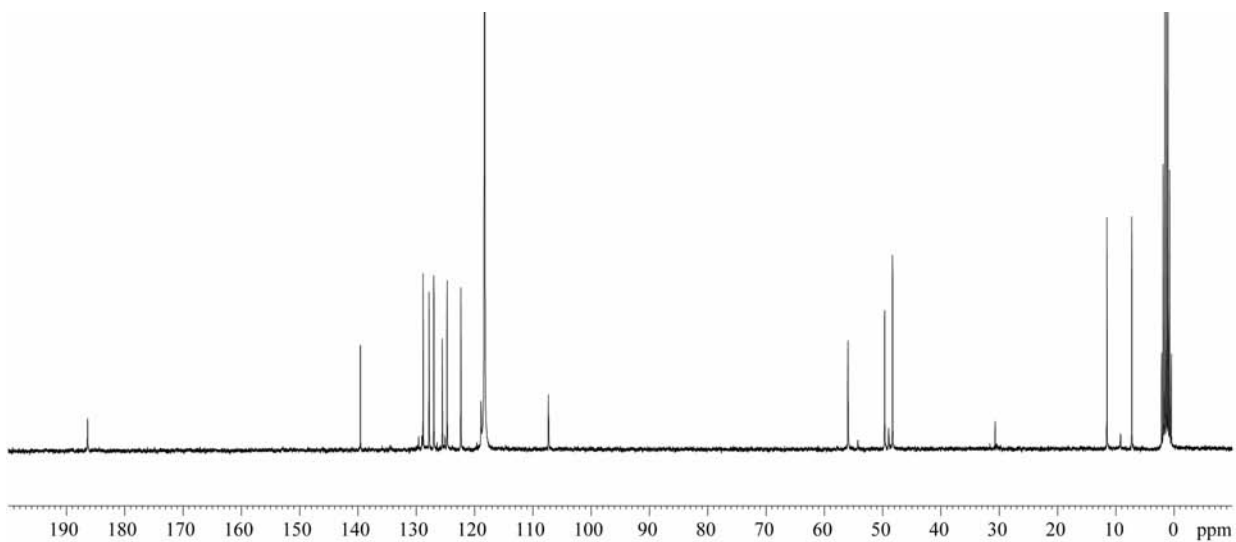
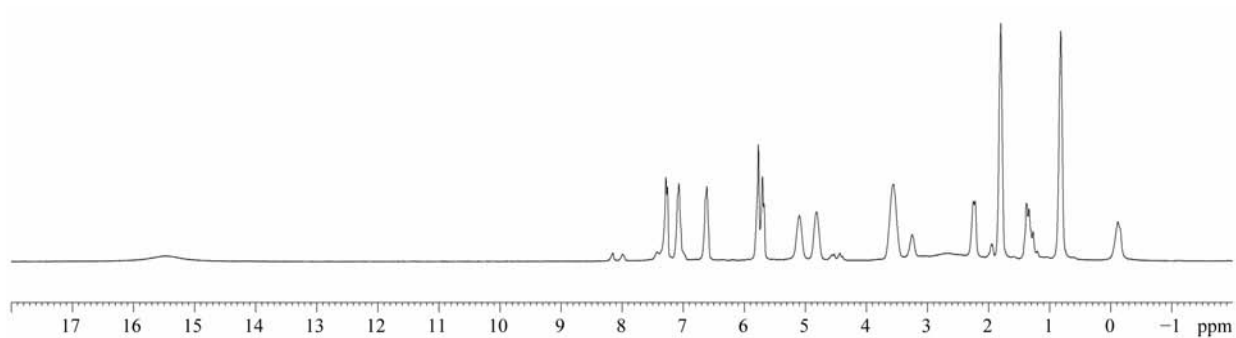
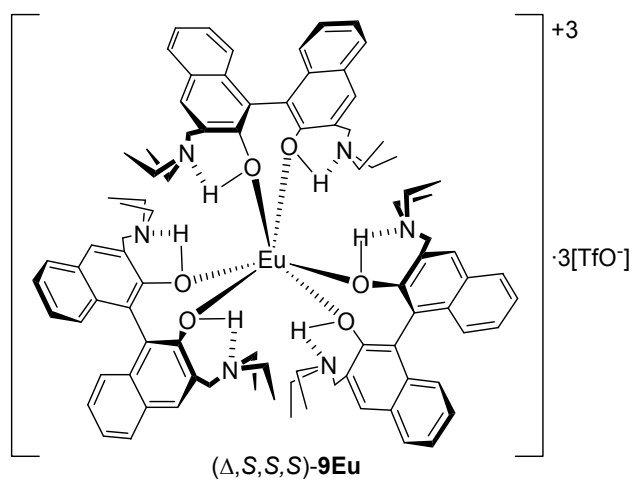
1.2.4. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) y  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) del complejo  $[(\Delta,S,S,S)\text{-binolam}]_3\cdot\text{Nd}(\text{OTf})_3$  ( $\Delta,S,S,S$ )-9Nd



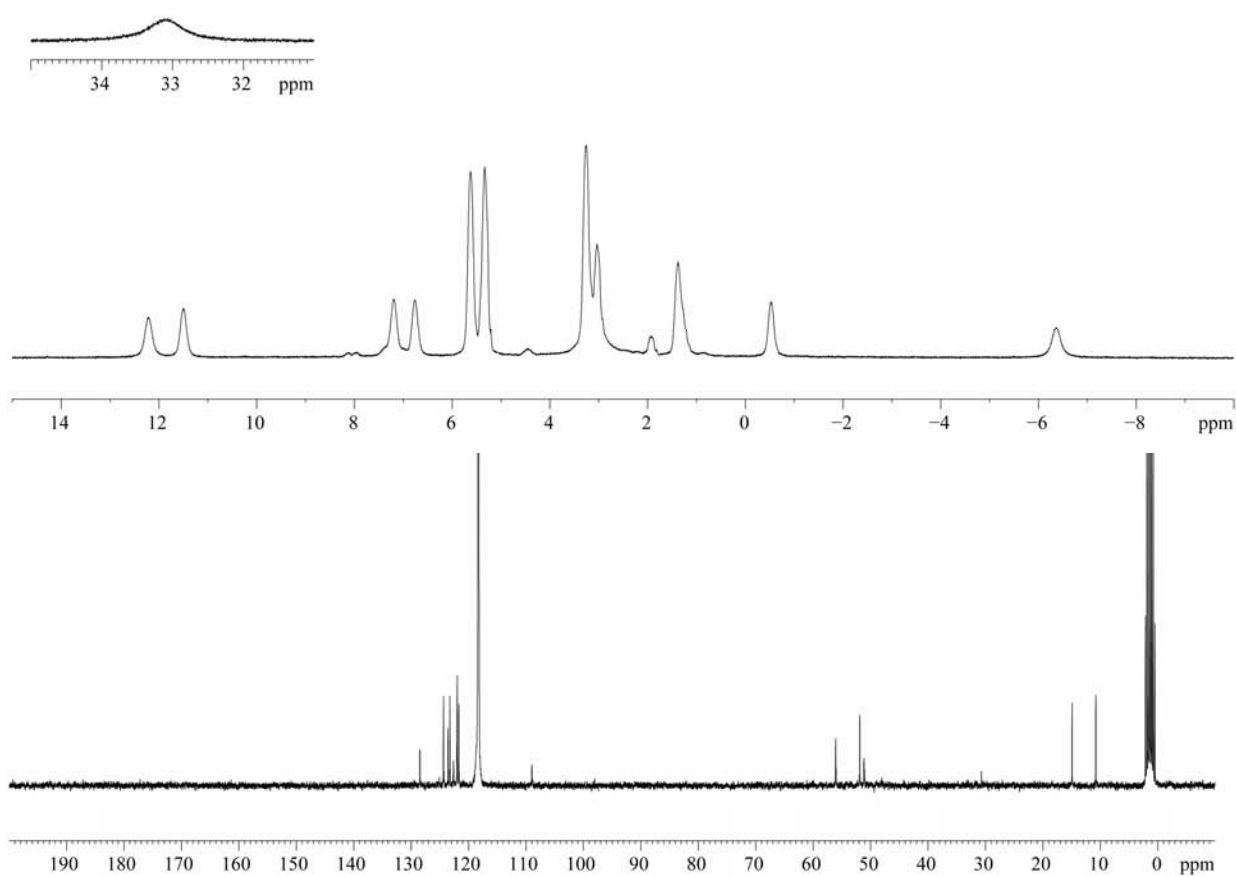
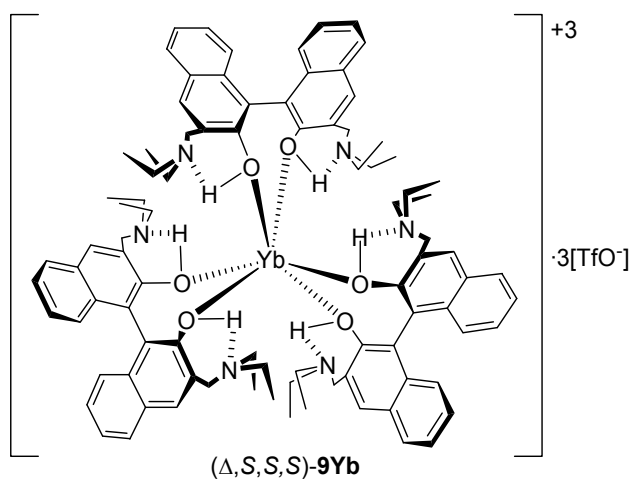
1.2.5. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) y  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) del complejo  $[(\Delta,S,S,S)\text{-binolam}]_3\cdot\text{Sm}(\text{OTf})_3$  ( $\Delta,S,S,S$ )-9Sm

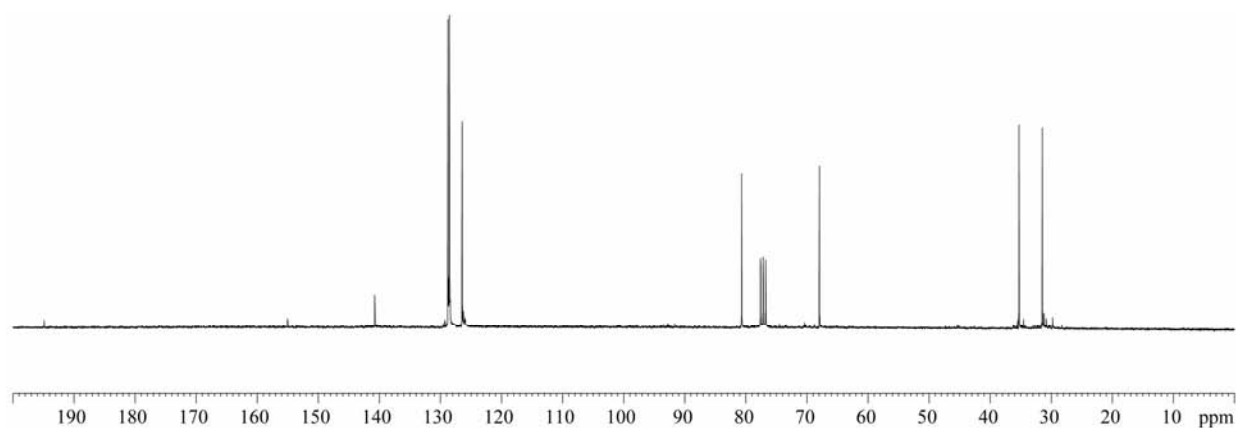
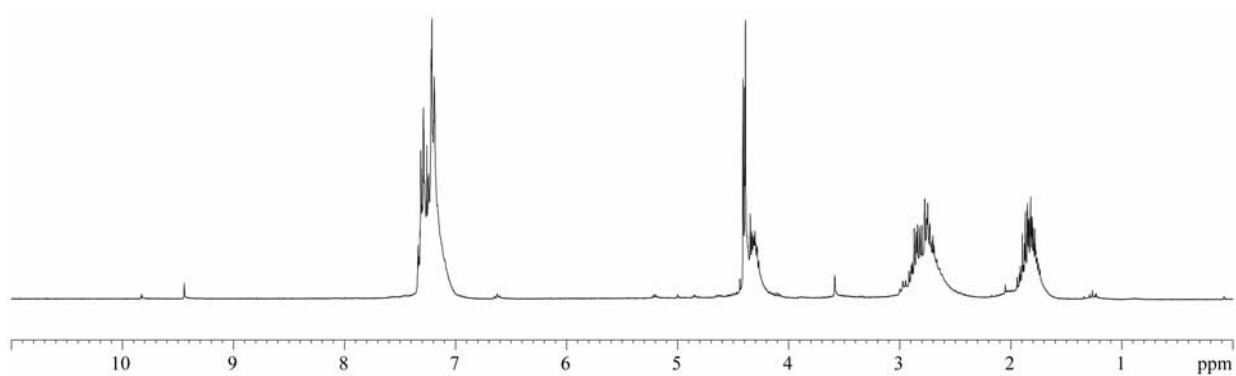
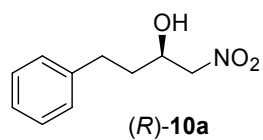


1.2.6. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) y  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) del complejo  $[(\Delta,S,S,S)\text{-binolam}]_3\cdot\text{Eu}(\text{OTf})_3$  ( $\Delta,S,S,S$ )-9Eu



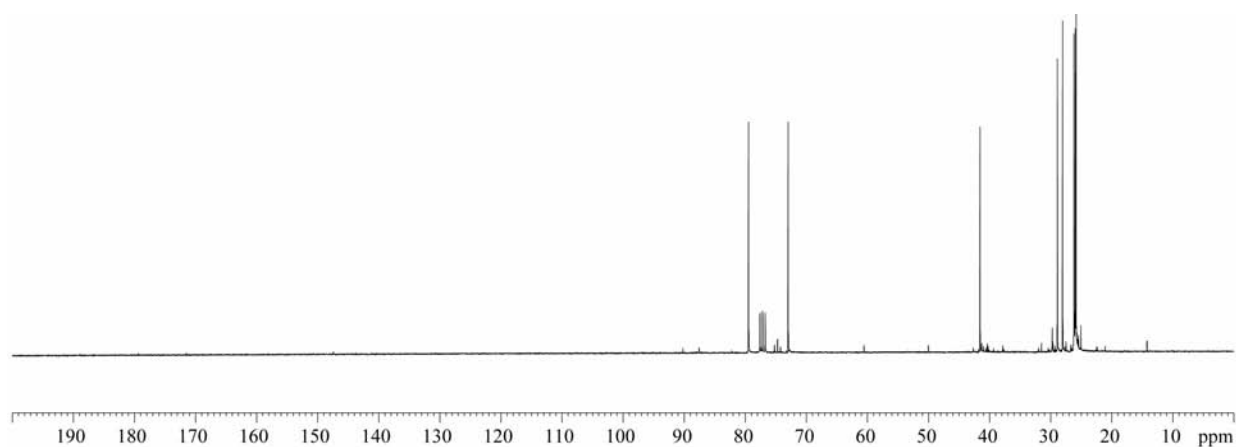
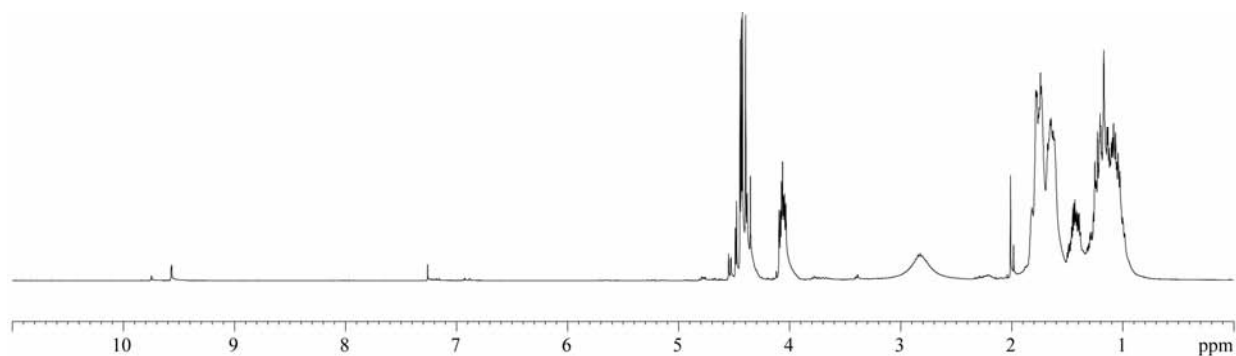
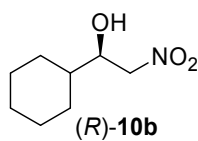
1.2.7. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) y  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) del complejo  $[(\Delta,S,S,S)\text{-binolam}]_3\cdot\text{Yb}(\text{OTf})_3$  ( $\Delta,S,S,S$ )-9Yb



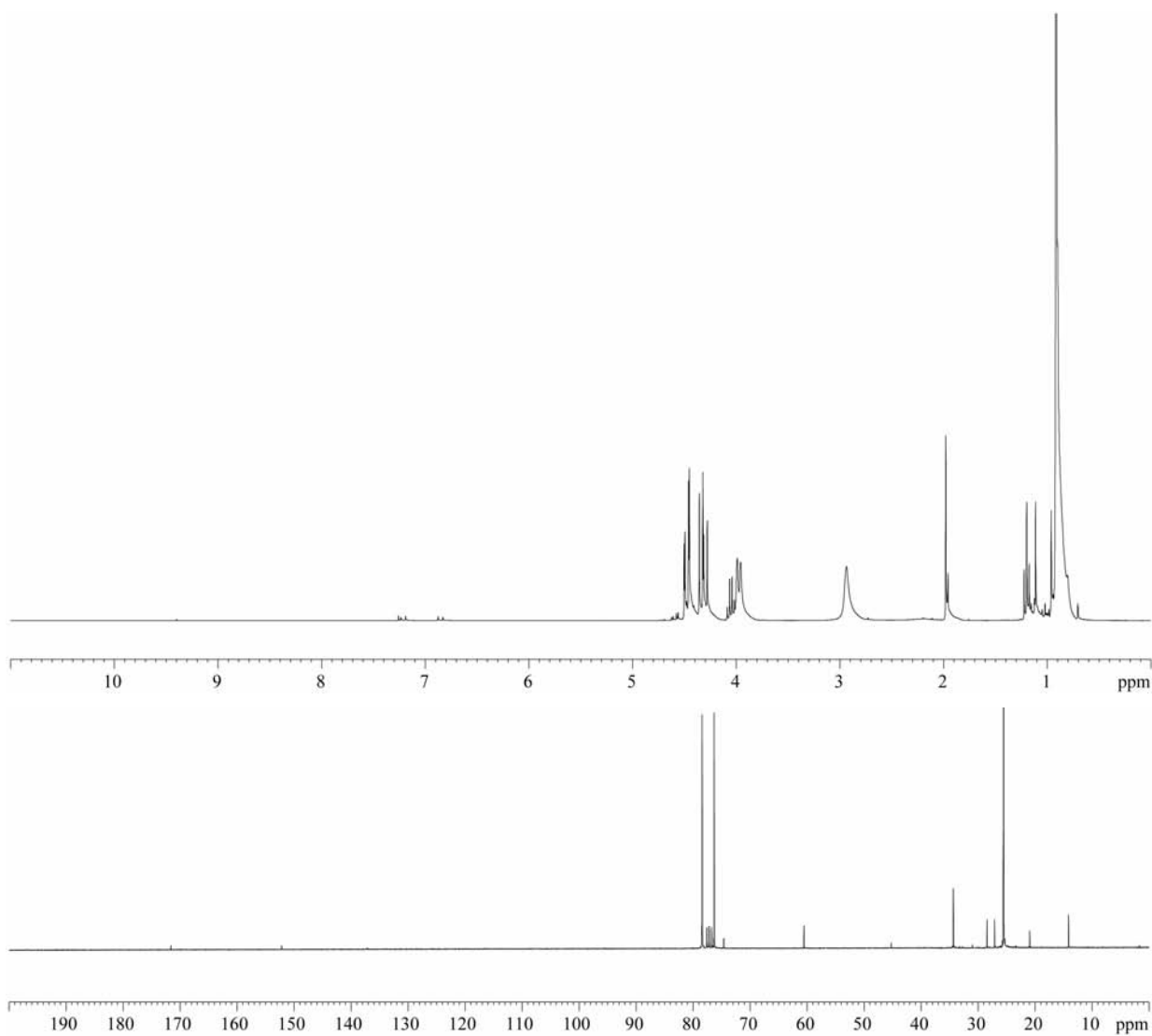
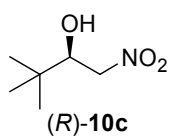
1.3. Espectros  $^1\text{H}$  NMR y  $^{13}\text{C}$  NMR de los  $\beta$ -nitroalcoholes 10a-i1.3.1. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de (*R*)-4-fenil-1-nitro-2-butanol (*R*)-10a



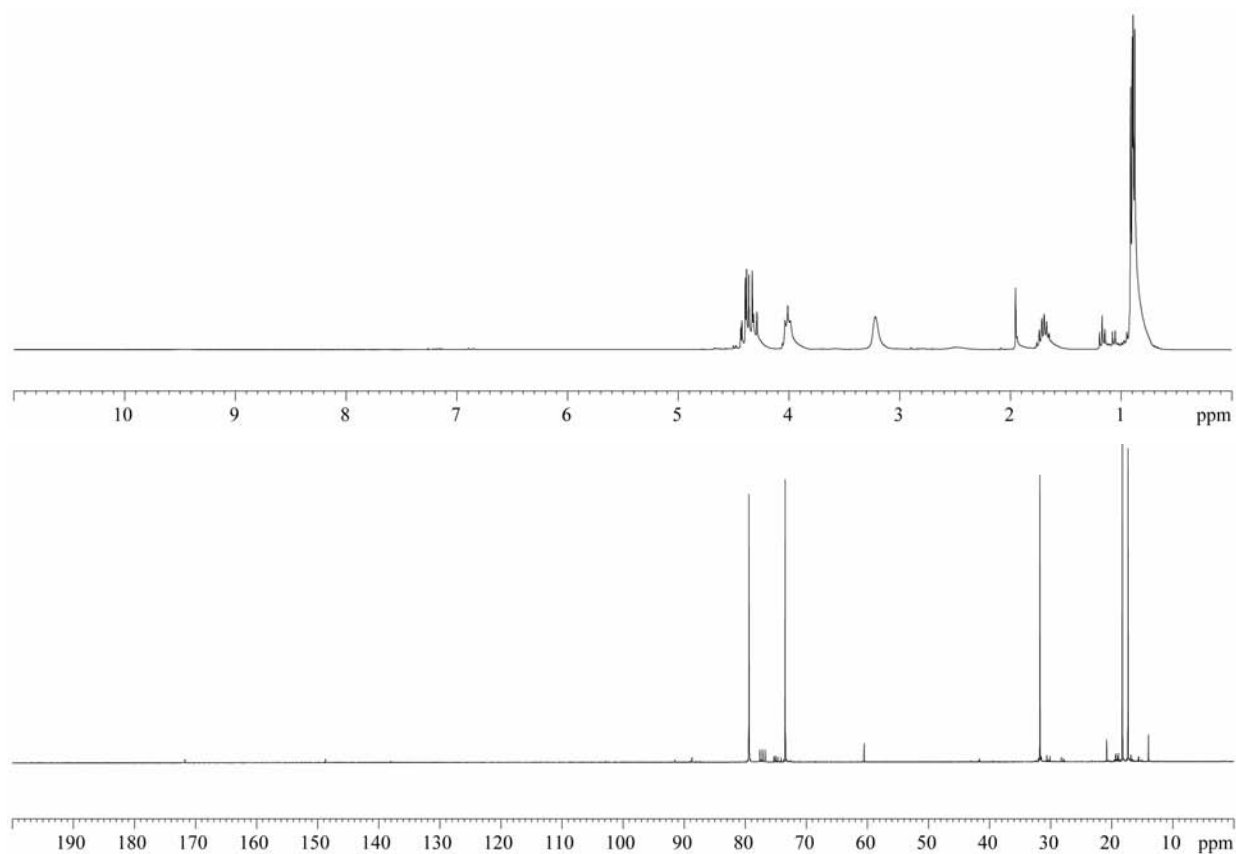
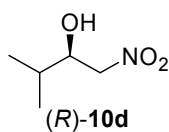
1.3.2. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de (*R*)-1-ciclohexil-2-nitroetanol (*R*)-10b

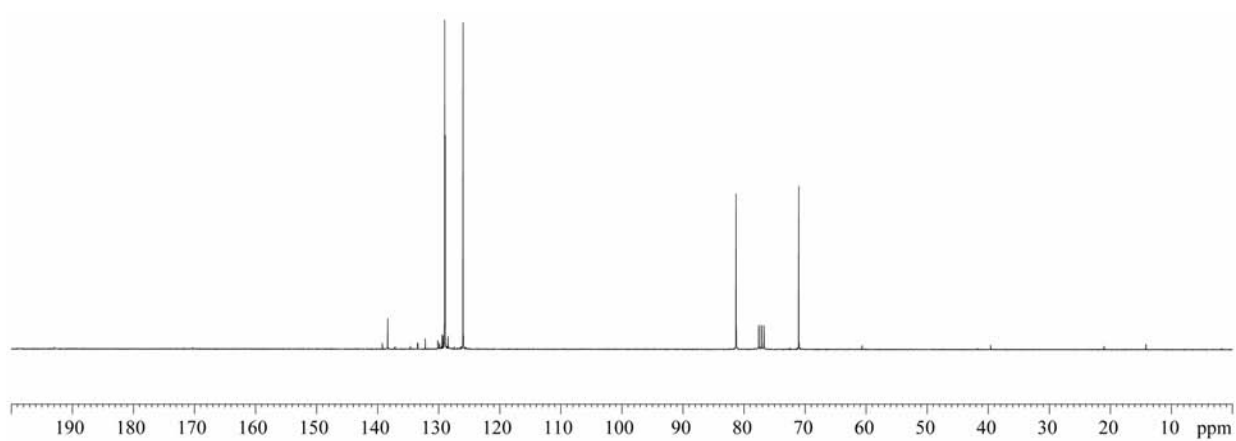
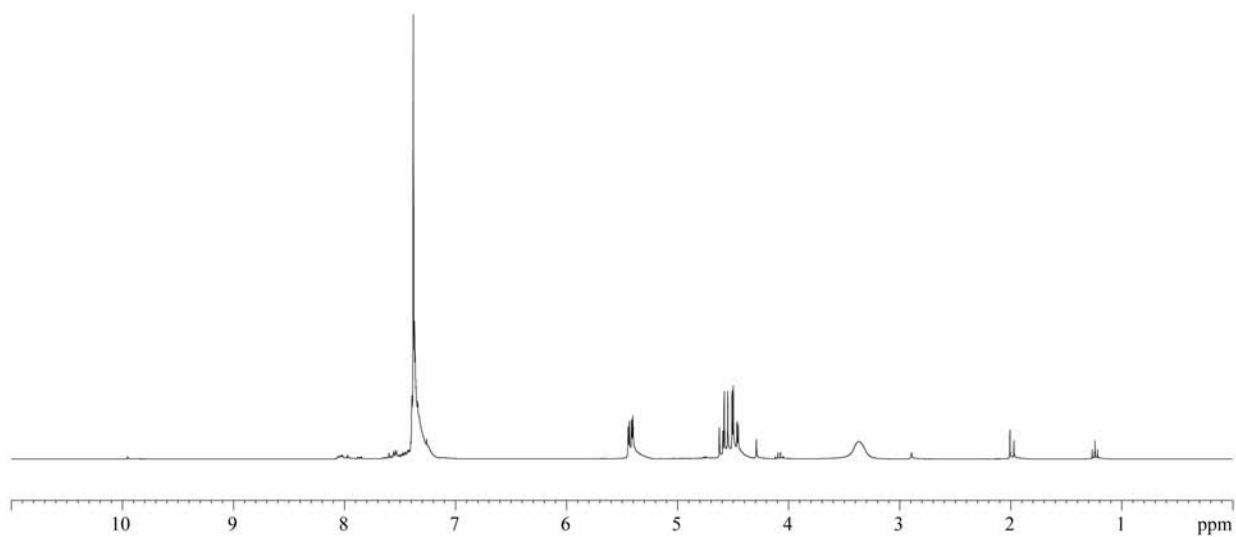
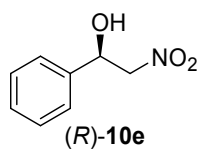


1.3.3. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de (*R*)-3,3'-dimetil-1-nitro-2-butanol  
(*R*)-10c

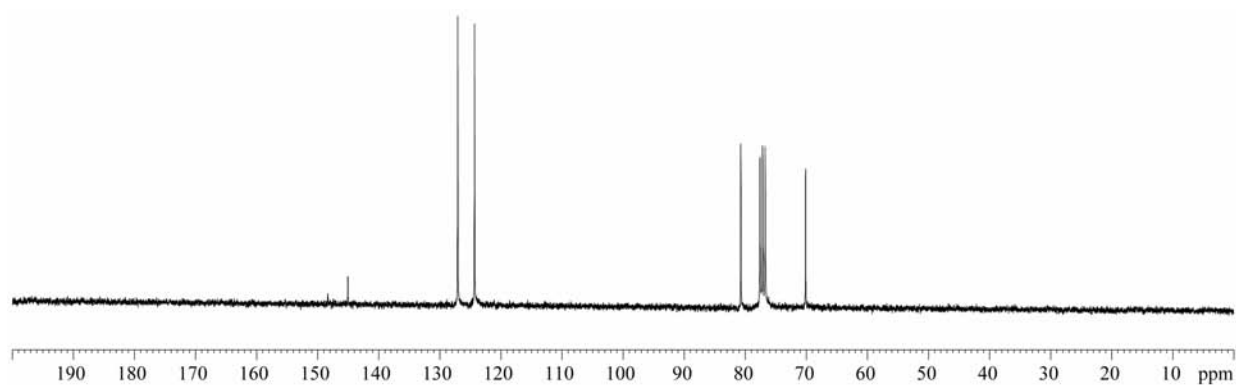
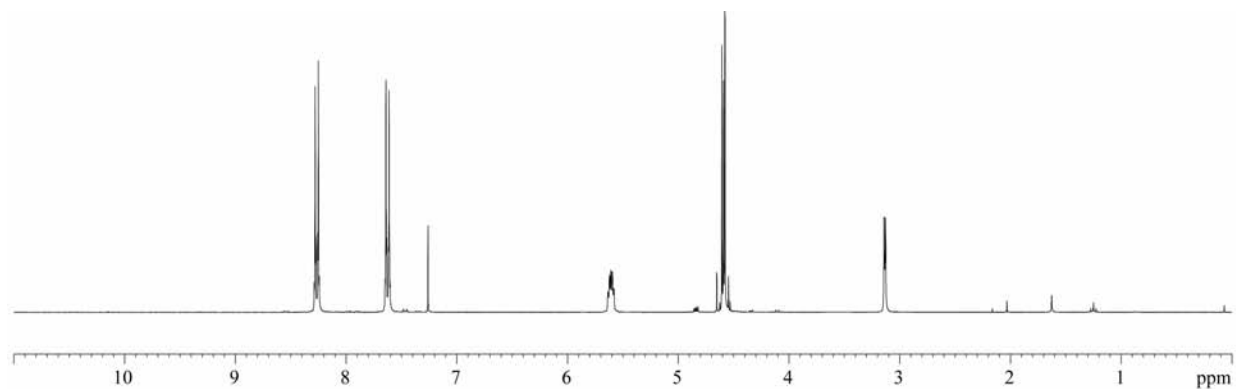
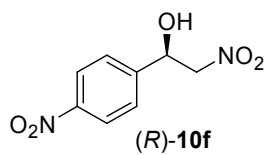


1.3.4. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de (*R*)-3-metil-1-nitro-2-butanol (*R*)-10d

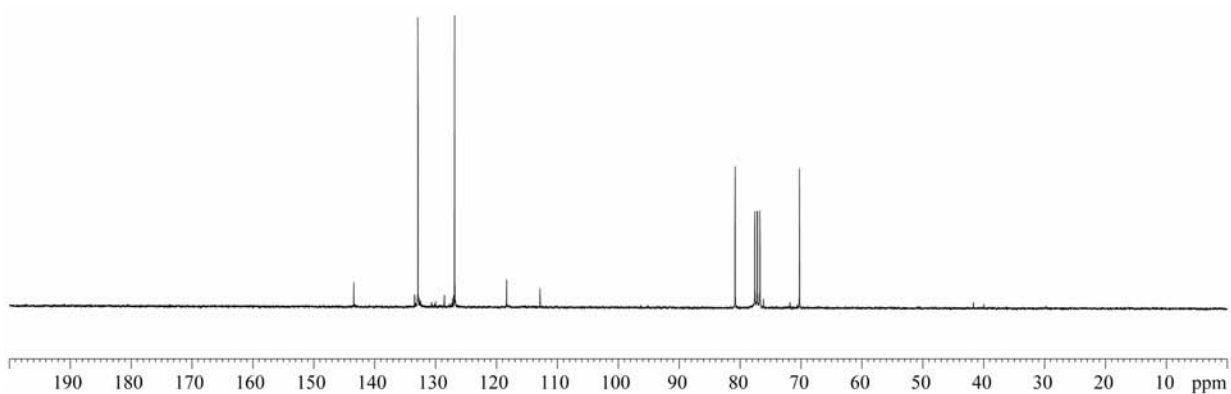
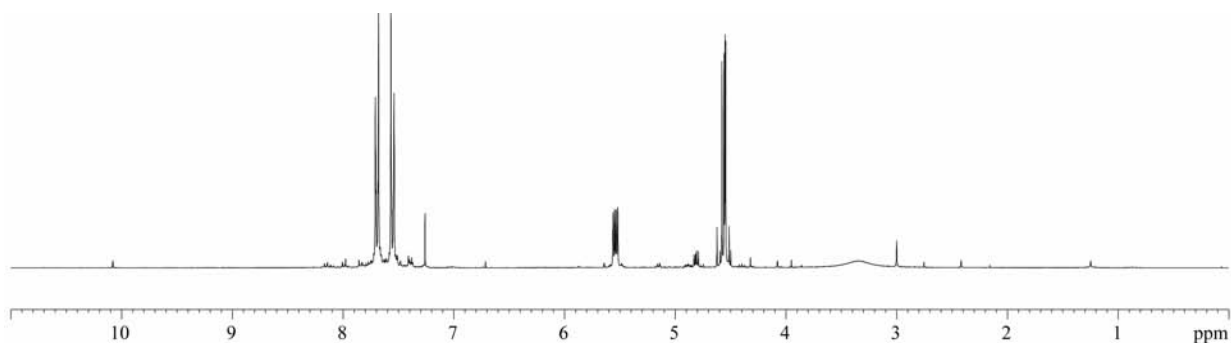
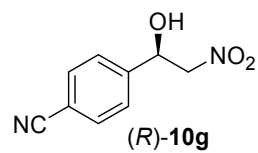


1.3.5. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de (*R*)-1-fenil-2-nitroetanol (*R*)-10e

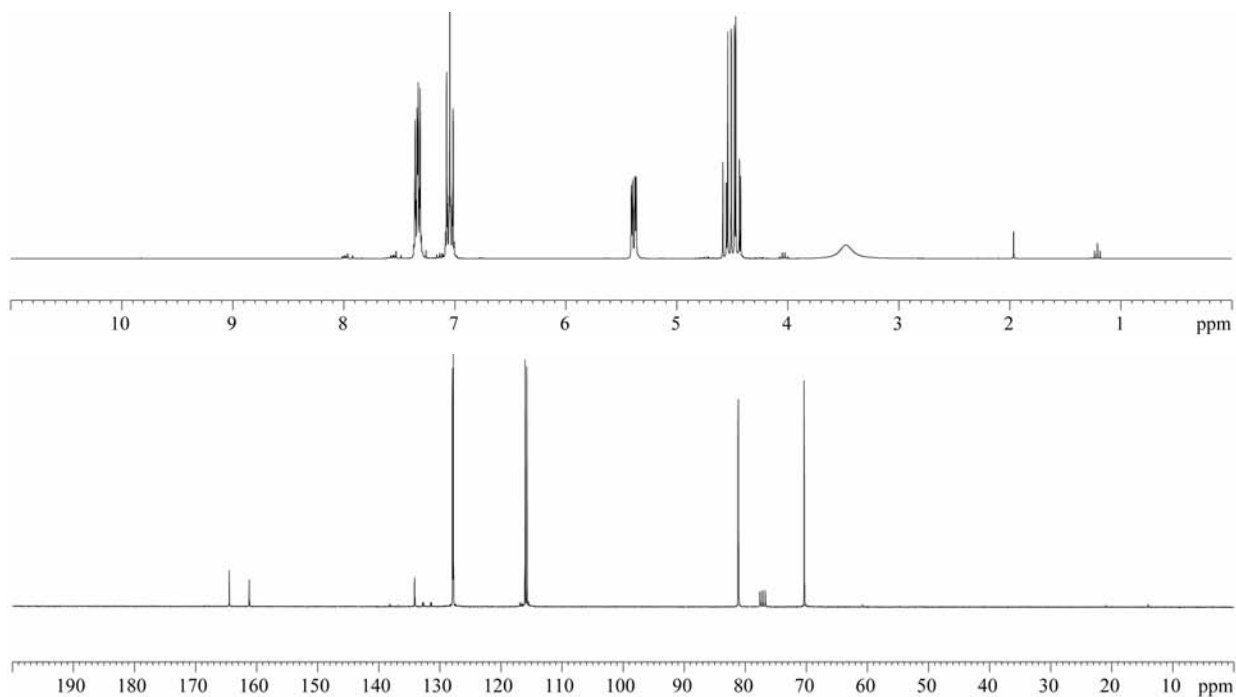
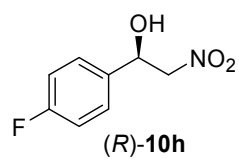
1.3.6. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de (*R*)-2-nitro-1-(4-nitrofenil)etanol (*R*)-10f

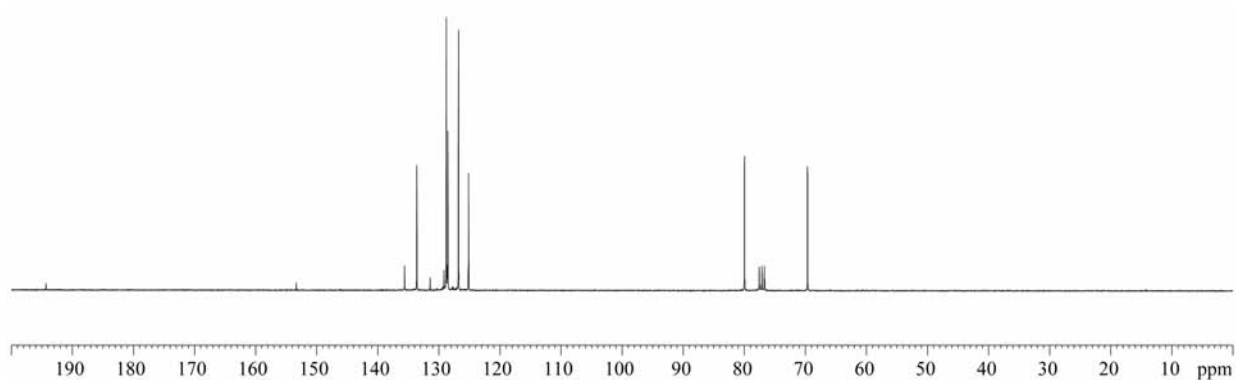
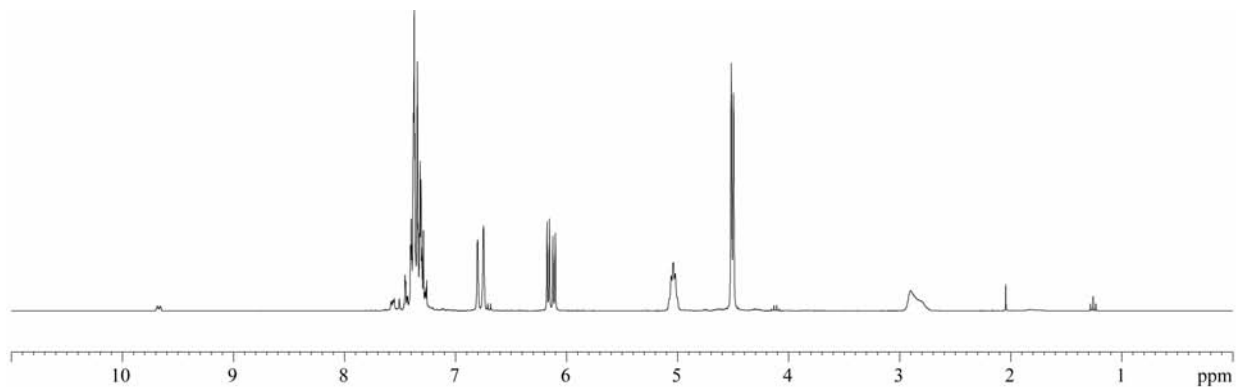
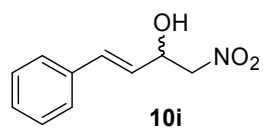


1.3.7. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de (*R*)-4-(1-hidroxi-2-nitroetil)benzonitrilo (*R*)-10g



1.3.8. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de (*R*)-1-(4-fluorofenil)-2-nitroetanol (*R*)-10h

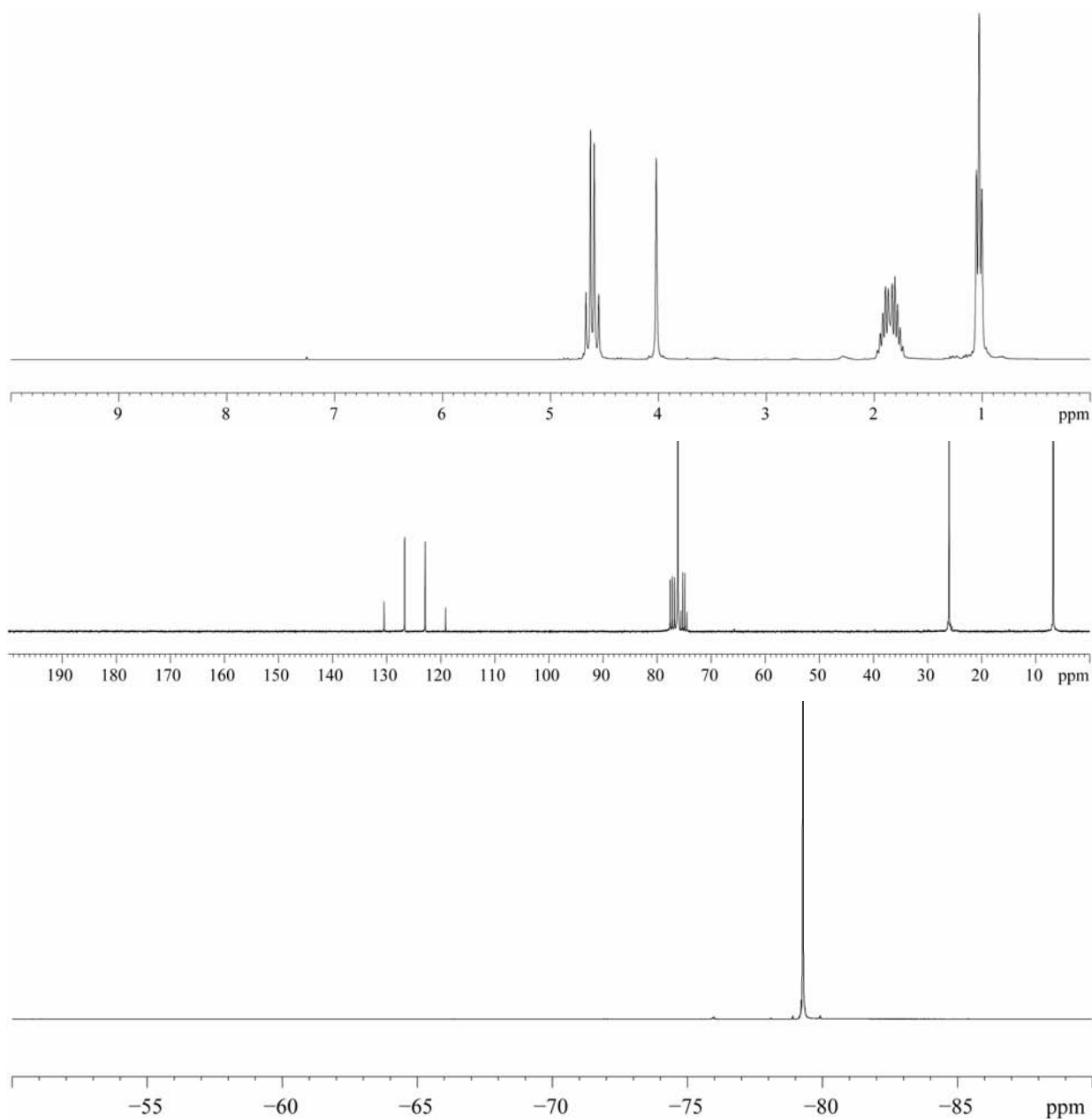
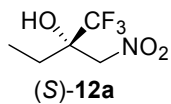


1.3.9. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de 4-fenil-1-nitro-3-buten-2-ol **10i**

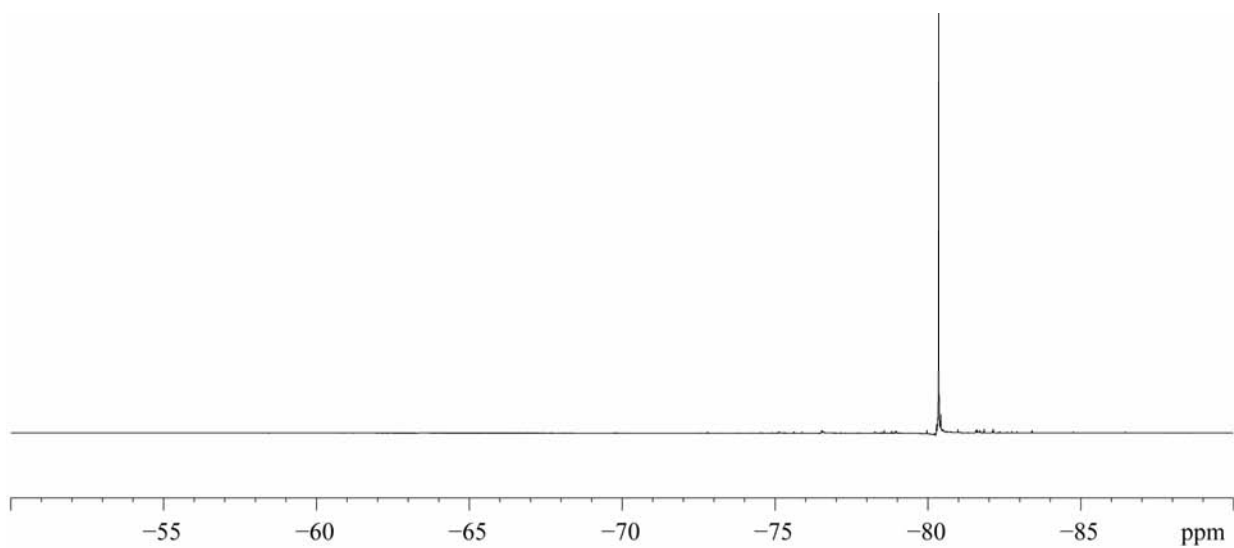
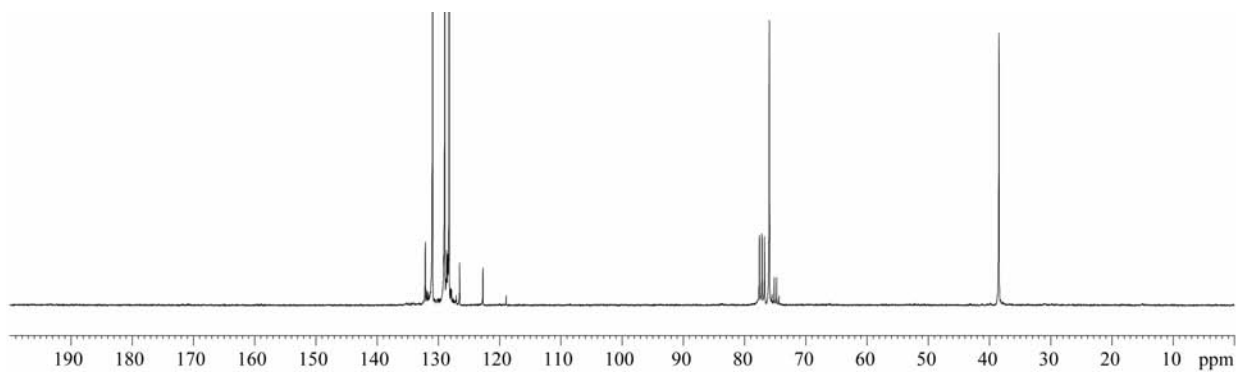
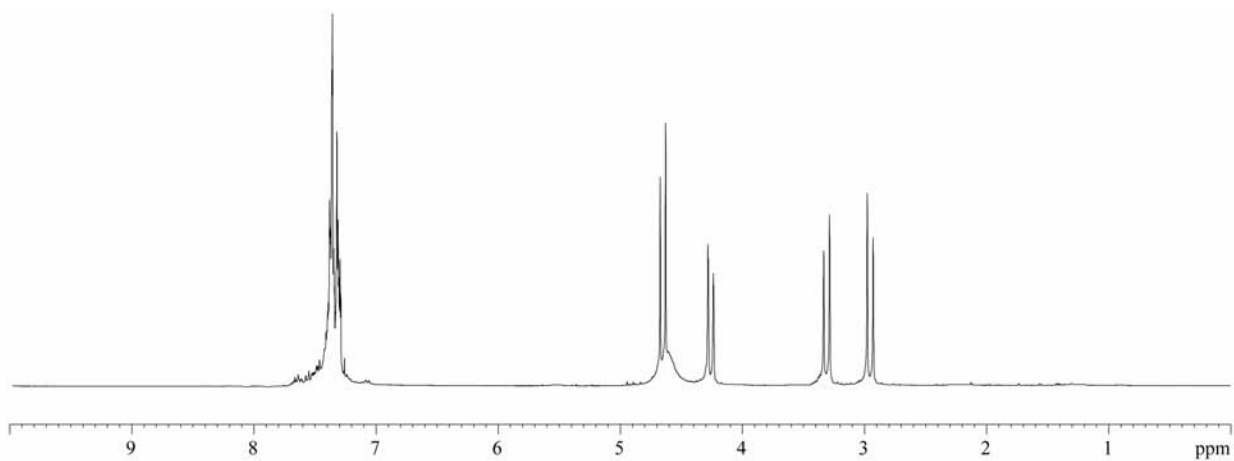
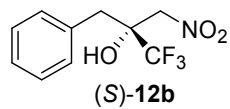


1.4. Espectros  $^1\text{H}$  NMR,  $^{13}\text{C}$  NMR y  $^{19}\text{F}$  NMR de los  $\alpha$ -trifluorometil- $\beta$ -nitroalcoholes terciarios 12a-g

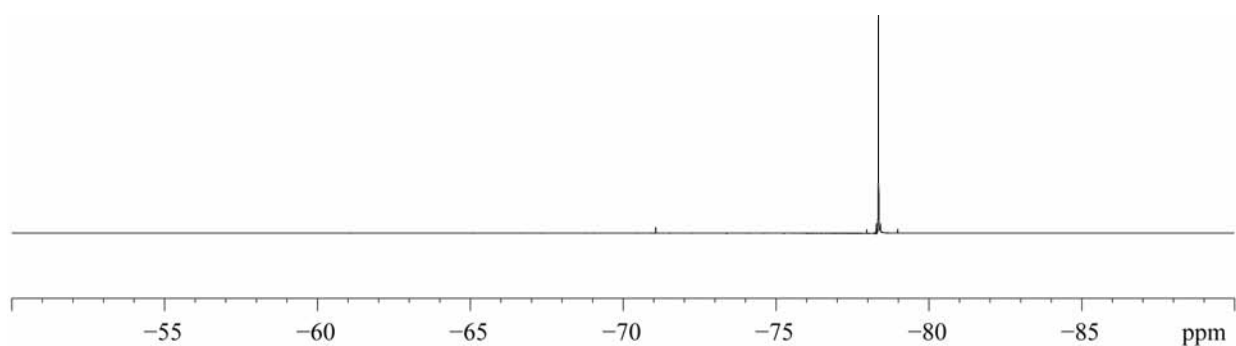
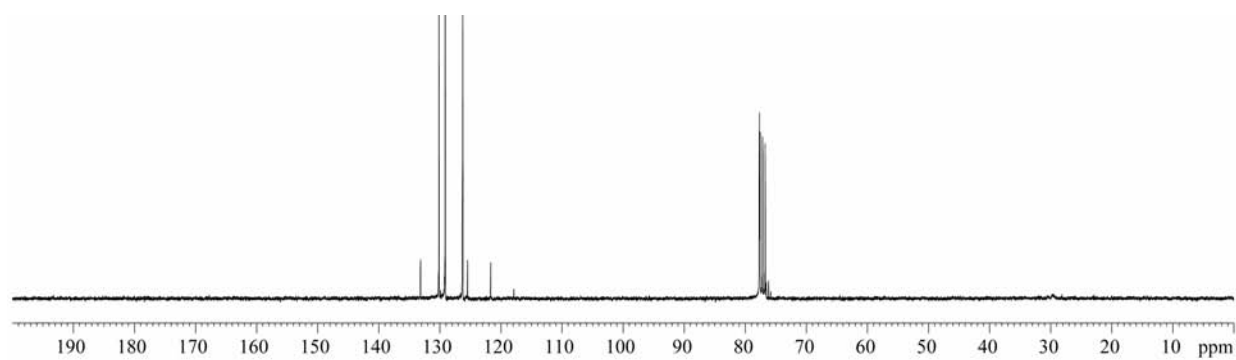
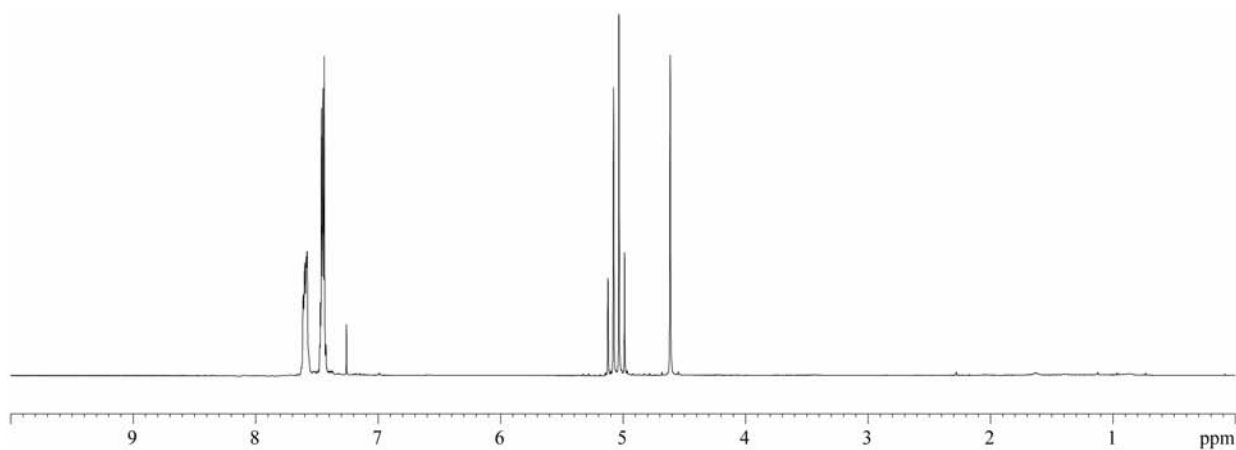
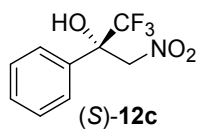
1.4.1. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de (*S*)-1,1,1-trifluoro-2-nitrometil-2-butanol (*S*)-12a



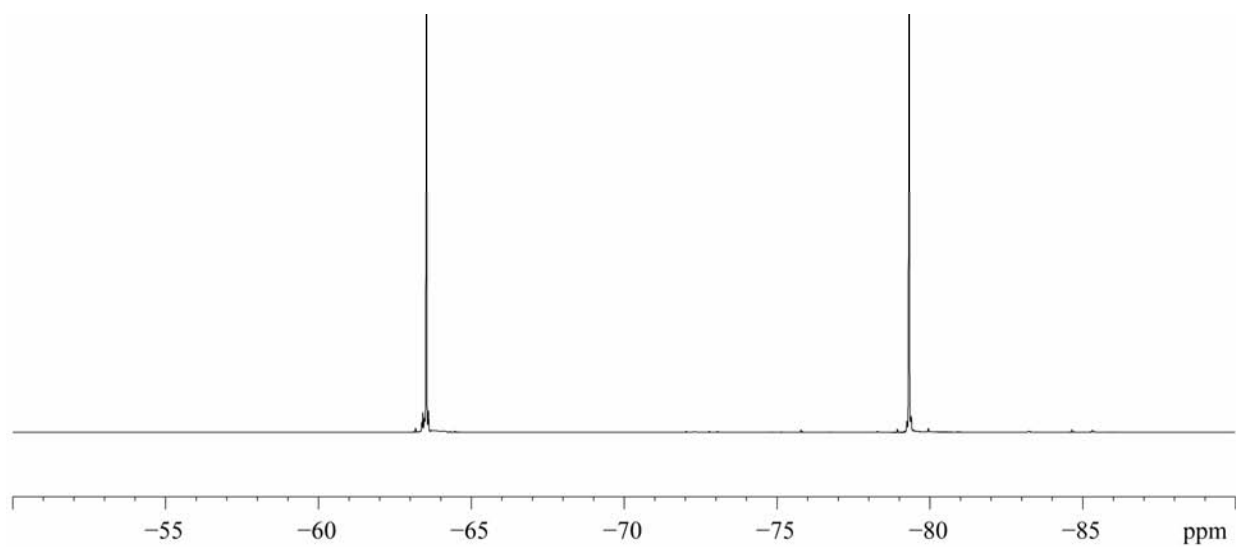
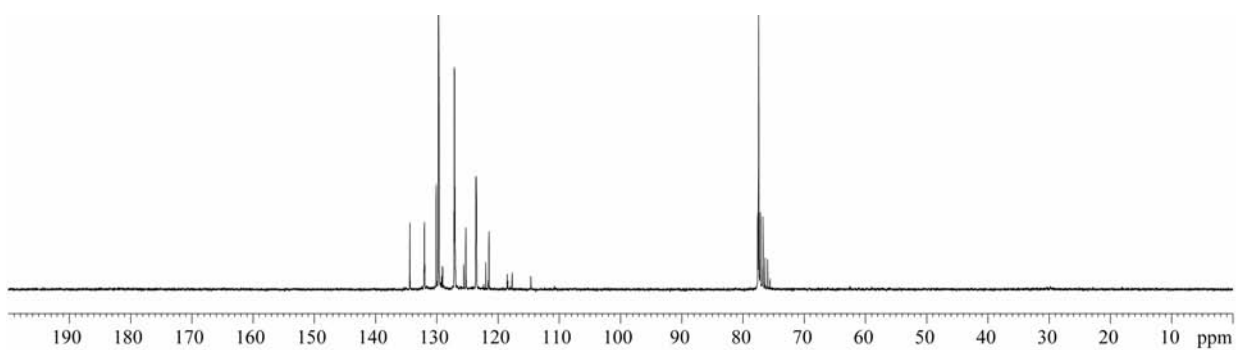
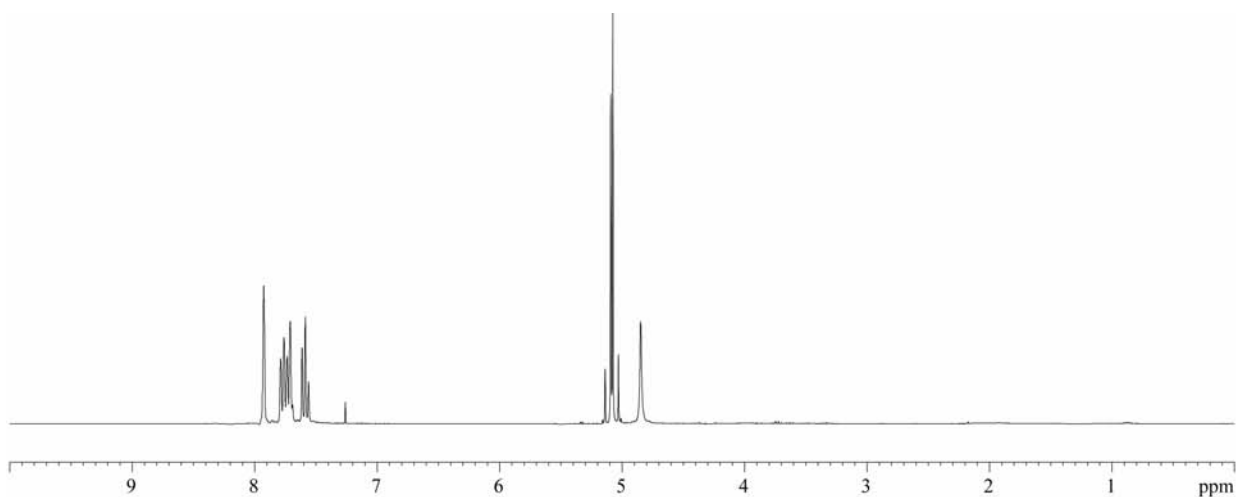
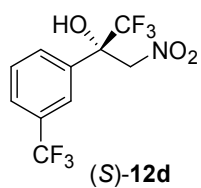
1.4.2. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de (*S*)-3-fenil-1,1,1-trifluoro-2-nitrometil-2-propanol (*S*)-12b



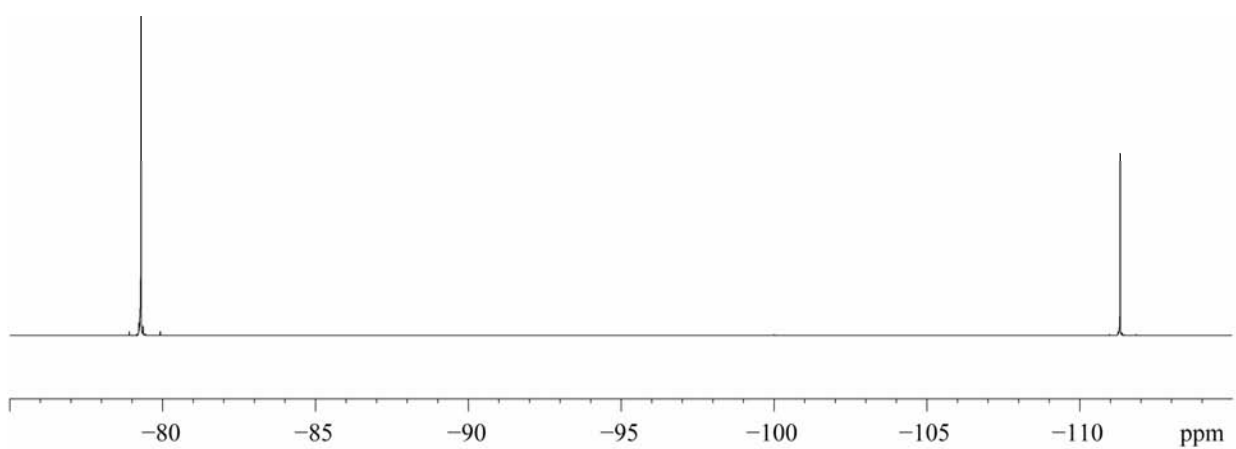
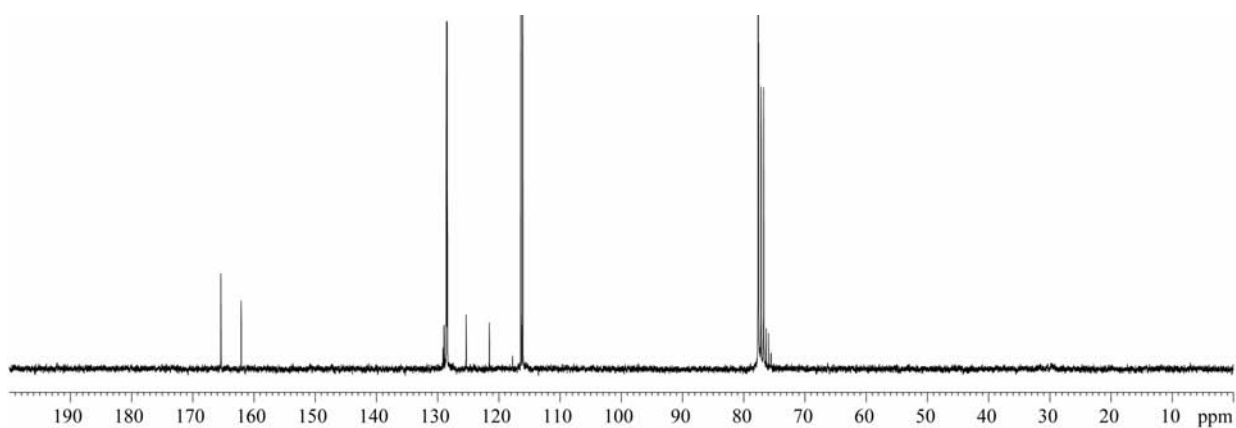
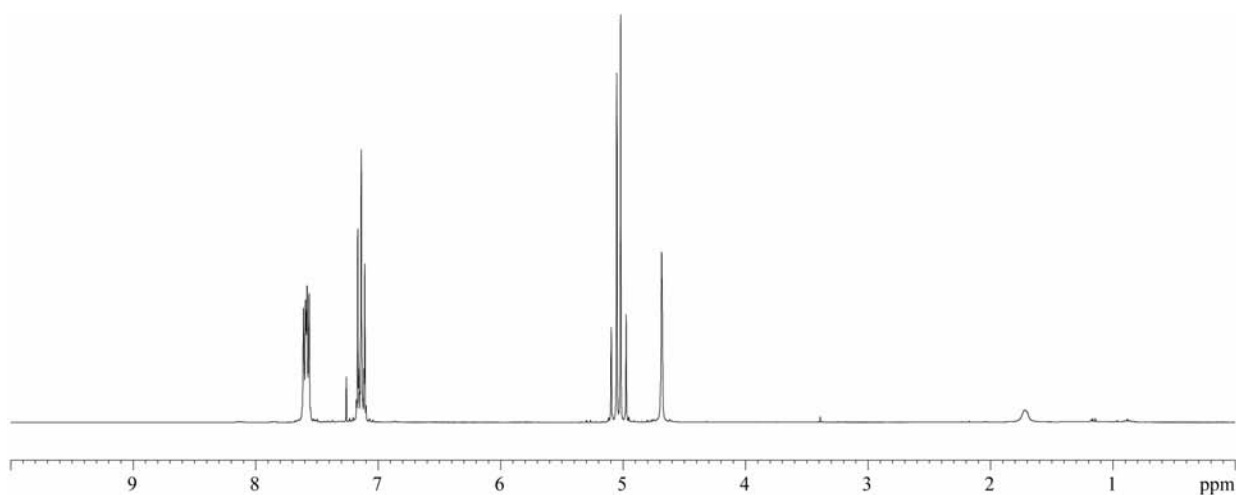
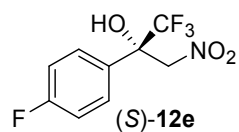
1.4.3. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de (*S*)-2-fenil-1,1,1-trifluoro-3-nitro-2-propanol (*S*)-12c



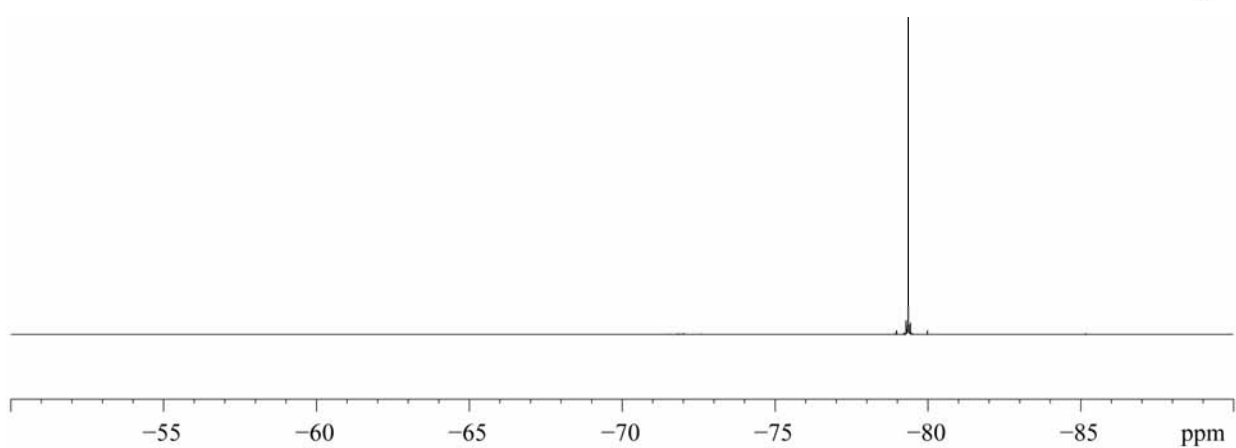
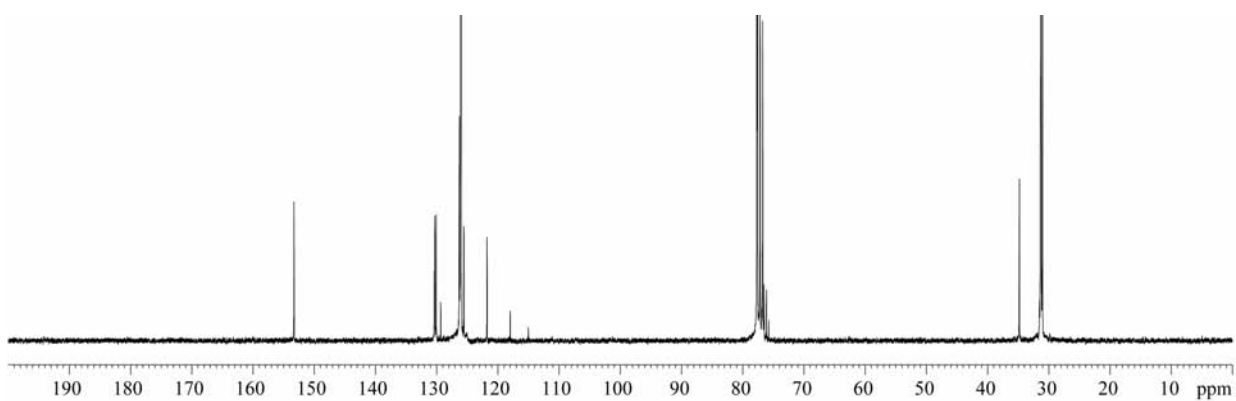
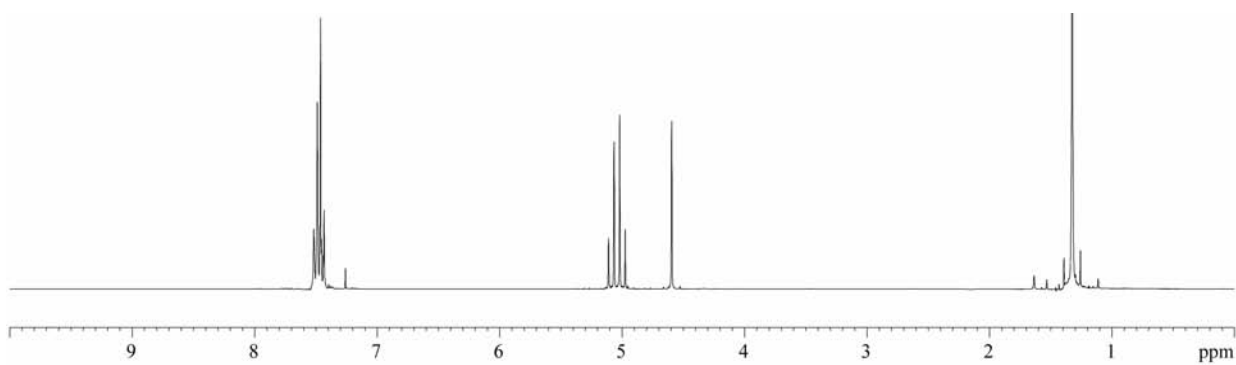
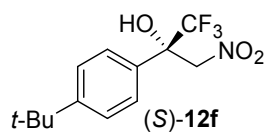
1.4.4. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de (*S*)-1,1,1-trifluoro-2-(3-trifluorometilfenil)-3-nitro-2-propanol (*S*)-12d



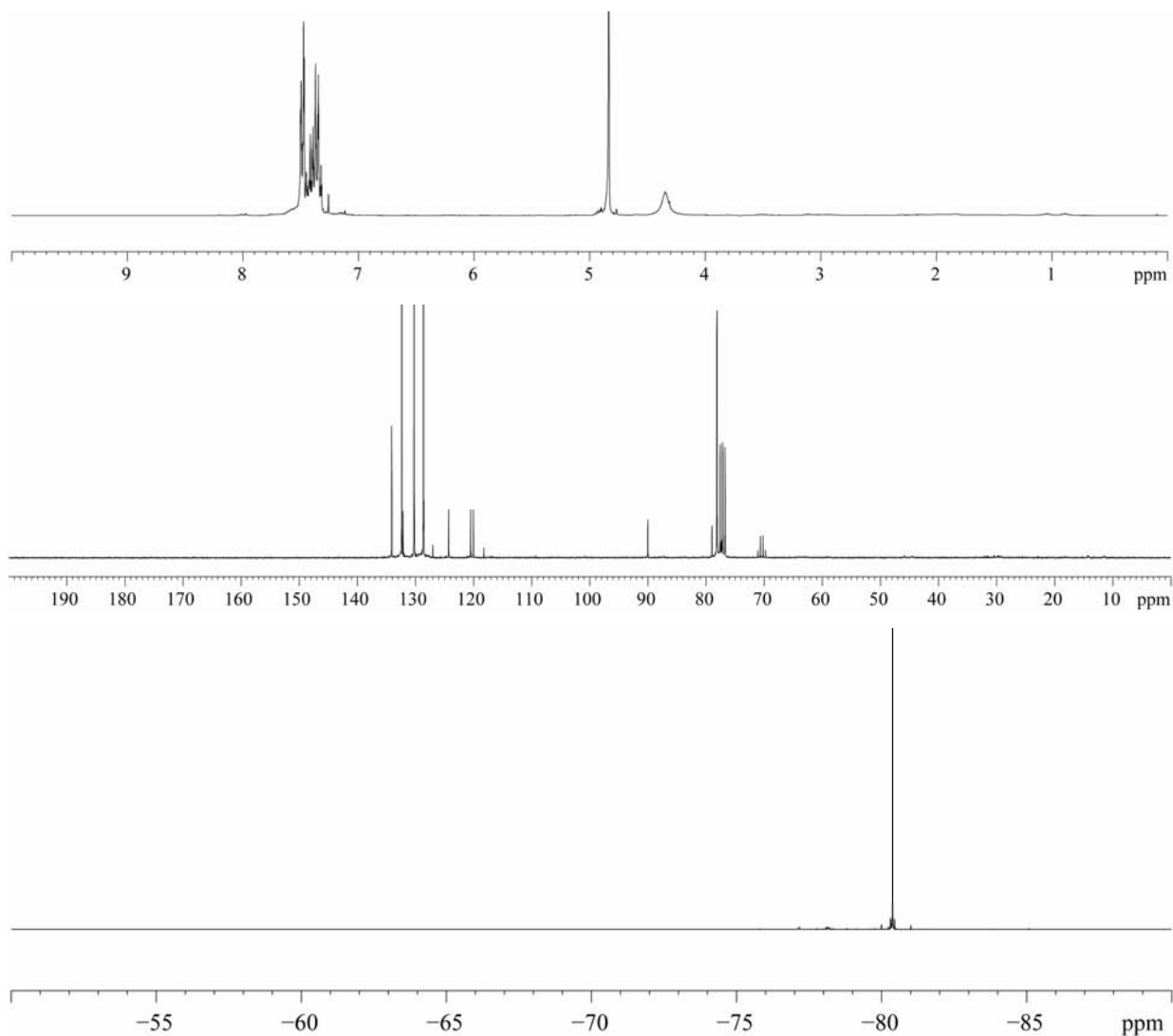
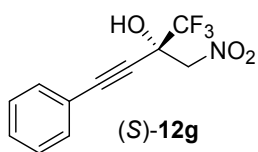
1.4.5. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de (*S*)-1,1,1-trifluoro-2-(4-fluorofenil)-3-nitro-2-propanol (*S*)-12e



1.4.6. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de (*S*)-2-(4-*tert*-butilfenil)-1,1,1-trifluoro-3-nitro-2-propanol (*S*)-12f

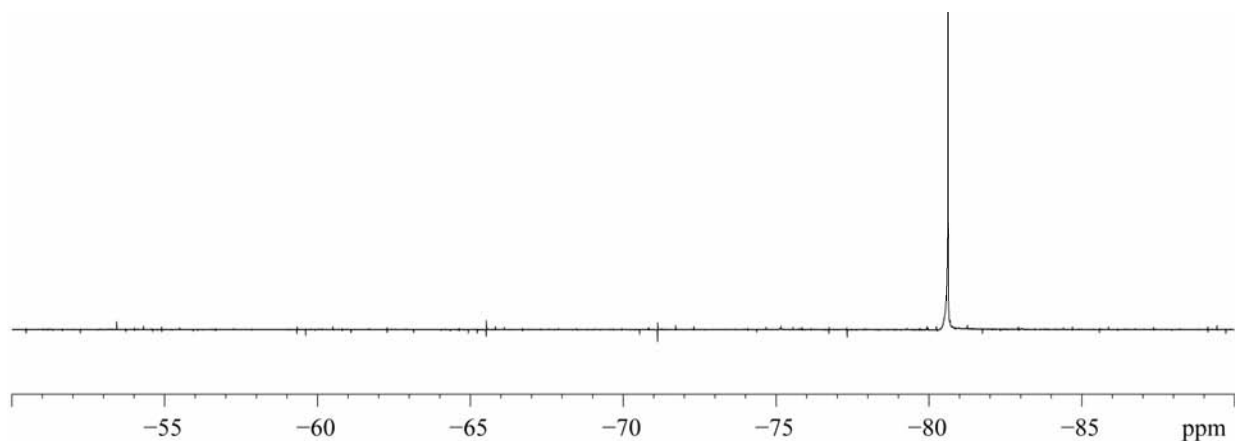
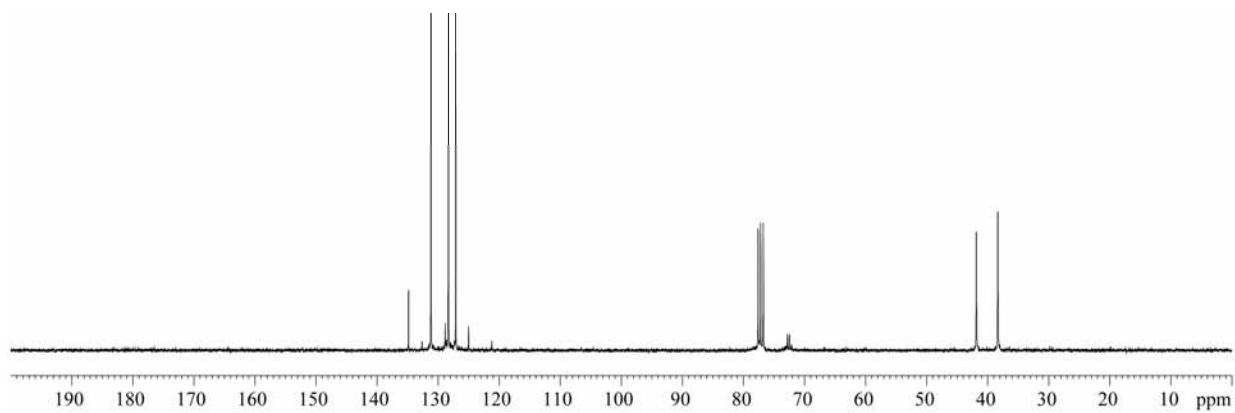
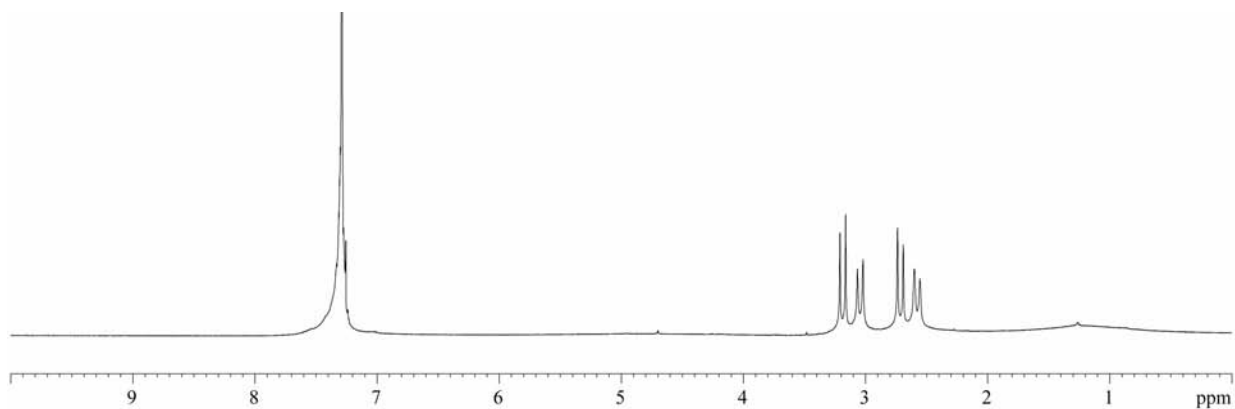
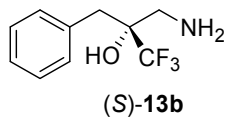


1.4.7. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de (S)-4-fenil-1,1,1-trifluoro-2-nitrometil-3-butin-2-ol (S)-12g



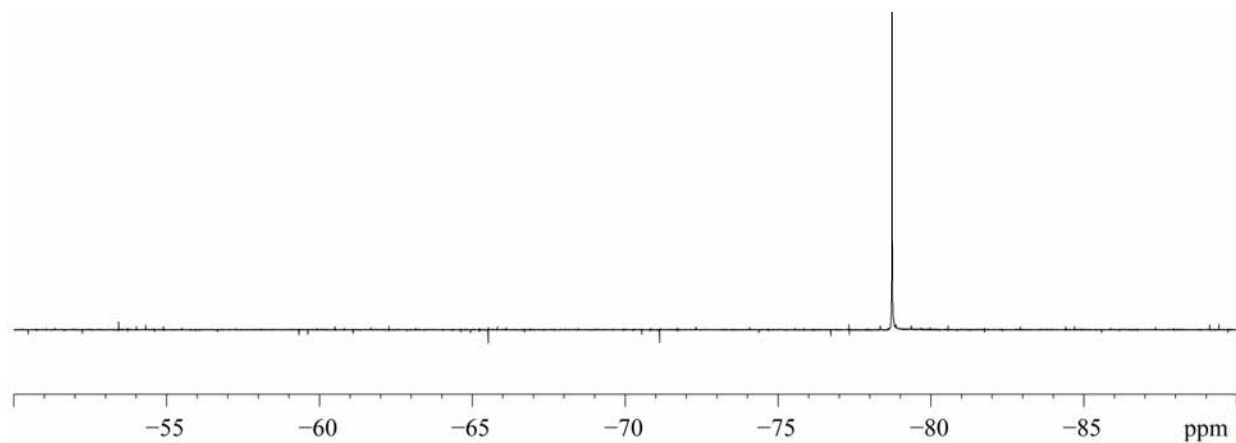
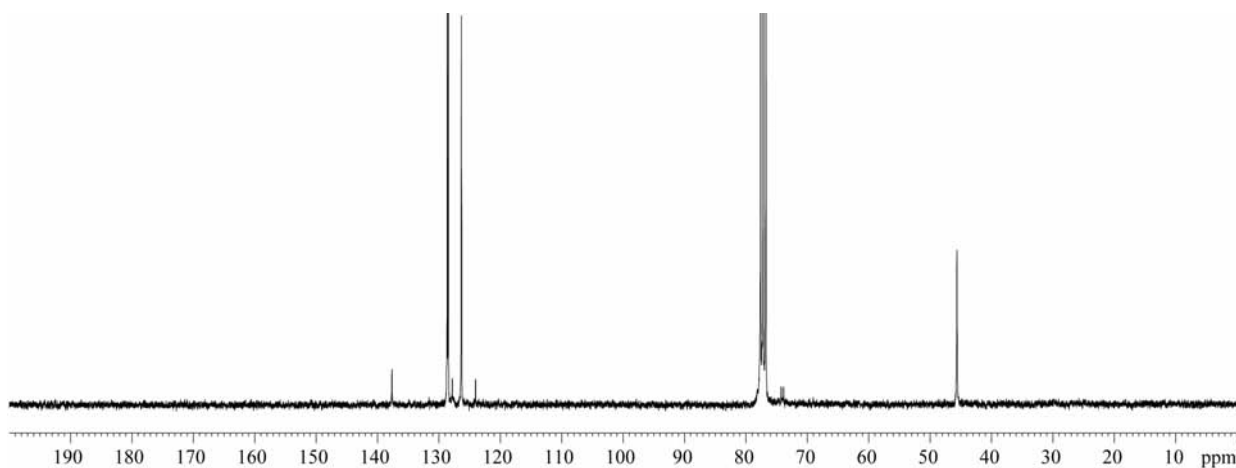
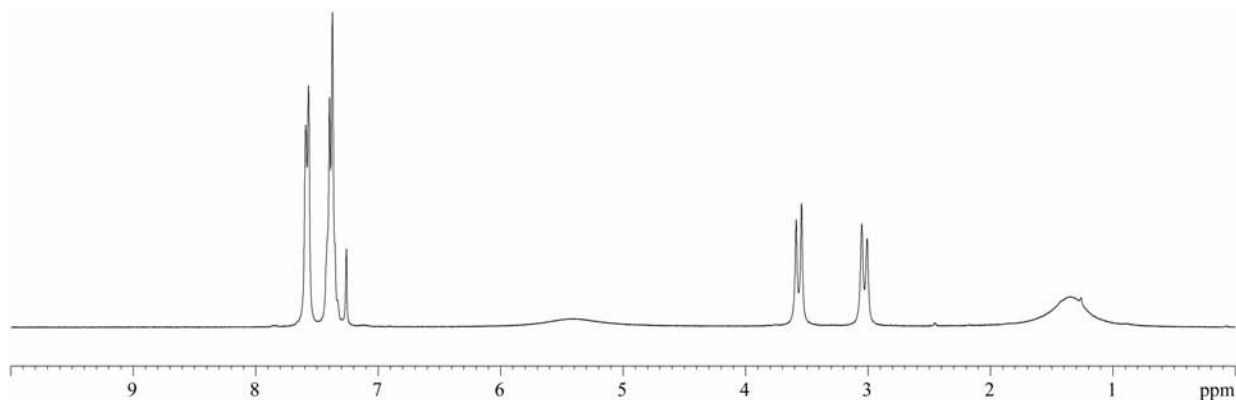
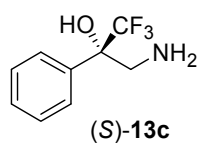
## 1.5. Espectros $^1\text{H}$ NMR, $^{13}\text{C}$ NMR y $^{19}\text{F}$ NMR de los $\beta$ -amino- $\alpha$ -trifluorometil alcoholes terciarios 13b-c y 13f-g

### 1.5.1. Espectros $^1\text{H}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ), $^{13}\text{C}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y $^{19}\text{F}$ NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de (*S*)-2-aminometil-3-fenil-1,1,1-trifluoro-2-propanol (*S*)-13b

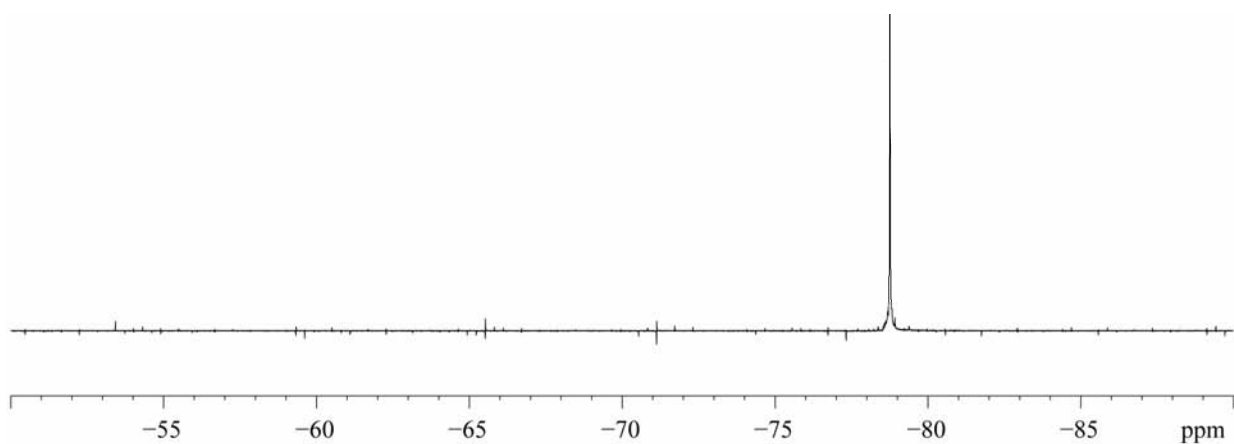
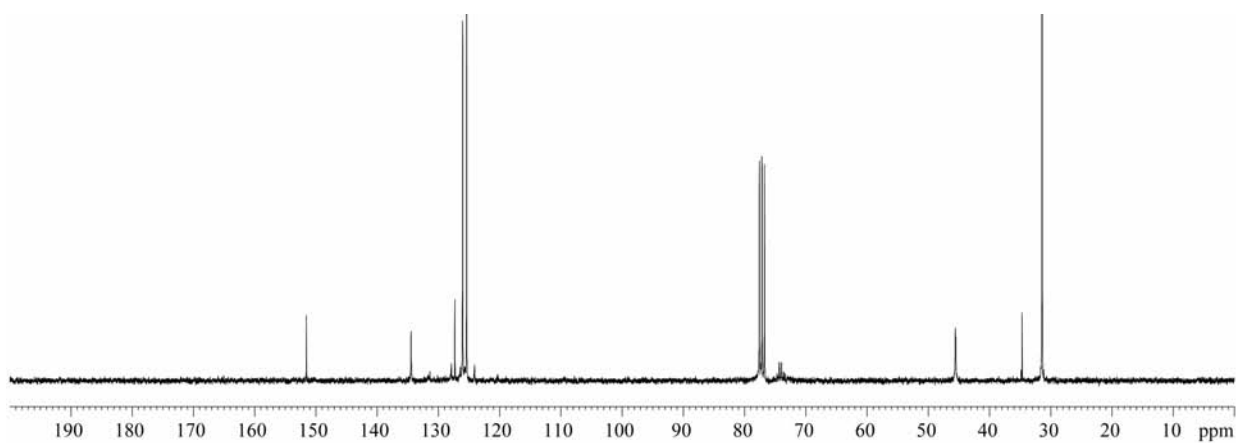
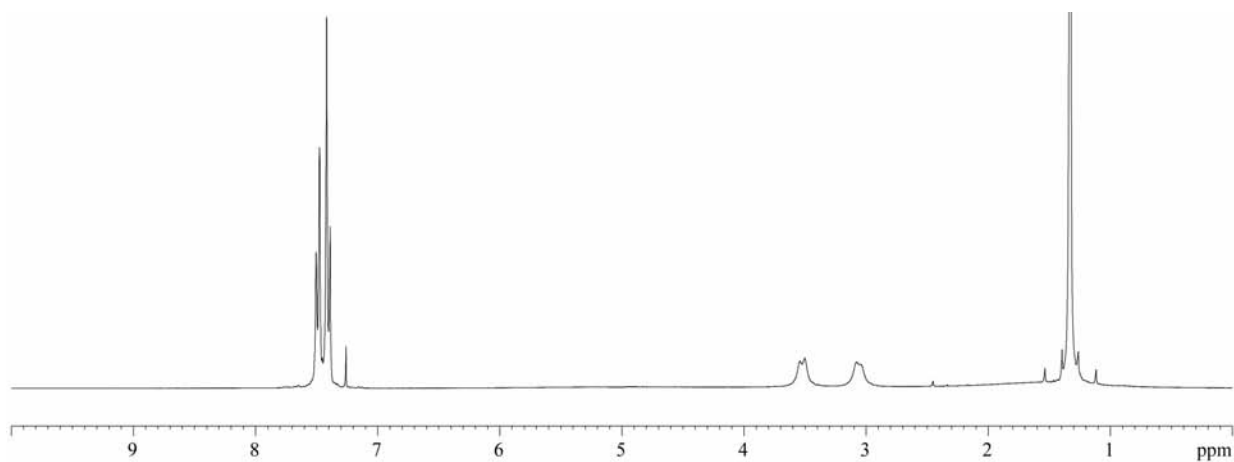
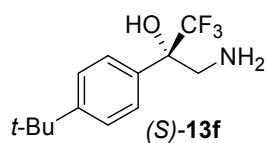




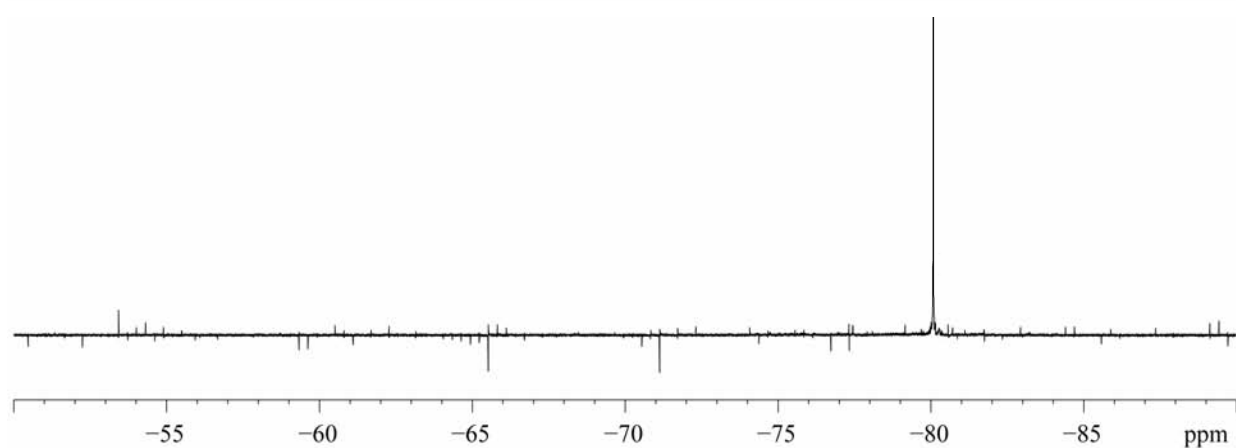
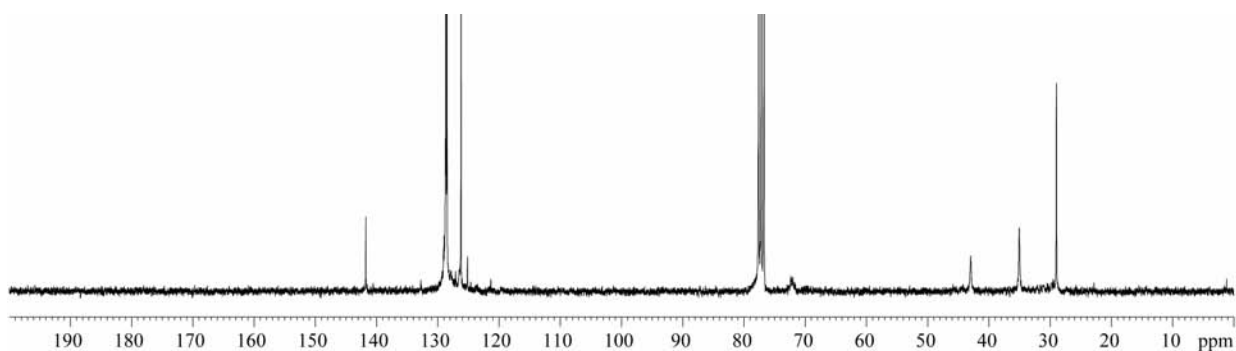
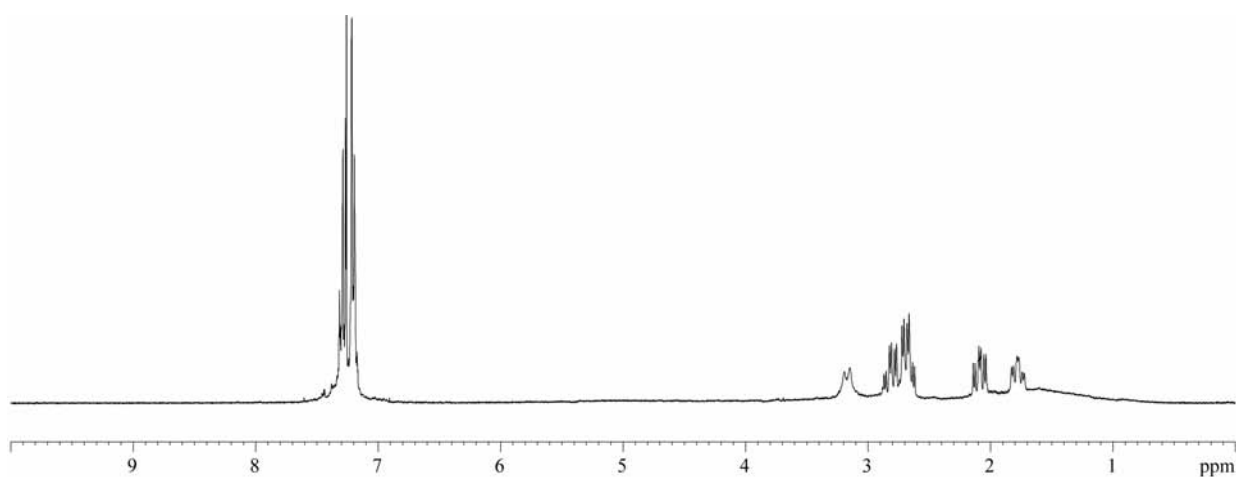
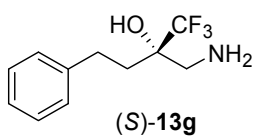
1.5.2. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de (*S*)-3-amino-2-fenil-1,1,1-trifluoro-2-propanol (*S*)-13c



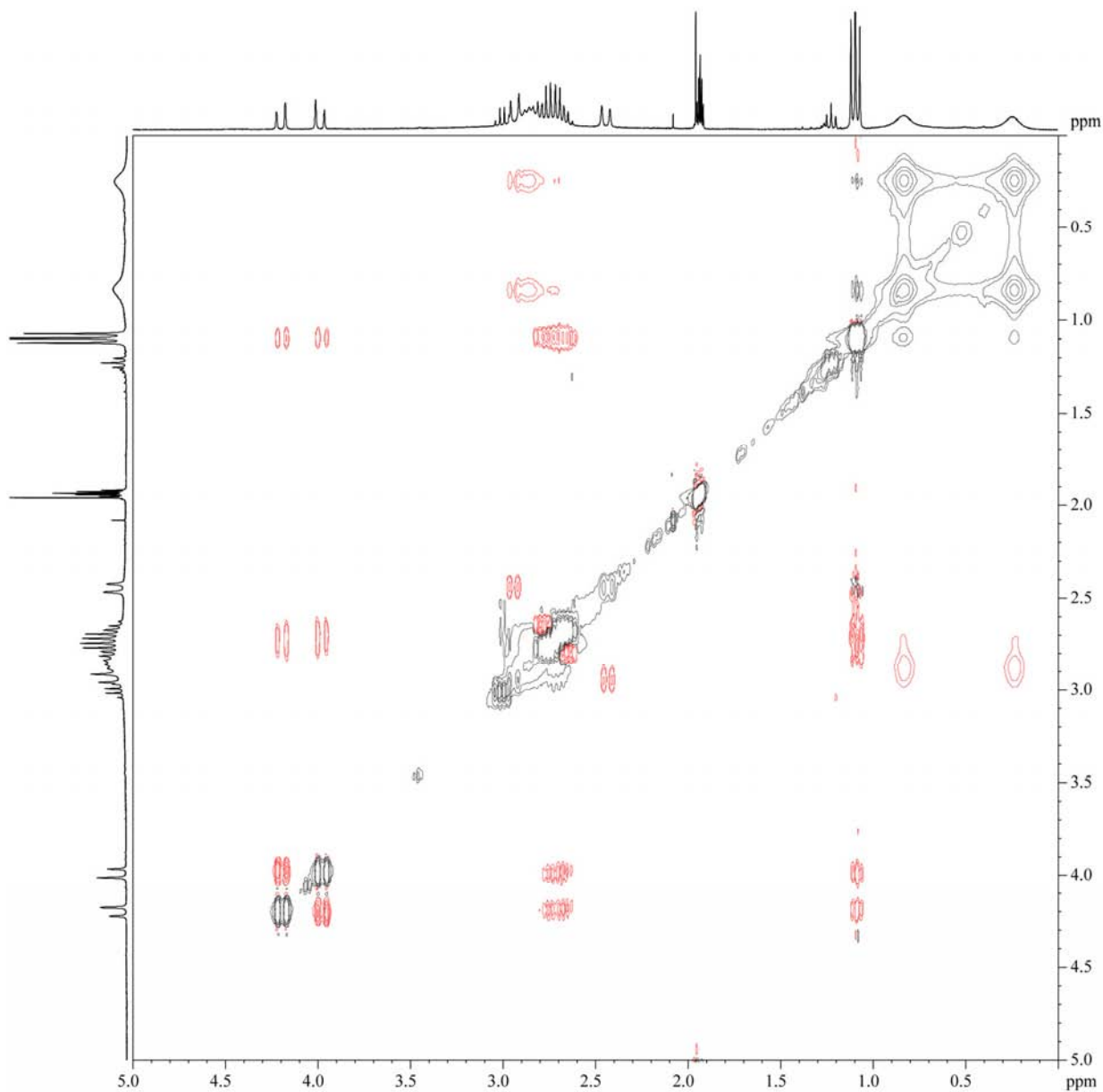
1.5.3. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de (*S*)-3-amino-2-(4-*tert*-butilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-propanol (*S*)-13f



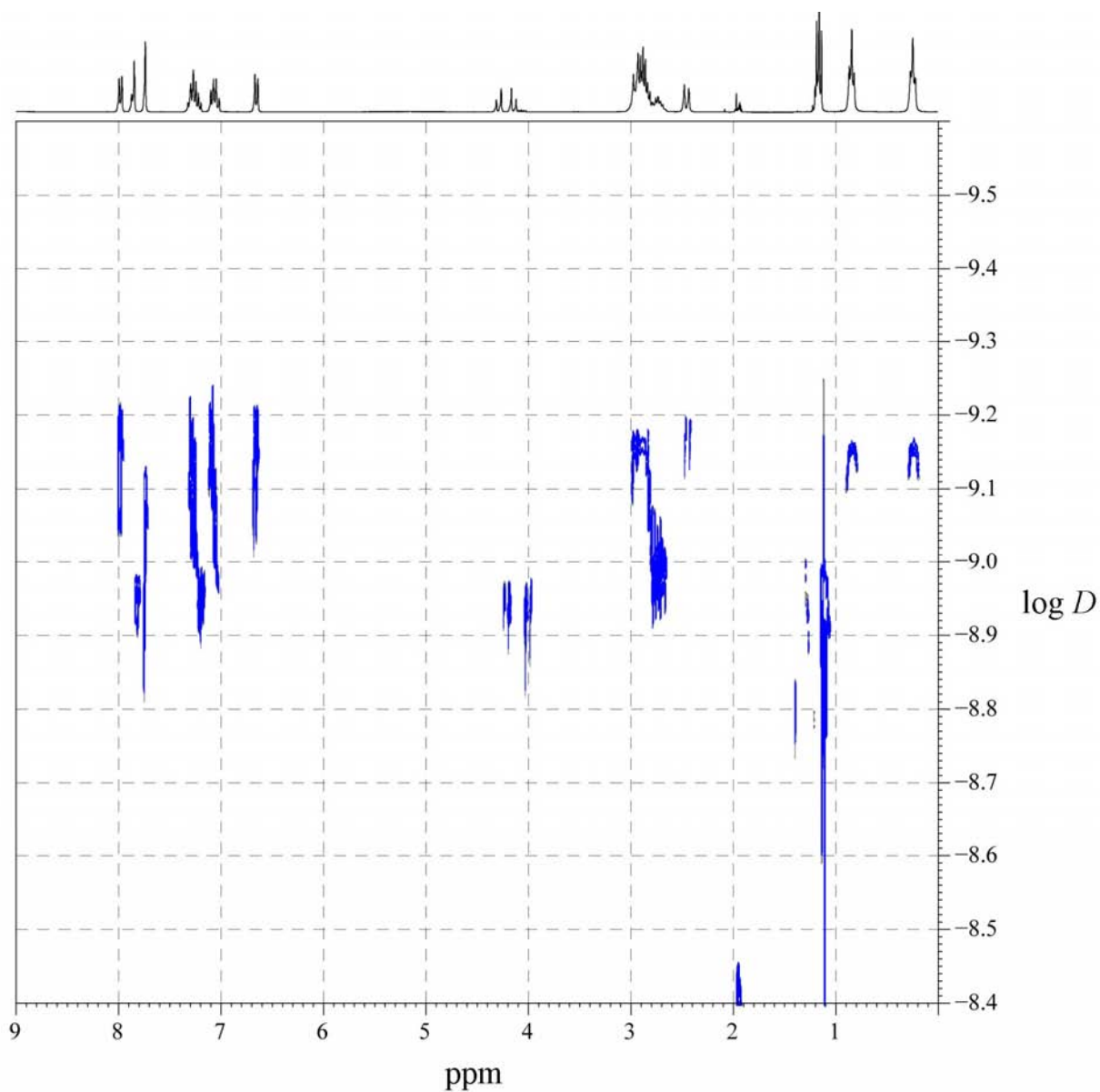
1.5.4. Espectros  $^1\text{H}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ),  $^{13}\text{C}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) y  $^{19}\text{F}$  NMR ( $\text{CDCl}_3$ ) de (*S*)-2-aminometil-4-fenil-1,1,1-trifluoro-2-butanol (*S*)-13g



## 1.6. Espectros NMR bidimensionales

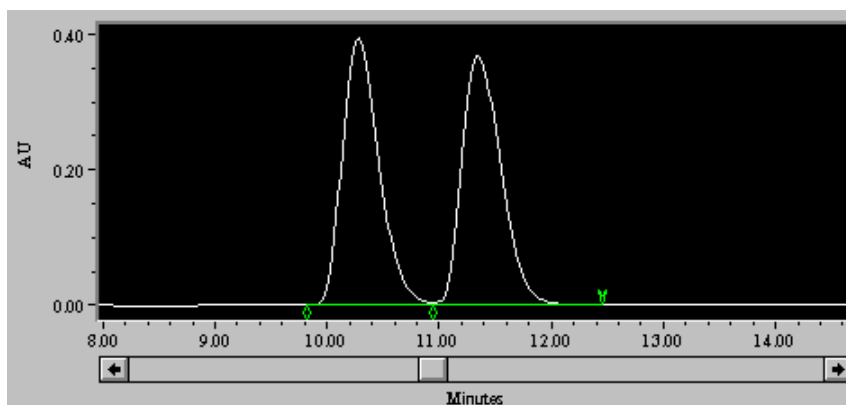
1.6.1. Espectro EXSY ( $\text{CD}_3\text{CN}$ ) del complejo  $[(\Delta,S,S,S)\text{-binolam}]_3\cdot\text{La}(\text{OTf})_3$  ( $\Delta,S,S,S$ )-9La (20mM) + binaftolamina 5a (aproximadamente 1 equiv.)

1.6.1. Espectro DOSY (CD<sub>3</sub>CN) del complejo [( $\Delta,S,S,S$ )-binolam]<sub>3</sub>·La(OTf)<sub>3</sub> ( $\Delta,S,S,S$ )-9La (10mM) + binaftolamina 5a (10mM)



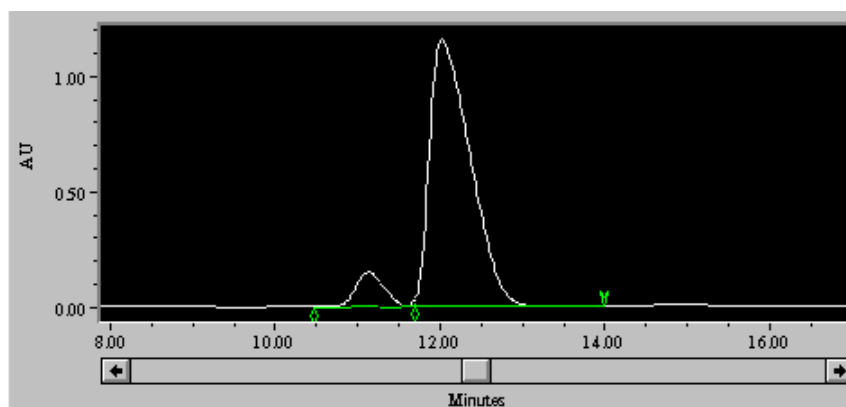
## 2. COLECCIÓN DE CROMATOGRAMAS HPLC

### 2.1. Cromatogramas HPLC del racémico 12a y (S)-1,1,1-trifluoro-2-nitrometil-2-butanol (S)-12a



Result Table

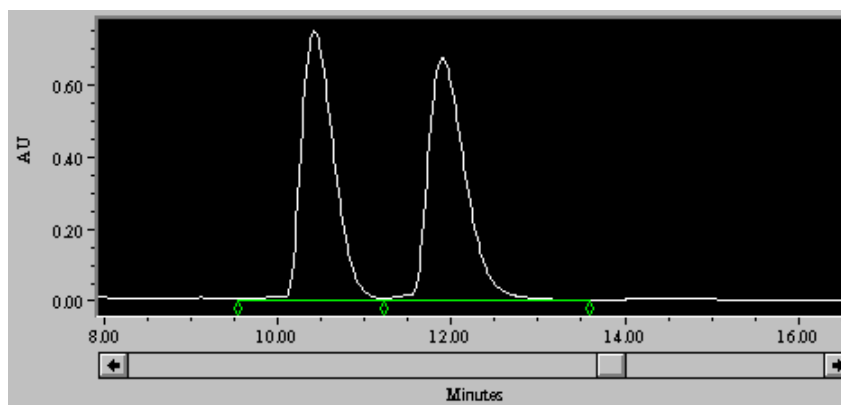
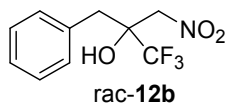
	Retention Time (min)	Area (uV*sec)	% Area
1	10.283	9061859	50.16
2	11.350	9005650	49.84



Result Table

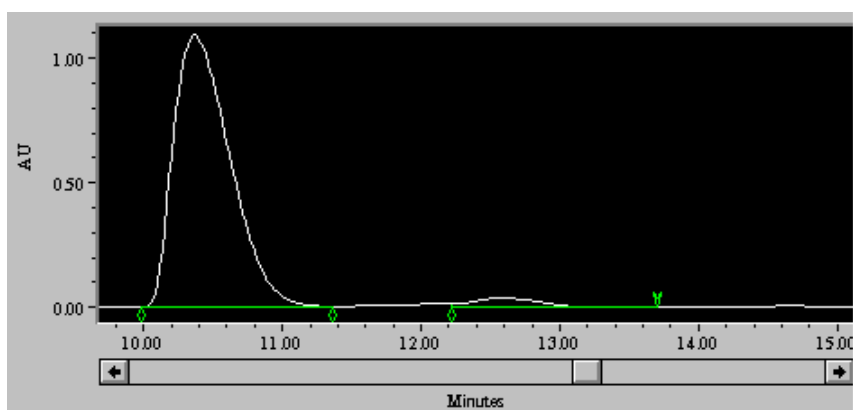
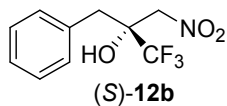
	Retention Time (min)	Area (uV*sec)	% Area
1	11.133	3276978	7.56
2	12.017	40088405	92.44

2.2. Cromatogramas HPLC del racémico 12b y (S)-3-fenil-1,1,1-trifluoro-2-nitrometil-2-propanol (S)-12b



Result Table

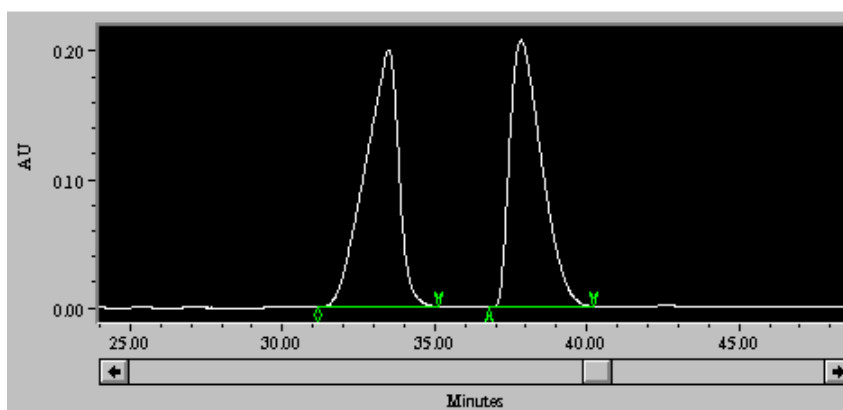
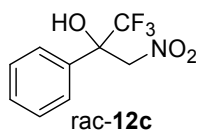
	Retention Time (min)	Area (uV*sec)	% Area
1	10.417	19405368	49.23
2	11.900	20009690	50.77



Result Table

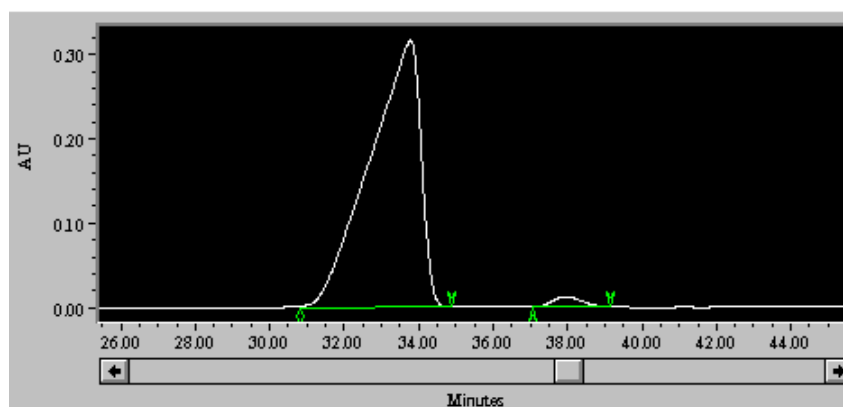
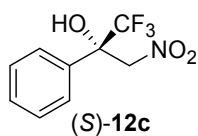
	Retention Time (min)	Area (uV*sec)	% Area
1	10.367	31299146	96.08
2	12.567	1275427	3.92

2.3. Cromatogramas HPLC del racémico 12c y (S)-2-fenil-1,1,1-trifluoro-3-nitro-2-propanol (S)-12c



**Result Table**

	Retention Time (min)	Area (uV*sec)	% Area
1	33.500	15357301	50.16
2	37.833	15258792	49.84

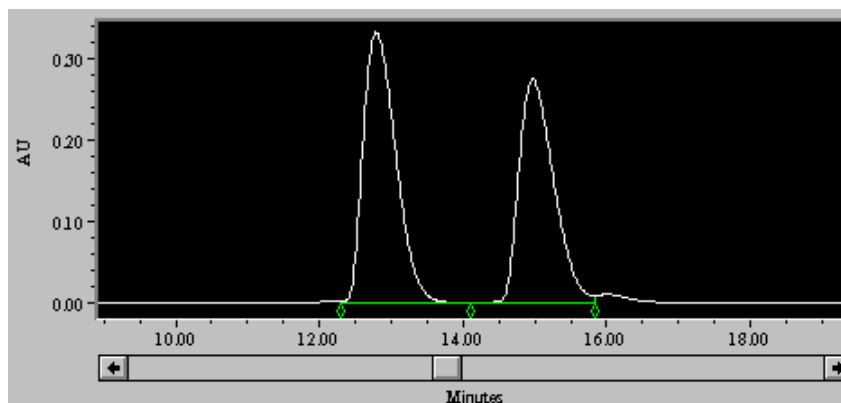
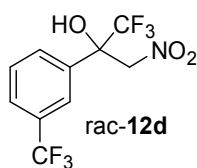


**Result Table**

	Retention Time (min)	Area (uV*sec)	% Area
1	33.783	30208446	97.83
2	37.950	669795	2.17

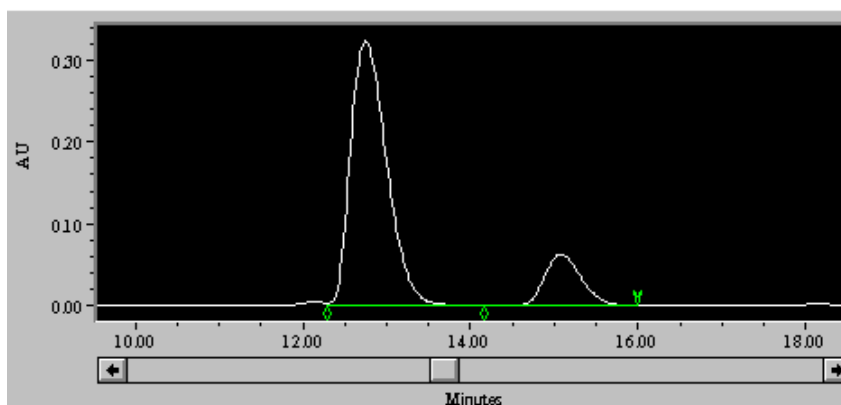
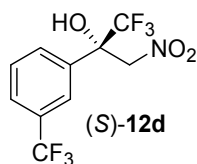


2.4. Cromatogramas HPLC del racémico 12d y (S)-1,1,1-trifluoro-2-(3-trifluorometilfenil)-3-nitro-2-propanol (S)-12d



Result Table

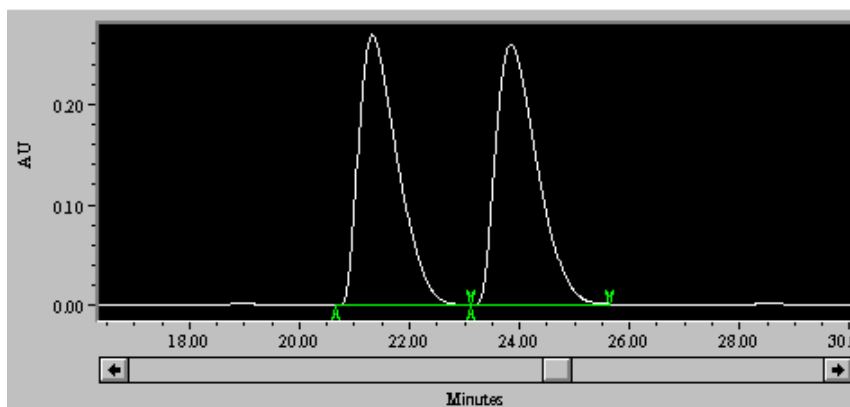
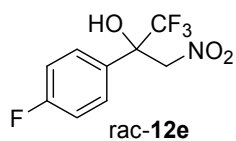
	Retention Time (min)	Area (uV*sec)	% Area
1	12.783	10540236	53.17
2	14.967	9283821	46.83



Result Table

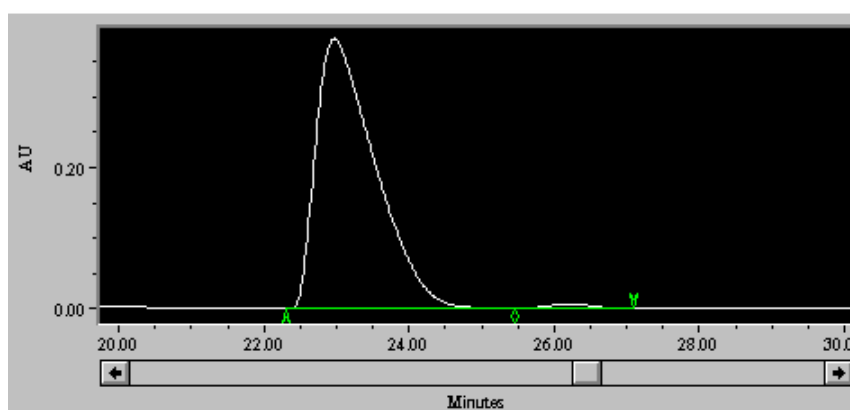
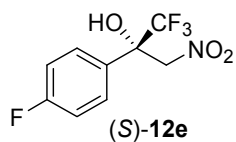
	Retention Time (min)	Area (uV*sec)	% Area
1	12.750	9777123	83.50
2	15.067	1931891	16.50

2.5. Cromatogramas HPLC del racémico 12e y (S)-1,1,1-trifluoro-2-(4-fluorofenil)-3-nitro-2-propanol (S)-12e



Result Table

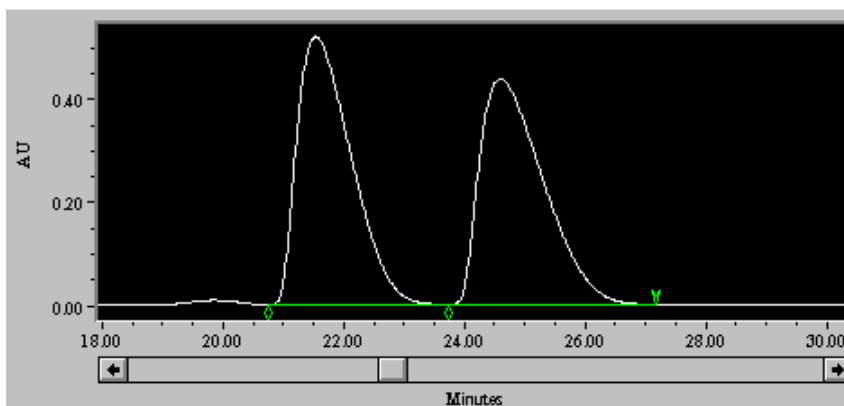
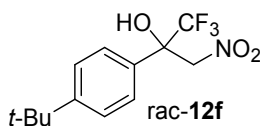
	Retention Time (min)	Area (uV*sec)	% Area
1	21.317	13117207	49.35
2	23.850	13462916	50.65



Result Table

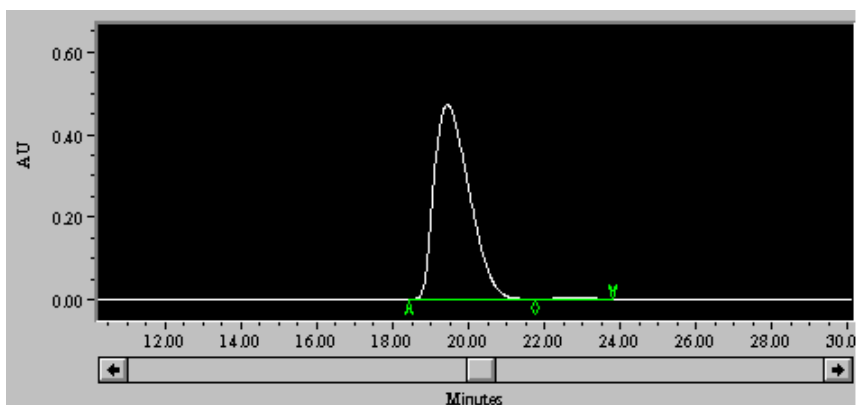
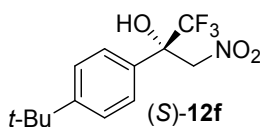
	Retention Time (min)	Area (uV*sec)	% Area
1	22.967	21804344	98.74
2	26.200	279091	1.26

2.6. Cromatogramas HPLC del racémico 12f y (S)-2-(4-*tert*-butilfenil)-1,1,1-trifluoro-3-nitro-2-propanol (S)-12f



Result Table

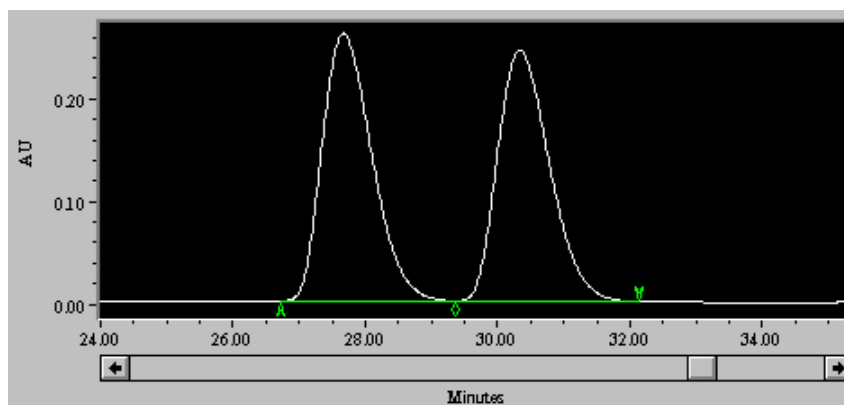
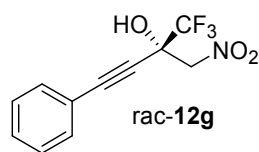
	Retention Time (min)	Area (uV*sec)	% Area
1	21.533	32660868	50.31
2	24.600	32259697	49.69



Result Table

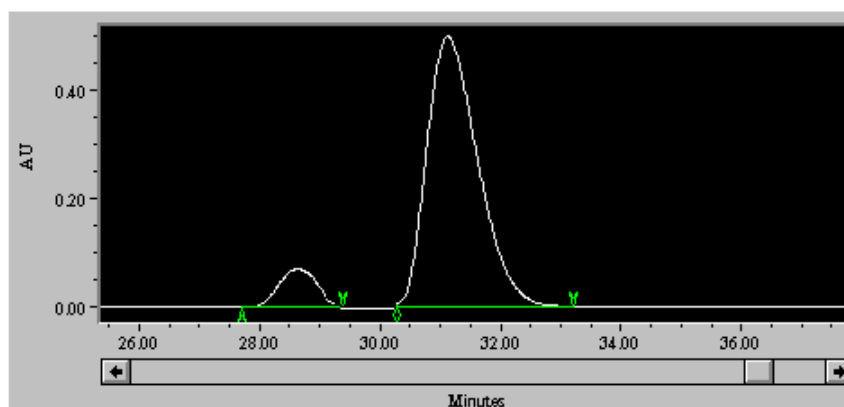
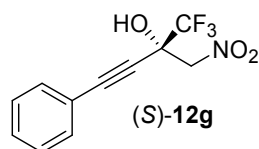
	Retention Time (min)	Area (uV*sec)	% Area
1	19.433	30271223	99.15
2	22.867	258005	0.85

2.7. Cromatogramas HPLC del racémico 12g y (S)-4-fenil-1,1,1-trifluoro-2-nitrometil-3-butin-2-ol (S)-12g



Result Table

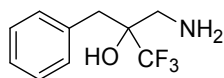
	Retention Time (min)	Area (uV*sec)	% Area
1	27.667	13641218	50.44
2	30.333	13404257	49.56



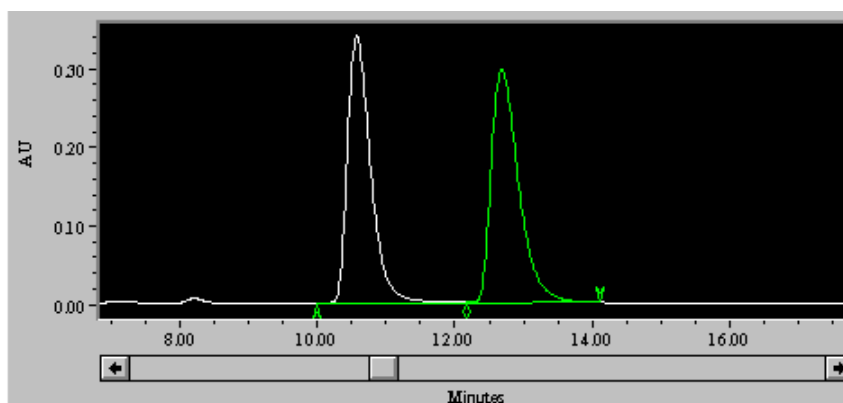
Result Table

	Retention Time (min)	Area (uV*sec)	% Area
1	28.633	3332584	10.24
2	31.133	29201194	89.76

2.8. Cromatogramas HPLC del racémico 13b y (S)-2-aminometil-3-fenil-1,1,1-trifluoro-2-propanol (S)-13b

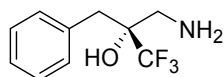


rac-13b

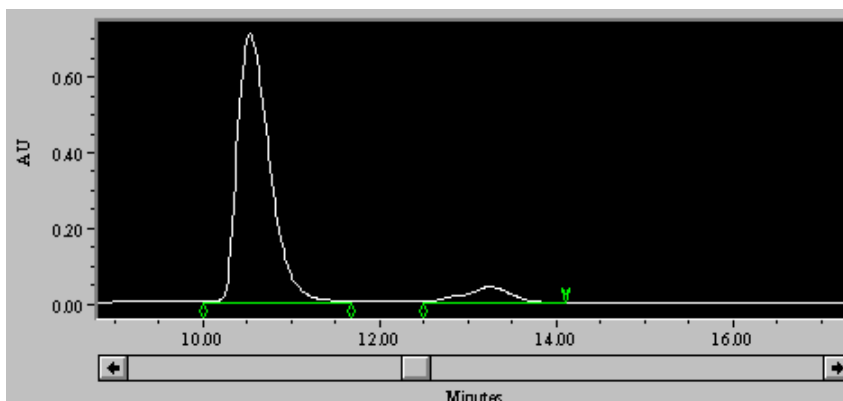


Result Table

	Retention Time (min)	Area (uV*sec)	% Area
1	10.567	8118386	49.39
2	12.683	8318174	50.61



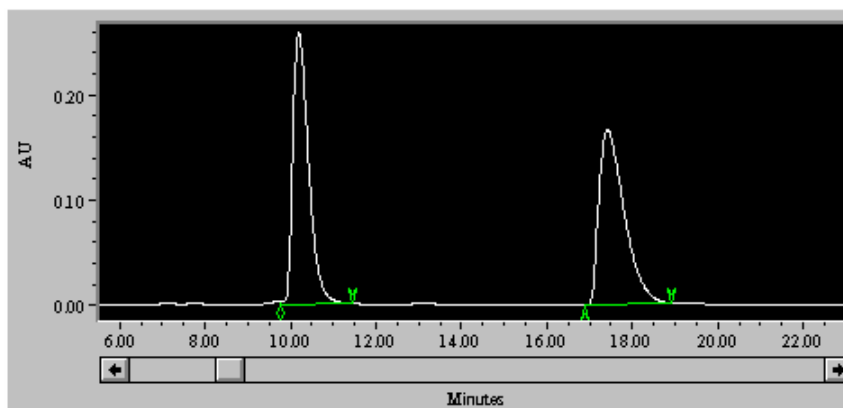
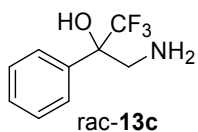
(S)-13b



Result Table

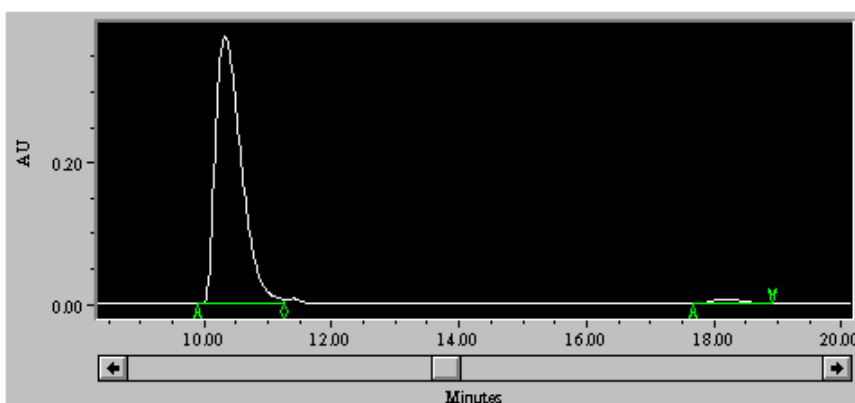
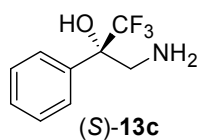
	Retention Time (min)	Area (uV*sec)	% Area
1	10.533	18291413	92.12
2	13.250	1565511	7.88

2.9. Cromatogramas HPLC del racémico 13c y (S)-3-amino-2-fenil-1,1,1-trifluoro-2-propanol (S)-13c



**Result Table**

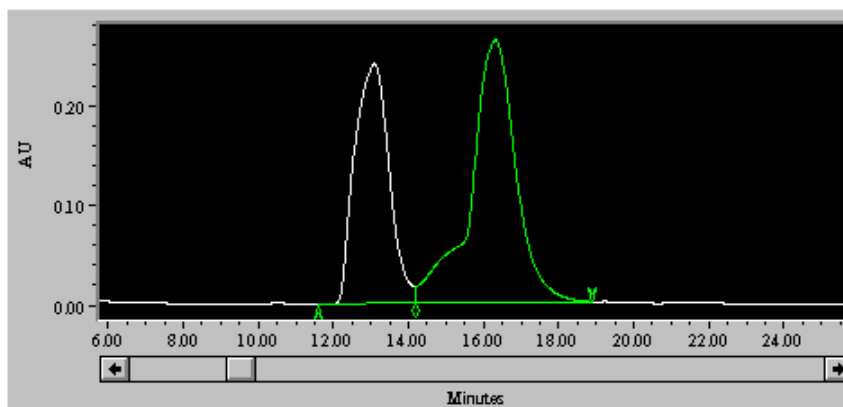
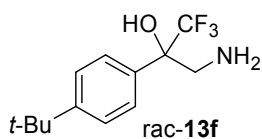
	Retention Time (min)	Area (uV*sec)	% Area
1	10.200	6667794	49.24
2	17.417	6874930	50.76



**Result Table**

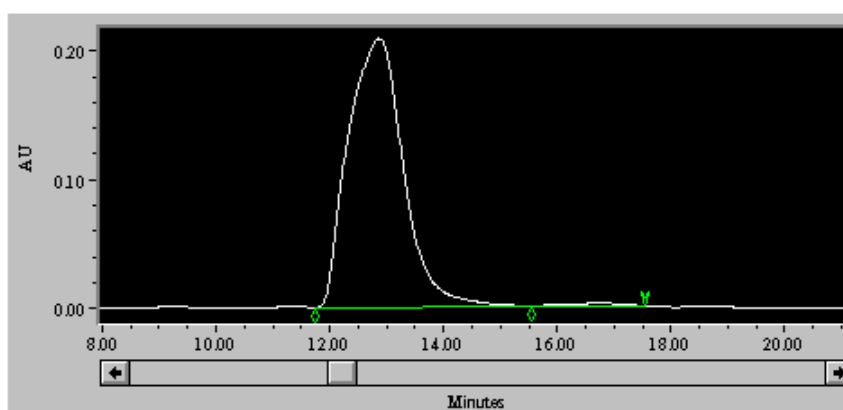
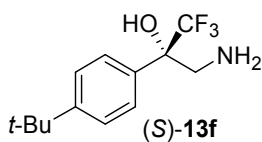
	Retention Time (min)	Area (uV*sec)	% Area
1	10.217	8534042	97.24
2	17.800	242089	2.76

2.10. Cromatogramas HPLC del racémico 13f y (S)-3-amino-2-(4-*tert*-butilfenil)-1,1,1-trifluoro-2-propanol (S)-13f



Result Table

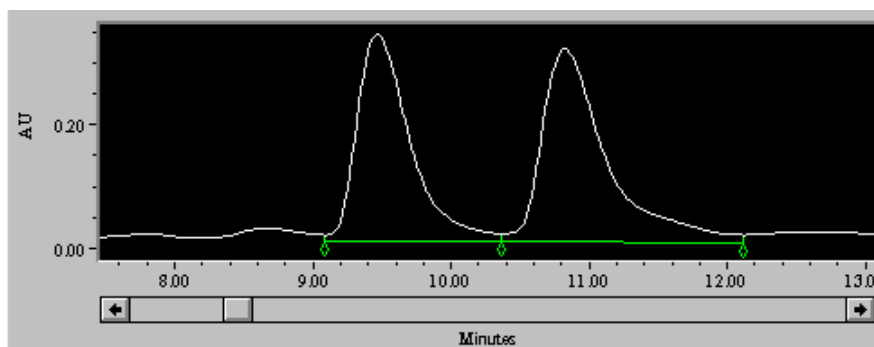
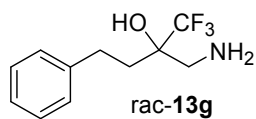
	Retention Time (min)	Area (uV*sec)	% Area
1	13.083	15382842	41.10
2	16.317	22049260	58.90



Result Table

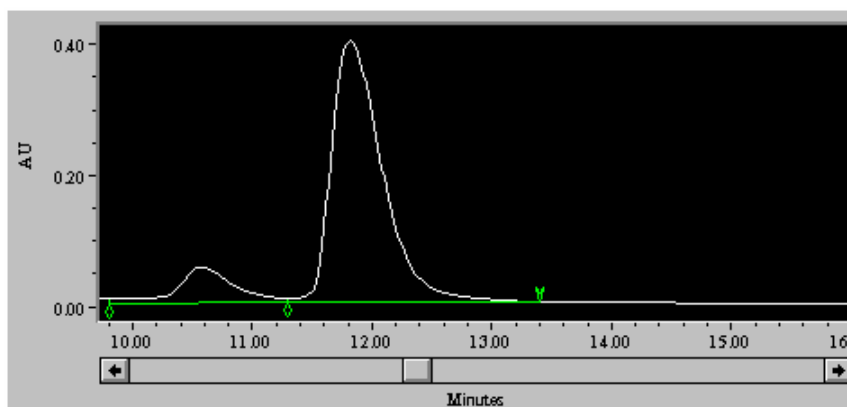
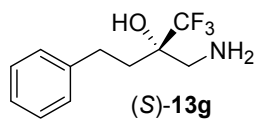
	Retention Time (min)	Area (uV*sec)	% Area
1	12.867	14202699	98.71
2	16.717	185608	1.29

2.11. Cromatogramas HPLC del racémico 13g y (S)-2-aminometil-4-fenil-1,1,1-trifluoro-2-butanol (S)-13g



Result Table

	Retention Time (min)	Area (uV*sec)	% Area
1	9.467	8992436	46.79
2	10.817	10226807	53.21



Result Table

	Retention Time (min)	Area (uV*sec)	% Area
1	10.583	1911450	13.89
2	11.817	11849811	86.11



**ANEXO III.  
PUBLICACIONES**

**PUBLICACIONES**

Saá, J. M.; Tur F.; González, J.; Vega, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 99-106.

DOI: 10.1016/j.tetasy.2005.11.014

Tur, F.; Saá, J. M. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 5079-5082.

DOI: 10.1021/ol702434t