

UNIVERSITAT JAUME I

Escuela Superior de Tecnología y Ciencias Experimentales

Departamento de Química Inorgánica y Orgánica



**CATALIZADORES ENANTIOSELECTIVOS SOPORTADOS Y
HOMOGÉNEOS DERIVADOS DE AMINOÁCIDOS**

Tesis Doctoral

Jorge Escorihuela Fuentes

Dirigida por:

Dr. Santiago V. Luis Lafuente

Dra. M. Isabel Burguete Azcárate

Castellón, 2009



D. Santiago Vicente LUIS LAFUENTE, Catedrático de Química Orgánica del Departamento de Química Inorgánica y Orgánica de la Universitat Jaume I y Dña. Maria Isabel BURGUETE AZCÁRATE, Profesora Titular del Departamento de Química Inorgánica y Orgánica de la Universitat Jaume I

CERTIFICAN: Que la Tesis Doctoral “**Catalizadores enantioselectivos soportados y homogéneos derivados de aminoácidos**”, ha sido desarrollada por **Jorge Escorihuela Fuentes**, bajo su dirección, en el Programa de doctorado interuniversitario Química Sostenible, coordinado por la Universitat Jaume I.

Y para que así conste y en cumplimiento de la legislación vigente, firman el presente certificado en Castellón, a 3 de Junio de 2009.

Fdo.: Santiago V. Luis Lafuente

Fdo.: M. Isabel Burguete Azcárate

AGRADECIMIENTOS

Tras acabar la tarea de redactar esta memoria, no resulta sencillo resumir estos años de doctorado en unas líneas, especialmente en el aspecto humano de esta experiencia. La trascendencia de lo realmente vivido en esta etapa es, personalmente de gran importancia, y podría definirse como una carrera de fondo que, aún exigiendo una dura preparación física y psicológica, se ve recompensada con la victoria al cruzar la línea de meta. Realmente esta es la parte que más difícil me ha resultado de escribir pues no es fácil expresar la gratitud que siento hacia muchas de las personas que han pasado por mi vida durante la realización de esta tesis.

En primer lugar, quiero expresar mi gratitud a mis directores, el Dr. D. Santiago Vicente Luis Lafuente y la Dra. Dña. María Isabel Burguete Azcárate, sin los cuales la realización de este trabajo no hubiera sido posible, tanto por los conocimientos que me han transmitido como por su apoyo y comprensión a lo largo de todos estos años. Quiero agradecerles la oportunidad de incorporarme a su grupo de investigación al acabar mis estudios, así como el interés mostrado por mi trabajo, confiando en mi capacidad y estando siempre dispuestos a solventar los problemas químicos y personales.

También quiero expresar mi gratitud al Prof. Dr. Agustí Lledós i Falcó y al Dr. Gregori Ujaque Pérez, por la calurosa acogida en su prestigioso grupo de investigación en la Universitat Autònoma de Barcelona. Al igual que a todos los compañeros junto a los que tuve la gran oportunidad y el placer de trabajar durante mi estancia en el grupo: Sergi, Salva, Max, Ainara, Aleix, Marc, Andrés y Alba. Gracias por hacerme sentir como en casa.

Al profesor Enrique García-España y a Mari Paz de la Universidad de Valencia por toda la ayuda prestada en las medidas potenciométricas.

A los doctores Belén Altava, Manuel Collado, Ignacio Alfonso y Francisco Galindo por dedicarme su tiempo, su apoyo y sus conocimientos a lo largo de esta etapa. Gracias por vuestros consejos sin los cuales no habría sido posible llegar hasta el final.

A cada uno de los compañeros de mi grupo de investigación, desde los que ya no están hasta los que acaban de llegar, por su ayuda en el laboratorio, Raúl, Jeni, Vicente, Victor, Julián, Naima, Marián, Dalgi, Noelia, Jorge, Óscar. Todos ellos han contribuido especialmente en este trabajo, por su amistad y ayuda prestada durante estos años.

A todos los compañeros del Departamento de Química Inorgánica y Orgánica por su amistad y por los buenos momentos que hemos pasado tanto dentro como fuera de la universidad. Por todos esos buenos momentos juntos, gracias Ira, Javi, Antonio, Alessandro, Andre, Mónica, Amparo, Celia, Paula, Santi, Jorge, Bea, Juan Felipe, Eloisa, Puri, entre otros.

No puedo olvidarme de de aquellas personas que más cerca ha vivido los momentos más prósperos y también más difíciles de este trabajo, mis padres. Nada de esto hubiera sido posible sin ellos, sin su esfuerzo y apoyo diario desde hace tantos años, ayudándome en el día a día, compartiendo mis alegrías y mis penas y aceptando a veces sin entender este trabajo tan difícil que es en mundo de la investigación. No puedo olvidarme de mi hermano Carlos y del resto de mi familia, los cuales siempre han sabido demostrarme su apoyo e interés.

Me gustaría agradecer a todas las personas que han estado a mi lado, tanto en los buenos como en los malos momentos y en especial, a mis amigos Jose, Manoli, Vero, Lucía, Carmen, Paco, Rafa, Jose A., Inma, Silvia, Elena, a mis amigos del foro: Carlos, Ery, Almu, Mario, Chus, por todos los buenos y malos momentos que hemos pasado juntos.

Por último, me gustaría agradecer al Ministerio de Educación y Ciencia, al Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC) y a la Universitat Jaume I por la concesión de las becas predoctorales con las cuales he podido llevar a cabo de esta tesis, así como los distintos proyectos de investigación dentro de los cuales se ha desarrollado este trabajo: Ministerio de Ciencia y Tecnología (PPQ2002-04012-C03-02) Ministerio de Educación y Ciencia (CTQ2005-08016-C04-03) y Fundación Bancaixa/Universitat Jaume I

Als meus pares i al meu germà

CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.

1.1. EL CONCEPTO DE QUIRALIDAD.....	3
1.2. LA IMPORTANCIA DE LA QUIRALIDAD.....	6
1.3. RUTAS PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS.	11
1.3.1. Resolución de mezclas racémicas.	12
1.3.2. Interconversión de grupos funcionales presentes en moléculas ópticamente activas del chiral pool.	13
1.3.3. Síntesis asimétrica.	14
1.4. DETERMINACIÓN DE ENANTIÓMEROS.	18
1.4.1. Introducción.....	18
1.4.3. Técnicas de análisis quirópticas.	19
1.4.3. Técnicas de análisis mediante resonancia magnética nuclear.	20
1.4.4. Técnicas de análisis cromatográficas.	21

CAPÍTULO 2. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE COMPUESTOS DE DIALQUILZINC A ALDEHÍDOS.

2.1. INTRODUCCIÓN.	27
2.2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.	29
2.2.1. Ligandos de tipo fosforamida y sulfonamida.	33
2.2.2. Ligandos de tipo TADDOL y BINOL.	37
2.2.3. Ligandos de tipo aminotiol, disulfuro y diselenuro.	40
2.2.4. Ligandos de tipo amino alcohol.	41
2.2.5. Ligandos nitrogenados.	46
2.3. MECANISMO DE LA ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIALQUILZINC A ALDEHÍDOS.	48
2.4. ESTUDIOS TEÓRICOS DE ADICIÓN DE DIALQUILZINC A ALDEHÍDOS.	54
2.5. EFECTOS NO LINEALES EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA.	65

CAPÍTULO 3. α -AMINO AMIDAS EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA.

3.1. INTRODUCCIÓN.	73
3.2. OBJETIVOS.	77
3.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	79
3.3.1. Síntesis de α -amino amidas.	79
3.3.2. Estudio del efecto de la amina empleada en la síntesis de α -amino amidas.	84
3.3.3. Estudio de los complejos metálicos de Ni (II) de α -amino amidas.	91
3.3.3.1. Estudio de la desprotonación de las α -amino amidas en la formación del complejo metálico de Ni (II).	91

3.3.3.2. Determinación de la estequiometría de los complejos de Ni (II) en disolución mediante el método de las variaciones continuas (Job-Plot).....	93
3.3.3.3. Estudio por espectrometría de masas.	99
3.3.3.4. Estudio mediante espectroscopia de RMN.	103
3.3.3.6. Estudio mediante espectroscopia de UV-Vis.....	106
3.3.4. Adición enantioselectiva de compuestos de dialquilzinc a aldehídos catalizada por complejos de Ni (II) de α -amino amidas.	115
3.3.4.1. Optimización de las condiciones de reacción.....	117
3.3.4.1.1. Estudio del efecto del disolvente y la temperatura..	117
3.3.4.1.2. Estudio de la relación molar del catalizador...	119
3.3.4.1.3. Estudio de la velocidad de reacción.....	120
3.3.4.2. Estudio de los efectos no lineales.	123
3.3.4.3. Estudio del estereocontrol dual.	128
3.3.3.5. Estudio mediante espectroscopia de dicroísmo circular.....	134
3.3.4.4. Estudio del grupo R' del aminoácido de la α -amino amida.....	136
3.3.4.5. Estudio de la N-alquilación de la α -amino amida.	140
3.3.4.6. Adición enantioselectiva de dimetilzinc a aldehídos catalizada por ligandos de tipo α -amino amida.	143
3.3.5. Aplicación a otras reacciones de formación de enlaces C-C.	146
3.3.5.1. Reacción de adición conjugada.....	146
3.3.5.2. Optimización de las condiciones de reacción.....	147
3.3.5.2.1. Estudio del efecto del disolvente y la temperatura..	148
3.3.5.2.2. Estudio de la relación molar del catalizador...	150
3.3.5.2.3. Optimización del tiempo de reacción...	150
3.3.5.3. Estudio de los efectos no lineales...	151
3.3.5.4. Estudio del efecto de la amina empleada en la síntesis de α -amino amidas.....	152
3.3.5.5. Estudio de efecto del aminoácido de la α -amino amida.....	153
3.4. CONCLUSIONES.....	157
3.5. PARTE EXPERIMENTAL.....	161
3.5.1. Consideraciones generales.....	161
3.5.2. Procedimientos experimentales.	161

CAPÍTULO 4. α -AMINO AMIDAS SOPORTADAS EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA.

4.1. INTRODUCCIÓN.	191
4.2. OBJETIVOS.	199
4.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	201
4.3.1. Síntesis de α -amino amidas soportadas.	201
4.3.2. Caracterización químico-física de las resinas funcionalizadas.	205

4.3.2.1. Análisis elemental.....	205
4.3.2.2. Espectroscopia FT-IR.....	207
4.3.2.3. Espectroscopia FT-Raman.....	207
4.3.2.4. DCS y TG-ATD.....	207
4.3.2.5. Espectroscopia RMN de ¹³ C en fase gel.....	209
4.3.3. Estudio de la actividad catalítica de la α-amino amidas soportadas en la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos..	210
4.3.3.1. Optimización de las condiciones de reacción.....	210
4.3.3.1.1. Estudio del efecto del disolvente y la temperatura..	210
4.3.3.1.2. Estudio de la relación molar del catalizador...	213
4.3.3.1.3. Influencia de la morfología de la resina en la reacción de adición..	215
4.3.3.2. Alcance y limitaciones de la reacción.....	218
4.3.3.3. Estudio de la reutilización de las resinas.....	219
4.3.4. Estudio de la actividad catalítica de los complejos de Ni (II) soportados....	221
4.3.4.1. Complejos de níquel (II) soportados de estequiometría 1:1.....	222
4.3.4.1.1. Síntesis y caracterización de complejos de Ni (II) soportados de estequiometría 1:1..	222
4.3.4.1.2. Optimización de las condiciones de reacción.....	224
4.3.4.1.2.1. Estudio del efecto del disolvente y la temperatura.....	224
4.3.4.1.2.2. Estudio de la relación molar del catalizador.....	225
4.3.4.1.2.3. Influencia de la morfología de la resina en la reacción de adición..	226
4.3.4.1.3. Alcance y limitaciones de la reacción.....	228
4.3.4.1.4. Estudio de la reutilización de las resinas.....	229
4.3.4.2. Complejos de níquel (II) soportados de estequiometría 2:1.....	230
4.3.4.2.1. Síntesis y caracterización de complejos de Ni (II) soportados de estequiometría 2:1..	230
4.3.4.2.2. Optimización de las condiciones de reacción.....	231
4.3.4.2.2.1. Estudio del efecto del disolvente y la temperatura.....	231
4.3.4.2.2.2. Estudio de la relación molar del catalizador.....	232
4.3.4.2.2.3. Influencia de la morfología de la resina en la reacción de adición..	233
4.3.4.2.3. Alcance y limitaciones de la reacción..	234
4.3.4.1.4. Estudio de la reutilización de las resinas.....	236
4.3.5. Estudio de la influencia del sustituyente del aminoácido.....	237
4.4. CONCLUSIONES.....	241
4.5. PARTE EXPERIMENTAL.....	243
4.5.1. Características generales.....	243
4.5.2. Procedimiento general para los análisis de las resinas sintetizadas.....	243
4.5.3. Procedimientos experimentales.....	244

CAPÍTULO 5. BIS(AMINO AMIDAS) EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA.

5.1. INTRODUCCIÓN.	251
5.2. OBJETIVOS.	254
5.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	257
5.3.1. Síntesis y caracterización de ligandos de tipo bis (amino amida).	257
5.3.2. Estudio de las propiedades ácido-base de las bis(amino amidas).	266
5.3.3. Estudio de la interacción con cationes.	270
5.3.3.1. Estudio de la interacción con Zn (II).	271
5.3.3.2. Estudio de la interacción con Cu (II).	275
5.3.3.3. Estudio de la interacción con Ni (II).	284
5.3.3.3.1. Estudio mediante espectroscopia de FT-IR.	284
5.3.3.3.2. Estudio mediante espectroscopia UV-Vis.	284
5.3.3.3.3. Determinación de la estequiometría de los complejos de Ni (II) en disolución mediante el método de las variaciones continuas (“Job-plot”).	292
5.3.3.4.4. Estudio por espectrometría de masas ESI-MS.	294
5.3.4. Sistemas catalíticos para la adición enantioselectiva de reactivos de dialquilzinc a aldehídos.	295
5.3.4.1. Catálisis mediante complejos de Zn (II) preparados “ <i>in situ</i> ”.	296
5.3.4.1.1. Optimización de las condiciones de reacción.	296
5.3.4.1.1.1. Estudio del efecto del disolvente y la temperatura.	296
5.3.4.1.1.2. Estudio de la relación molar del ligando.	298
5.3.4.1.2. Estudio de la influencia del espaciador metilénico.	299
5.3.4.1.3. Estudio de la influencia de la cadena lateral del aminoácido.	301
5.3.4.1.4. Alcance y limitaciones de la reacción.	302
5.3.4.2. Catálisis basada en complejos de Ni (II).	304
5.3.4.2.1. Optimización de las condiciones de reacción.	304
5.3.4.2.1.1. Estudio del efecto del disolvente y la temperatura.	305
5.3.4.2.1.2. Estudio de la relación molar del catalizador.	307
5.3.4.2.2. Estudio de la influencia del espaciador metilénico.	308
5.3.4.2.3. Estudio de la influencia de la cadena lateral del aminoácido.	310
5.3.4.2.4. Alcance y limitaciones de la reacción.	310
5.3.4.2.5. Adición de Me ₂ Zn con complejos de Ni(II) derivados de bis (amino amida).	312
5.3.4.2.6. Consideraciones mecanísticas.	315
5.3.4.2.7. Estudio mediante dicroísmo circular.	322
5.4. CONCLUSIONES.	329
5.5. PARTE EXPERIMENTAL.	331
5.5.1. Consideraciones generales.	331
5.5.1. Procedimientos experimentales.	331

CAPÍTULO 6. ESTUDIO TEÓRICO DE LA REACCIÓN DE ADICIÓN DE DIETILZINC A BENZALDEHÍDO.

6.1. INTRODUCCIÓN.	351
6.2. OBJETIVOS.	353
6.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.	355
6.3.1. Estudio teórico de los complejos metálicos de Ni (II) de α -amino amidas....	356
6.3.1.1. Estudio teórico de los complejos metálicos de Ni (II) de α -amino amidas de estequiometría 1:1.	358
6.3.1.2. Estudio teórico de los complejos metálicos de Ni (II) derivados de α -amino amidas de estequiometría 2:1.	375
6.3.2. Estudio teórico de los complejos metálicos de Zn (II) de bis(amino amidas).	382
6.3.2.1. Estudio teórico de los complejos metálicos de Zn (II) de bis(amino amidas).	383
6.3.2.1. Complejos metálicos de Ni (II) de bis(amino amidas).	392
6.4. CONCLUSIONES.	397

La presente Tesis Doctoral describe la síntesis y la aplicación catalítica de diferentes familias de ligandos quirales derivados de aminoácidos naturales que poseen la capacidad de coordinarse a metales de transición. Estos complejos metálicos pueden actuar como catalizadores en reacciones enantioselectivas de formación de enlaces C-C, en concreto, se ha elegido como reacción modelo la reacción de adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos.

El trabajo realizado se describe a lo largo de la Tesis en seis capítulos: un capítulo de introducción, un capítulo de antecedentes y cuatro grandes bloques. Cada bloque consta de una pequeña sección introductoria, una descripción de los objetivos que se persiguen, los resultados obtenidos y la discusión de los mismos, un apartado donde se recogen las conclusiones pertinentes y finalmente una descripción de los procedimientos experimentales, detallando los materiales y métodos empleados, así como la caracterización de cada uno de los productos sintetizados.

En el **primer capítulo**, se presenta una introducción general sobre la quiralidad y la importancia de la misma en la vida. Asimismo, se plantean las diversas rutas sintéticas para la obtención de compuestos enantioméricamente puros y las diferentes técnicas para la determinación la configuración de los enantiómeros.

En el **segundo capítulo** se presenta una panorámica histórica de distintos ligandos utilizados en las reacciones enantioselectivas de alquilación de aldehídos, clasificados en función de sus grupos funcionales. Por otra parte, también se plantea el mecanismo de la adición enantioselectiva de dialquilzinc a aldehídos, así como algunos de los estudios teóricos más significativos sobre la adición de dialquilzinc a aldehídos. Finalmente, se comentan brevemente los efectos no lineales en el campo de la catálisis asimétrica.

En el **tercer capítulo** se describe la síntesis y aplicación de distintos ligandos nitrogenados de tipo α -amino amida derivados de aminoácidos. Estos nuevos ligandos permiten la obtención, con buenos rendimientos, de complejos metálicos con diversos metales de transición. Los complejos de Ni (II) se emplearon como ligandos quirales en la adición enantioselectiva de reactivos de dialquilzinc a distintos aldehídos. Sorprendentemente su uso mostró una gran eficacia cuando se utilizaban aldehídos aromáticos y alifáticos. Sin embargo, el resultado más significativo fue la posibilidad de ejercer un estereocontrol dual sobre la enantioselectividad del producto de adición en función de la estequiometría del complejo de Ni (II) empleado en el proceso catalítico. Finalmente, se ha estudiado la actividad catalítica de los complejos de Ni (II) en la reacción de adición enantioselectiva de reactivos de dialquilzinc a chalconas.

Las condiciones optimizadas de reacción implican la adición de un 10% molar de α -amino amida, un 5% molar de $\text{Ni}(\text{acac})_2$, 1.2 equivalentes Et_2Zn (1.1 M en tolueno) a 0° . El orden de adición de los reactivos ha sido crucial para el éxito de la reacción, debiéndose añadir la disolución de Et_2Zn tras la adición de la chalcona al sistema catalítico. En estas condiciones se han obtenidos los alcoholes resultantes con una configuración absoluta *S*.

El **cuarto capítulo** se centra en la síntesis de nuevos ligandos quirales soportados derivados de aminoácidos con estructura de α -amino amida sobre resinas de tipo Merrifield. Las resinas funcionalizadas han sido caracterizadas por las técnicas habituales en fase heterogénea: análisis elemental, espectroscopia FT-IR y FT-Raman, técnicas de análisis térmico (DCS y TG-ATD) y espectroscopia RMN de ^{13}C en fase gel. En la reacción de adición enantioselectiva de compuestos de dialquilzinc a aldehídos, las resinas funcionalizadas forman complejos metálicos de Zn (II) que actúan como excelentes catalizadores favoreciendo la formación de los correspondientes alcoholes de configuración absoluta *S*. Por el contrario que su análogo en disolución se muestra inactivo para esta reacción. Este es sin duda, uno de los efectos positivos más importantes encontrados para la inmovilización de un sistema homogéneo sobre una resina de PS-DVB. Por otra parte, los complejos metálicos de Ni (II) también han mostrado actividad como catalizadores quirales en reacciones de adición. La estereoquímica del producto de adición puede controlarse en función de la estructura del catalizador, es decir, variando la estequiometría del mismo, de forma que los complejos con estequiometría 1:1 conducen al enantiómero *S*, mientras que los complejos con estequiometría 2:1 conducen al enantiómero de configuración opuesta, es decir, el *R*.

En el **capítulo quinto** se describe la síntesis y aplicación de distintos ligandos pseudopeptídicos con estructura de bis(amino amida) derivados de aminoácidos con el objetivo estudiar su aplicación en reacciones de formación de enlaces C-C. Los complejos de Zn (II) han mostrado una eficiente actividad catalítica en las adiciones de dialquilzinc a aldehídos aromáticos. Así, se ha podido obtener mayoritariamente el enantiómero *S* del producto de adición con buenas conversiones y enantioselectividades, no observándose una influencia significativa de la longitud del espaciador alifático. Sin embargo, cuando el metal utilizado es Ni (II), se observa un cambio de topicidad en la configuración del enantiómero obtenido en la adición de Et_2Zn a benzaldehído, en función de la longitud del puente bisamídico de los complejos de Ni (II). Así, para los puentes de dos, tres, cuatro y cinco átomos de carbonos de longitud se ha obtenido mayoritariamente el enantiómero *R*, mientras que para los compuestos con seis y ocho carbonos el enantiómero mayoritario es el *S*. Ello

nos permite alcanzar un estereocontrol dual a partir de un único enantiómero del componente quiral de partida. Este comportamiento observado en los complejos de Ni (II) parece ser debido a una diferencia en el entorno quiral del átomo de Ni (II), como se ha podido observar mediante la técnica de dicroísmo circular.

El **sexto capítulo** se centra en el estudio teórico de las reacciones de adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos mediante el uso de los cálculos computacionales a nivel DFT (B3LYP). Los estudios computacionales se han llevado a cabo sobre los distintos complejos de Ni (II) derivados de α -amino amida y sobre los complejos de Zn (II) y Ni (II) de bis(amino amidas). Éstos han permitido demostrar el origen de la enantioselectividad observada a nivel experimental mediante el análisis de las estructuras de los correspondientes estados de transición.

Abreviaturas

Abs	Absorción.
B3LYP	Becke, three-parameter, Lee-Yang-Parr.
CD	Circular dichroism. Dicroísmo circular.
COSY	Correlation spectroscopy. Espectroscopía de correlacion.
DFT	Density functional theory. Teoría del funcional de la densidad.
DSC	Differential scanning calorimetry. Calorimetría diferencial de barrido.
ESI-MS	Electrospray ionisation mass spectrometry. Espectrometría de masas con ionización con electrospray.
IRC	Coordenada de reacción interna.
LANL2DZ	Los Alamos National Laboratory 2-double-z.
MM	Molecular Mechanics. Mecánica molecular.
MP2	Second order Møller-Plesset.
NLE	Non-linear effect. Efecto no lineal.
NOE	Nuclear overhauser effect. Efecto overhauser nuclear.
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy. Espectroscopia de efecto overhauser nuclear
ONIOM	Our own N-layered integrated molecular orbital + molecular mechanics.
PM3	Parametric Model number 3
QM	Quantum Mechanics. Mecánica cuántica.
RHF	Restricted Hartree-Fock.
RMN	Resonancia magnética nuclear.
ROESY	Rotation frame Overhauser Enhancement Spectroscopy.
TS	Transition State. Estado de transición.
UV-Vis	Ultraviolet Visible. Ultravioleta visible.
UFF	Universal Force Field. Campo de fuerza universal.

Capítulo 1

Introducción

1.1. EL CONCEPTO DE QUIRALIDAD.

El concepto de quiralidad se conoce en el campo de la química desde 1870 y, en términos simples, hace referencia a la presencia de estructuras “no superponibles”. La palabra quiral proviene del griego *kheir* que significa mano y fue aparentemente acuñada por Lord Kelvin en 1904, en una conferencia celebrada en Baltimore sobre Dinámica Molecular y la Teoría Ondular de la Luz.¹

El fenómeno de la quiralidad ha fascinado a los químicos durante más de un siglo. A principios del siglo XIX, algunos experimentos revelaron la extraordinaria interacción entre la luz y los minerales. En 1809 el científico francés Etienne Louis Malus² descubrió que la luz transmitida por un determinado cristal (CaCO_3) estaba polarizada en un único plano. Unos años más tarde, otro científico francés, Jean Baptiste Biot,³ siguiendo las observaciones de su compañero Arago,⁴ encontró que un cristal de cuarzo (SiO_2) rotaba el plano de luz plana polarizada transmitida. Además, Biot observó que algunos cristales de cuarzo rotaban el plano en una dirección, y otros cristales lo hacían en la dirección opuesta. Esta propiedad de rotación del plano de luz fue asociada a la forma hemidiédrica de los cristales de cuarzo que existían en forma de imágenes especulares. Biot demostró en 1815 que algunos compuestos orgánicos naturales rotaban la luz polarizada plana, tanto en su forma líquida pura o disueltos en diferentes disolventes. Biot concluyó correctamente que la “actividad óptica” era una propiedad inherente en dichas moléculas.

Los orígenes de la quiralidad en la química se remontan a 1848 cuando Pasteur demostró que el ácido tartárico rotaba el plano de luz polarizada, pero de forma

¹ Lord Kelvin, *Baltimore Lectures on Molecular Dynamics and the Wave Theory of Light*, C. J. Clay and Sons, Cambridge University Press Warehouse, London, **1904**.

² Malus, E. L. *Mem. Soc. d'Arceuil* **1809**, 2, 143-158.

³ Biot, J. B. *Mem. Cl. Sci. Math. Phys. Inst. Imp. Fr.* **1812**, 13, 1.

⁴ Arago, D. F. *Mem. Cl. Sci. Math. Phys. Inst. Imp. Fr.* **1811**, 12, 115.

diferente en función de su procedencia.⁵ Pasteur, observó la existencia de caras similares en los cristales de cuarzo en el ácido tartárico y en diversos cristales de tartrato. Pasteur también observó que todas las caras estaban orientadas hacia la derecha en los cristales de tartrato, mientras que en los cristales del doble *para*-tartrato de sodio y amonio, algunas estaban orientadas hacia la derecha mientras que otras lo estaban hacia la izquierda. Con la ayuda de unas pinzas separó los cristales en dos categorías y los disolvió para tener disoluciones. Ambas disoluciones desviaban la luz polarizada, un hacia la derecha y otra hacia la izquierda. Sin embargo, mezcladas en igual cantidad, formaban una mezcla ópticamente inactiva.



Figura 1.1. Sello francés de Louis Pasteur (izquierda). Cristales de las formas enantiomórficas de tartrato de sodio y amonio (derecha).

El concepto de la disimetría molecular nació a partir de la interpretación de esta observación hecha por Pasteur. Este descubrimiento disparó el uso del polarímetro como una técnica que permitía obtener información sobre la pureza enantiomérica de los compuestos, ya que los enantiómeros con configuración absoluta opuesta producían el mismo grado de desviación del plano de la luz, pero con el signo opuesto. Mezclas de enantiómeros que diferían en la composición racémica fueron analizadas y las cantidades relativas de cada constituyente pudieran ser determinadas a partir de la desviación total. La era de la estereoquímica estaba empezando.

En 1874, dos jóvenes científicos, Jacobus Henricus van't Hoff⁶ y Joseph Achille Le Bel⁷ dedujeron independientemente la geometría tetragonal para un carbono tetravalente a partir de las observaciones de metanos sustituidos. El químico holandés van't Hoff propuso que los cuatro sustituyentes alrededor del carbono central se situaban en los vértices de un tetraedro regular (Figura 1.2, izquierda). Consecuentemente, cuando los cuatro sustituyentes del átomo de carbono central eran diferentes, podían obtenerse dos distribuciones tetraédricas. Estas configuraciones, descritas como A y B, eran imágenes especulares y se llamaron

⁵ Pasteur, L. *C. R. Acad. Sci. Paris* **1848**, 26, 535-538.

⁶ Van't Hoff, J. H. *Arch. Neerl. Sci. Exacles Nat.* **1874**, 4, 445.

⁷ Le Bel, J. A. *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1874**, 22, 337-347.

enantiómeros (Figura 1.2, derecha). Los enantiómeros tienen exactamente la misma composición química y conectividad de átomos pero no son superponibles porque son imágenes especulares. Con el concepto del carbono tridimensional, van't Hoff pudo explicar los experimentos de Pasteur sobre el ácido tartárico.

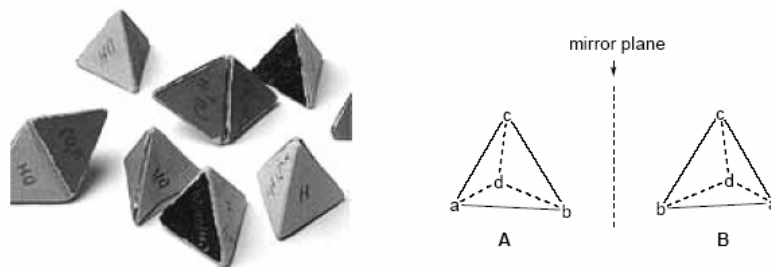


Figura 1.2. Modelos moleculares construidos por van't Hoff expuestos en el Boerhaave Museum en Leiden (izquierda) y una representación esquemática de dos enantiómeros (derecha).

La quiralidad es un fenómeno que podemos encontrar en objetos de la vida cotidiana; por ejemplo, zapatos, tijeras, tornillos, y escaleras espirales son todos ellos ejemplos de objetos quirales. Incluso en nuestro cuerpo, todos los aminoácidos (excepto la glicina) de cada proteína se encuentran como enantiómeros levógiros, mientras que todos los carbohidratos en el ADN y ARN, son de configuración dextrógiros.

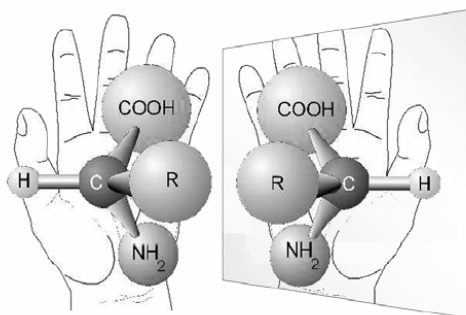


Figura 1.3. Los compuestos quirales son aquellos que existen en dos formas, tales como los aminoácidos L y los aminoácidos D, pero uno es reflejo del otro.

La alanina es el aminoácido quiral más sencillo presente en la naturaleza (Figura 1.3). La alanina y su imagen especular, son aparentemente iguales, con la única excepción de que no son superponibles. Cada enantiómero de la alanina se nombra con las letras *R* o *S* siguiendo la notación de las reglas de Cahn-Ingold-Prelog. De acuerdo con estas reglas, tenemos (*R*)-alanina y (*S*)-alanina. En bioquímica, se usan los términos *D* y *L* para distinguir a los enantiómeros de los aminoácidos. Desde el punto de vista físico, los compuestos quirales tienen la propiedad de rotar el plano de luz polarizada un ángulo α° . Dado que α es proporcional a la longitud de la celda que contiene al compuesto quiral (*l*) y a la concentración de la muestra (*c*), el valor $[\alpha]$, conocido como rotación específica, se define del siguiente modo:

$$[\alpha] = \frac{\alpha(^{\circ})}{l(\text{dm}) c(\text{g}\cdot\text{ml}^{-1})}$$

El valor de $[\alpha]$ depende de la longitud de onda y la temperatura, y cuando es diferente a cero para un compuesto determinado, se dice que el compuesto es ópticamente activo. Si uno de los enantiómeros provoca una rotación en el sentido de la agujas del reloj de $+\alpha^{\circ}$, el enantiómero opuesto lo hará exactamente igual pero en el sentido opuesto (sentido contrario a las agujas del reloj) un valor $-\alpha^{\circ}$. De modo que ambos enantiómeros tienen el mismo valor absoluto de $[\alpha]$ pero con signos opuestos. El signo de $[\alpha]$ también se utiliza para nombrar enantiómeros. Teniendo en cuenta las rotaciones específicas de la (*R*)-alanina (-14.5°) y la (*S*)-alanina ($+14.5^{\circ}$), estos enantiómeros puede nombrarse como (-)-alanina y (+)-alanina, respectivamente. La propiedad física que distingue específicamente a dos enantiómeros de un compuesto es la rotación de la luz polarizada; por este motivo, los enantiómeros han sido históricamente llamados isómeros ópticos. Por tanto, es comprensible que el primer intento de sistematizar la nomenclatura de los enantiómeros se basara en el signo de rotación de la luz polarizada. El enantiómero que rota el plano de la luz polarizada plana en sentido horario fue llamado dextrógiro y designado con los símbolos (+) o (*d*). El otro enantiómero que produce el efecto contrario (levógiro), se designa con los símbolos (-) o (*l*). No obstante, el signo de la rotación óptica no informa de la ordenación espacial de los sustituyentes alrededor del centro asimétrico y por tanto no se puede deducir la estructura espacial del enantiómero a partir del mismo.

1.2. LA IMPORTANCIA DE LA QUIRALIDAD.

La vida y la quiralidad están íntimamente conectadas.⁸ La quiralidad es una característica universal de varios niveles de materia. La quiralidad a nivel molecular juega un papel vital en ciencia y tecnología.⁹ En los primeros años de la química orgánica, los químicos se dieron cuenta de la importancia de la quiralidad en la naturaleza.¹⁰ En concreto, la vida depende de la quiralidad molecular, en el sentido de que la mayoría de las funciones biológicas son inherentemente quirales. La mayoría de los fenómenos fisiológicos se basan en interacciones moleculares precisas en las que

⁸ Avalos, M.; Babiano, R.; Cintas, P.; Jiménez, J. L.; Palacios, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2845-2874.

⁹ Guijarro, A.; Yus, M. *The Origin of Chirality in the Molecules of Life: A Revision from Awareness to the Current Theories and Perspectives of this Unsolved Problem*, RSC Publishing, Cambridge, UK, **2008**.

¹⁰ Crossley, R. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 8155-8178.

los receptores quirales reconocen a las dos moléculas huésped enantioméricas de modos diferentes. Las diferencias entre las actividades biológicas de los dos enantiómeros fueron descubiertas y la importancia de producir exclusivamente de forma mayoritaria un enantiómero fue destacada.

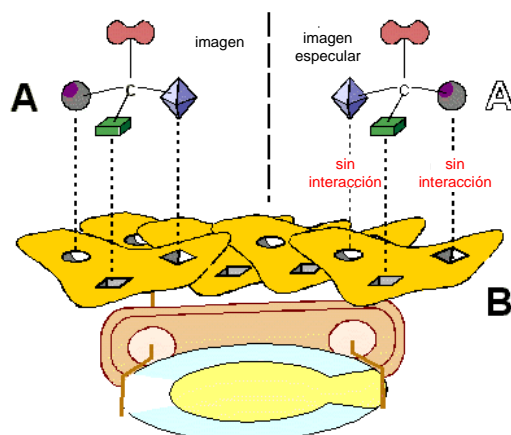


Figura 1.4. Reconocimiento molecular en un centro quiral.

El modelo del enlace por tres puntos (*three-point attachment*, TPA) está basado en la interacción de un enantiómero de un sustrato que interacciona con la superficie de una proteína simultáneamente por tres puntos. Este tipo de interacción hace imposible que el otro enantiómero pueda interaccionar correctamente con el centro receptor a través de los tres puntos. Este modelo fue propuesto conjuntamente por Eason y Stedman¹¹ para explicar las diferencias en el reconocimiento de un par de enantiómeros de un fármaco con un único centro quiral, e independientemente por Ogston¹² para explicar la conversión enzimática enantioespecífica de un sustrato proquiral en un producto quiral. Recientemente se ha reconocido que además de los “*puntos de interacción*” resultantes de interacciones enlazantes, existen otros factores que contribuyen al reconocimiento molecular quiral, incluyendo los cambios conformacionales de las proteínas, interacciones no enlazantes como el impedimento estérico, e incluso las interacciones repulsivas.

La (*S*)-carvona es un terpeno natural que se encuentra en las semillas de la alcaravea, y se emplea en la industria de perfumes y como especia. Sin embargo la (*R*)-carvona presenta un olor dulce, mentolado y refrescante, y se encuentra en la menta cressa. Este enantiómero de la carvona se utiliza en cosmética y en la preparación de licores. Por otra parte, los dos enantiómeros del limoneno presentan olores diferenciados. El limoneno se utiliza como disolvente de resinas, pigmentos, tintas, en la fabricación de adhesivos, etc. También se emplea en las industrias farmacéutica y

¹¹ Eason, L.; Stedman, E. *Biochem. J.* **1933**, 27, 1257-1266.

¹² Ogston, A. G. *Nature* **1948**, 163, 963-963.

alimentaria como componente aromático y para dar sabor, por ejemplo, en la obtención de sabores artificiales de menta y en la fabricación de dulces. El (*R*)-limoneno se extrae de la cáscara de la naranja y le confiere su olor característico, mientras que el (*S*)-limoneno se extrae de la cáscara del limón y es responsable de su olor.

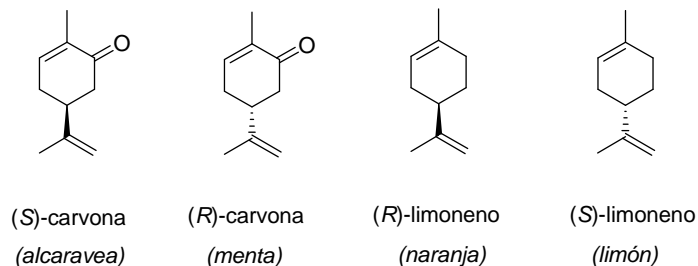


Figura 1.5. Reconocimiento molecular en un centro quiral.

Estas diferencias en la actividad biológica de los enantiómeros son de mayor importancia en la industria farmacéutica; en ella existen muchos ejemplos donde los enantiómeros utilizados como fármacos presentan propiedades diferentes. En la bibliografía, generalmente se nombra al isómero más activo con el nombre de *eutómero*, mientras que al otro se le llama *distómero*.¹³ El eutómero puede tener una actividad independiente totalmente diferente al distómero. Ejemplos del último tipo de comportamiento se dan en los dos isómeros de propoxifeno. El *dextro*-propoxifeno (Darvon) se comercializa como analgésico, mientras que su enantiómero, el *levo*-propoxifeno (Novrad) se utiliza contra el resfriado. Cabe destacar que su relación especular también se refleja en sus nombres comerciales.

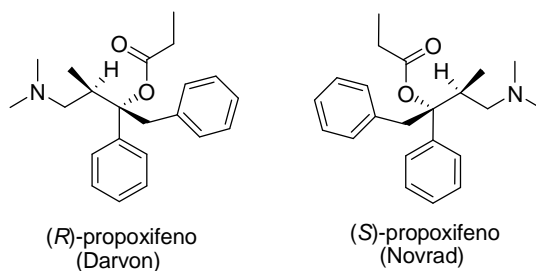


Figura 1.6. Los enantiómeros de propoxifeno tienen útiles pero diferentes actividades biológicas.

Un ejemplo particularmente trágico atribuido a la quiralidad molecular ocurrió en 1960 cuando un tranquilizante sintético, la talidomida, se comercializó como agente sedante. La talidomida (α -*N*-[ftalimido] glutarimida) fue sintetizada por primera vez en 1953 por Ciba, una compañía farmacéutica suiza, y posteriormente en 1954 por Kunz, un químico que trabajaba en la compañía farmacéutica alemana Chemie Grünenthal.

¹³ (a) Ariens, E. J. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* **1984**, 26, 663-668. (b) Ariens, E. J.; Wuis, E. W. *Trends Pharmacol. Sci.* **1986**, 7, 200-207. (c) Ariens, E. J.; Wuis, E. W. *Biochem. Pharmacol.* **1988**, 37, 9-18.

El 1 de octubre de 1957, la compañía Chemie Grünenthal introdujo el fármaco en el mercado como un sedante para las mujeres embarazadas. La talidomida no presentaba las propiedades adictivas de los barbitúricos y producía un sueño natural y calmado. Además, dado que no pudo establecerse una dosis letal media (LD50), la muerte por intoxicación accidental o intencionada era prácticamente imposible. Esto hizo pensar que la talidomida era básicamente no tóxica comparada con el resto de agentes sedantes de la época. En el año 1960, la talidomida era comercializada por la Chemie Grünenthal en más de 40 países y se convirtió en el sedante más popular para calmar el malestar matinal en las mujeres embarazadas. La talidomida se comercializó con diferentes nombres comerciales, tales como, Contergan, Distaral, Softenon, Neurosedyn, Isomin, Kedavon, Telargan, y Sedalis.

El 18 de noviembre de 1961, cuatro años más tarde de que la talidomida fuese comercializada, un médico alemán, Widukind Lenz, indicó que la talidomida estaba asociada a severas malformaciones teratogénicas. Este médico había observado que más de 50 niños cuyas madres habían tomado talidomida durante el embarazo, habían nacido con malformaciones. En diciembre de 1961, una confirmación independiente salió a la luz en Australia cuando el médico William McBride cuestionó que la talidomida podía ser la responsable de las malformaciones teratogénicas ya que se administraba en forma de mezcla racémica.

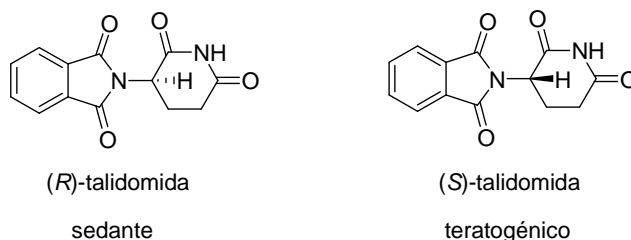


Figura 1.7. Reconocimiento molecular en un centro quiral.

Los hallazgos de estos dos investigadores fueron confirmados rápidamente por otros médicos en todo el mundo. Como resultado, a finales de 1961, la talidomida se retiró del mercado en la mayoría de los países. Aunque los proveedores de la talidomida inicialmente desmintieron estos hechos, en poco tiempo se probó que la talidomida era efectivamente teratogénica; y alrededor de 10000 niños nacieron con diversas malformaciones en todo el mundo. Posteriormente se descubrió que el isómero (S) era teratogénico e interfería en el metabolismo del ADN induciendo malformaciones fetales, mientras que el isómero (R) tenía las propiedades sedantes deseadas. Aunque el isómero (S) produce efectos teratogénicos, y severas malformaciones fetales, la situación es todavía más complicada porque la (R)-talidomida racemiza rápidamente a pH fisiológico. Unos estudios recientes han

demostrado que ambos enantiómeros son inestables y epimerizan espontáneamente para formar el racemato en los seres humanos.¹⁴

Estos problemas de reconocimiento molecular deben de evitarse a toda costa. Sin embargo, a principios de 1990, el 90% de las drogas sintéticas quirales se vendían todavía en forma racémica, lo que reflejaba la dificultad en el proceso de síntesis de compuestos en forma de un único enantiómero. En 1992, la *Food and Drug Administration* de los Estados Unidos introdujo una normativa que regulaba las mezclas racémicas para fomentar la comercialización de fármacos en forma de un único enantiómero.¹⁵ Estas regulaciones para la venta de fármacos, junto con los avances en el campo de la síntesis orgánica estereoselectiva, produjeron un aumento considerable en la proporción de fármacos que se vendían en forma de un único enantiómero. En el año 2000, las ventas mundiales de compuestos enantioméricamente puros alcanzaron los 123 billones de dólares, lo que suponía un aumento del 7.2% respecto a los 115 billones de dólares del año 1999, y en 2002 se alcanzó la cifra de 159 billones de dólares. La necesidad del uso de compuestos enantioméricamente puros en diversos campos como los fármacos o los productos agroquímicos durante los últimos años, ha llevado a un creciente interés en la búsqueda de metodologías sintéticas que permitan obtener estos compuestos con elevada pureza y elevada enantioselectividad. El impulso hacia la producción de medicamentos en su forma ópticamente pura ha estado también promovido por motivos económicos.

Una visión general a las ventas mundiales de los últimos 20 años indica que los fármacos comercializados en forma de un único enantiómero han sobrepasado a los fármacos comercializados de forma aquiral, mientras que los racematos están prácticamente fuera del mercado. En el periodo de 1983-1986 las ventas mundiales de fármacos comercializados de forma racémica suponían un 30-40% del porcentaje total de los fármacos comercializados. A partir de 1990 este porcentaje se redujo considerablemente, alcanzando un valor próximo al 10% a finales de 1999. La situación actual es que dicho porcentaje es muy bajo y se encuentra en torno al 3%, siendo los fármacos comercializados en forma de un único enantiómero los que lideran las ventas mundiales.

¹⁴ Strong, M. *Food Drug Law J.* **1999**, 54, 463-487.

¹⁵ Stinson, S. C. *Chem. Eng. News.* **1992**, 70, 46-79.

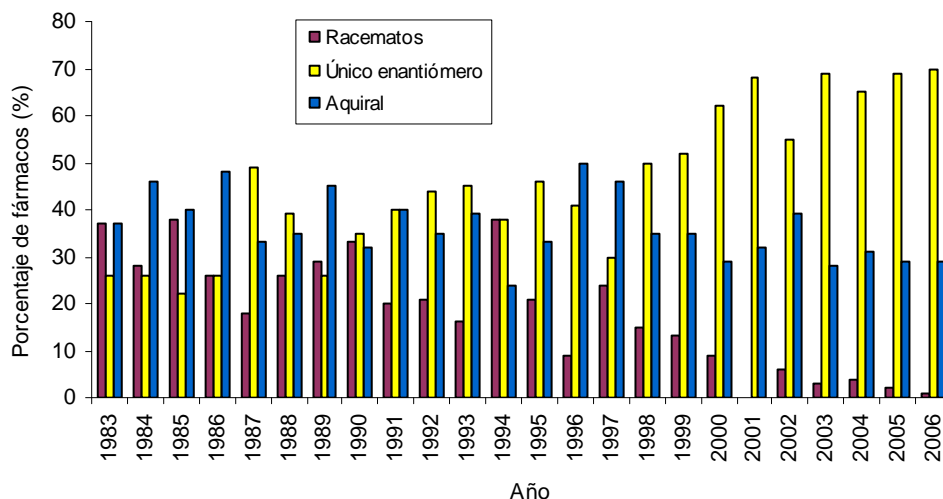


Figura 1.8. Distribución anual mundial de los fármacos en función de la quiralidad.

1.3. RUTAS PARA LA OBTENCIÓN DE COMPUESTOS ENANTIOMÉRICAMENTE PUROS.

El reconocimiento de las diferencias en la actividad farmacológica de los enantiómeros ha creado la necesidad de administrar los fármacos y, por tanto, de obtenerlos como formas enantioméricamente puras. Los principios activos quirales que se extraen de fuentes naturales suelen contener una única forma enantiomérica. Sin embargo, aquellos que proceden de un proceso sintético convencional suelen ser mezclas racémicas. En este caso, para poder desarrollar comercialmente uno de los enantiómeros, se suelen utilizar diferentes estrategias.

La búsqueda de nuevas metodologías que permitan la obtención de compuestos enantioméricamente puros constituye uno de los grandes retos de la síntesis orgánica. Para lograr este fin, es decir la obtención de productos en forma no racémica, se utilizan diferentes métodos que se pueden clasificar en tres grandes grupos:

- Resolución de mezclas racémicas.
- Interconversión de grupos funcionales presentes en moléculas ópticamente activas.
- Síntesis asimétrica.

1.3.1. Resolución de mezclas racémicas.

Si una reacción química se desarrolla en el laboratorio con sustratos aquirales como materiales de partida y bajo condiciones aquirales, los productos obtenidos pueden llegar a ser quirales pero se obtienen formando una mezcla racémica de dos enantiómeros en igual cantidad. Para obtener compuestos enantiopuros o enriquecidos en un enantiómero, se requiere un proceso de resolución. En este proceso, los centros estereogénicos no se crean, dado que ya están presentes en la mezcla racémica inicial. La resolución de racematos es actualmente el método sintético más importante para producir compuestos enantioméricamente puros en la industria debido a que las patentes registradas afectan a muchos de los sistemas catalíticos más eficientes en la producción de fármacos quirales.¹⁶ La resolución de racematos se aplica a la obtención de compuestos quirales preparando el producto de reacción deseado en su forma racémica. En un paso posterior, el enantiómero deseado se separa del otro. Esta separación, conocida como resolución, se consigue mediante la introducción de diastereoisomería por introducción de un compuesto ópticamente activo. A este compuesto, se le llama agente de resolución, y se enlaza temporalmente al sustrato a través de una reacción química reversible que da lugar a una mezcla de diastereoisómeros. En el proceso final, los diastereoisómeros se separan y el agente de resolución se elimina para obtener el enantiómero del producto deseado. Las interacciones diastereoméricas también se aplican a la separación de racematos mediante cromatografía y fluidos supercríticos con fases estacionarias quirales, que en la actualidad son ampliamente utilizadas a nivel industrial.¹⁷

La resolución de racematos se basa en la mayoría de los casos en las propiedades cinéticas del sistema y avanza bien a través de una resolución cinética (*kinetic resolution*) o bien de una resolución cinética dinámica (*dynamic kinetic resolution*).

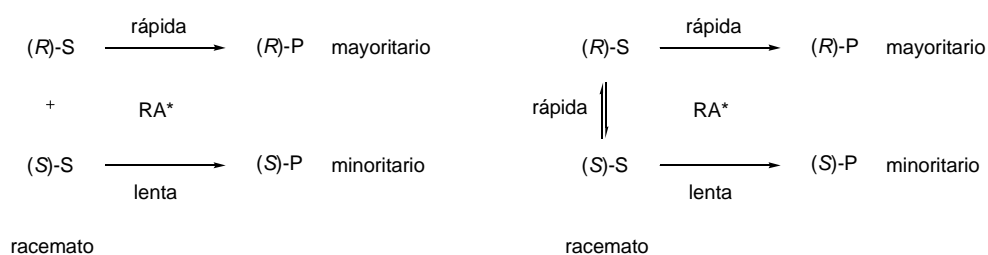


Figura 1.9. Resolución cinética (izquierda) y resolución cinética dinámica (derecha) de racematos. S = sustrato, P = producto, RA = Agente de resolución.

¹⁶ Hawkins, J. M.; Watson, T. J. N. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 3224-3228.

¹⁷ Thayer, A. *Chem. Eng. News.* **2005**, 83, 49-53.

En la resolución cinética, ambos enantiómeros de la mezcla racémica reaccionan con el agente de resolución con diferentes velocidades y al final, el compuesto se obtiene como el producto de la reacción más rápida (Figura 1.9). El principal inconveniente de este método es que el rendimiento máximo alcanzable es del 50%, ya ambos enantiómeros están en una relación molar de 1:1 en la mezcla racémica inicial. Esta limitación puede superarse con la resolución cinética dinámica, en la que ambos enantiómeros del racemato están en equilibrio y permiten alcanzar rendimientos de resolución cercanos al 100%. Tanto la resolución cinética¹⁸ como la resolución cinética dinámica¹⁹ se utilizan como herramientas sintéticas en la síntesis orgánica moderna.

1.3.2. Interconversión de grupos funcionales presentes en moléculas ópticamente activas del “*chiral pool*”.

El “*chiral pool*” comprende una serie de compuestos enantioméricamente puros que pueden obtenerse de manera asequible y en gran cantidad a partir de fuentes naturales. Durante años, la utilización de productos de partida procedentes de la reserva quirál ha representado uno de los recursos más utilizados para la obtención de compuestos quirales. Muchos compuestos naturales complejos y biológicamente activos que se requieren para su uso en gran escala son obtenidos con mucha frecuencia a partir de una fuente natural si ello es posible. Así, por ejemplo, todos los *L*-aminoácidos proteínogénicos se obtienen comercialmente en cantidades que oscilan entre las 10 y las 10⁵ Ton por año. Otros productos quirales baratos son el ácido ascórbico, la dextrosa, la efedrina, el limoneno, la quinidina, la quinina, etc. Aún hoy en día, la metodología que conlleva la síntesis de compuestos quirales a partir de compuestos del “*chiral pool*” tiene una importancia nada desdeñable a pesar del crecimiento y desarrollo de otras estrategias alternativas. No obstante, uno de los inconvenientes que suele atribuirse a la síntesis de un compuesto quirál a partir de un precursor del “*chiral pool*” es el elevado número de transformaciones químicas que suele requerir dicho proceso. Además, debe realizarse un seguimiento analítico de los centros estereogénicos presentes en el precursor, así como de la configuración de los nuevos centros que se puedan crear en la molécula, sobre los que la quiralidad preexistente puede ejercer un cierto control. Sin embargo, el potencial del “*chiral pool*” es más amplio que su mera utilización en compuestos que puedan ser incorporados en la elaboración de una nueva molécula quirál. Debe tenerse en cuenta que la

¹⁸ Aoyama, H.; Tokunaga, M.; Kiyosu, J.; Iwasawa, T.; Obora, Y.; Tsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10474-10475.

¹⁹ Ros, A.; Magriz, A.; Dietrich, H.; Fernandez, R.; Álvarez, E.; Lassaletta, J. M. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 127-130.

reserva quiral también es fuente de agentes de resolución, de auxiliares quirales, de ligandos enantioméricamente puros para su empleo en catalizadores, así como de reactivos quirales que se pueden utilizar en reacciones enantioselectivas.

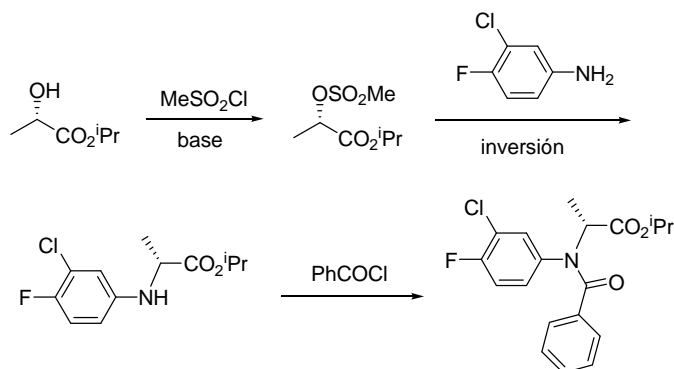


Figura 1.10. Síntesis del herbicida *R*-flamprop-isopropilo a partir de ácido láctico

La reserva quiral comprende diversos tipos de compuestos quirales. Los más significativos son los carbohidratos, los hidroxiácidos, los aminoácidos, los terpenos y los alcaloides, algunos de ellos obtenidos a través de procesos de fermentación. Además, existen compuestos que, pese a ser productos no naturales procedentes de procesos de resolución química, son de fácil acceso y se consideran de la reserva quiral. Un ejemplo del uso de la reserva quiral en la síntesis de compuestos quirales es la síntesis del pesticida (*R*)-flamprop-isopropilo a partir de uno de los hidroxiácidos más conocidos, el ácido láctico.²⁰ Tras la conversión al mesilato, se hace reaccionar con 3-cloro-4-fluorobenzanamina lo que produce una inversión en la configuración del centro estereogénico. Con la acilación posterior de la amina con cloruro de benzoilo se obtiene el producto deseado.

1.3.3. Síntesis asimétrica.

La síntesis asimétrica consiste en transformar un sustrato aquiral mediante la generación de nuevos centros estereogénicos en un producto quiral con una determinada configuración. Desde el punto de vista conceptual, el objetivo que persigue la síntesis asimétrica no es trivial si tenemos en mente que los enantiómeros tienen la misma energía. En el perfil de reacción de una transformación asimétrica, la quiralidad se origina en un determinado punto y entonces el perfil diverge en dos caminos enantioméricos, uno que conduce al enantiómero *R* y el otro al enantiómero *S*. Si ambos caminos son estrictamente enantioméricos, lo que significa, que se interconvierten a través de un espejo, entonces son isoenergéticos y la reacción da lugar a una mezcla racémica.

²⁰ Ager, D. J.; Prakash, L.; Schaad, D. R. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 835-875.

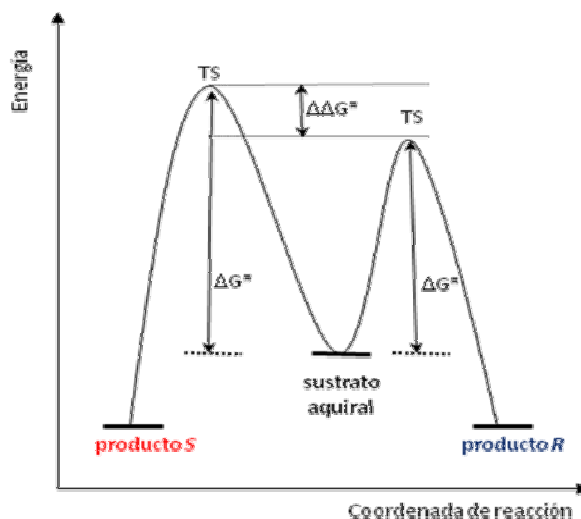


Figura 1.11. Coordenada de reacción para una reacción asimétrica catalizada.

En una reacción enantioselectiva, el catalizador estabiliza uno de los estados de transición, disminuyendo su energía respecto a otros estados de transición. El catalizador puede interactuar con el sustrato aquiral a través de un estado de transición que conduce a la formación del producto *R*, mientras que puede existir otro estado de transición, que favorecerá la formación del producto de configuración *S*. Este otro estado de transición puede resultar inalterado o aumentar o disminuir su energía relativa. En una reacción enantioselectiva, el valor de $\Delta\Delta G^\ddagger$ juega un papel crucial en la determinación de la enantioselectividad de la reacción. Así, un valor de $\Delta\Delta G^\ddagger$ entre 2.5 y 3.0 kcal/mol puede dar lugar a una reacción con una enantioselectividad próxima al 99%, dependiendo del tipo reacción.

La diastereoisomería necesaria para alcanzar la transformación estereoselectiva puede introducirse en la reacción mediante tres estrategias diferentes basadas en la utilización de:

- un auxiliar quiral
- un reactivo quiral
- un catalizador quiral

Una representación esquemática de cada estrategia se muestra en la Figura 1.12. En la primera aproximación, un compuesto óptimamente activo (auxiliar quiral) se enlaza al reactivo aquiral. La presencia de un estereocentro auxiliar hace que la formación del nuevo estereocentro conduzca a dos diastereómeros posibles que se diferencian directamente en las energías de su TS en una posterior reacción. En el proceso final, el auxiliar quiral se elimina del diastereomero obtenido como producto mayoritario para obtener así el producto quiral deseado. Un ejemplo clásico de un

auxiliar quiral ampliamente utilizado en síntesis asimétrica es el mentol y sus derivados.²¹

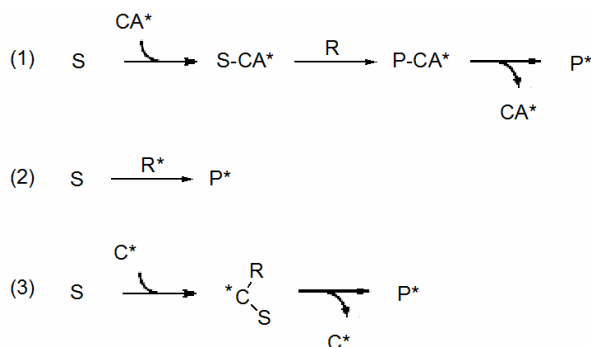


Figura 1.12. Síntesis asimétrica mediante auxiliares quirales (1), reactivos quirales (2) y catalizadores quirales (3). S = sustrato, CA = auxiliar quiral, P = producto, C = catalizador

En la segunda aproximación un reactivo quiral transfiere un fragmento molecular al sustrato creando un nuevo estereocentro. Un ejemplo de esta metodología es la hidroxilación asimétrica de enolatos con oxaziridinas quirales.²² Las aproximaciones sintéticas basadas en auxiliares quirales y reactivos quirales requieren cantidades estequiométricas de estos compuestos. En la tercera aproximación, la catálisis asimétrica, la diastereoisomería se introduce mediante un catalizador quiral que en la mayoría de los casos es un metal complejoado a un ligando óptimamente activo. También se han utilizado biocatalizadores tales como enzimas²³ y anticuerpos catalíticos.²⁴ En la actualidad, el empleo de organocatalizadores asimétricos es un campo en crecimiento constante.²⁵

La catálisis asimétrica es en principio la metodología más conveniente para la síntesis asimétrica porque no requiere cantidades estequiométricas de reactivos quirales que son en general caros. Así, una molécula del catalizador quiral puede

²¹ (a) Veghini, D.; Henling, L. M.; Burkhardt, T. J.; Bercaw, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 564-573. (b) Hata, S.; Iguchi, M.; Iwasawa, T.; Yamada, K.-I.; Tomioka, K. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1721-1724. (c) Masuno, M. N.; Young, D. M.; Hoepker, A. C.; Skepper, C. K.; Molinski, T. F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 4162-4165.

²² Davis, F. A.; Chen, B. C. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 919-934.

²³ Pamies, O.; Backvall, J.-E. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3247-3261.

²⁴ Wentworth, P.; Janda, K. D. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. Eds.; Springer: Berlin, **1999**; p. 1403.

²⁵ (a) Berkessel, A.; Gröger, H., *Asymmetric Organocatalysis: From Biomimetic Concepts to Applications in Asymmetric Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2005**, pp 1-8. (b) Dalko, P. I., *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*, Wiley-VCH, New York, **2007**.

asistir la formación de millones de moléculas de producto quirales. Además, el efecto acelerador del catalizador permite obtener rendimientos más elevados en tiempos de reacción más cortos.

Desde principios de 1970 el campo de la catálisis asimétrica ha experimentado un gran desarrollo y el número de publicaciones ha crecido exponencialmente en los últimos años. Los métodos más relevantes que han sido desarrollados en el campo de la catálisis asimétrica incluyen la hidrogenación de ácidos acrílicos por Knowles,²⁶ aplicada más tarde a la producción industrial de *L*-DOPA,²⁷ la epoxidación de Sharpless²⁸ y los procesos de hidrogenación asimétrica desarrollados por Noyori,²⁹ y se basan todos en catalizadores sintéticos de complejos quirales metálicos. La importancia de la quiralidad y los avances en el campo de la catálisis asimétrica fueron reconocidos con la concesión del Premio Nobel en química en el año 2001 a William S. Knowles, Ryoji Noyori y K. Barry Sharpless por sus contribuciones en el campo de la catálisis enantioselectiva.³⁰

"for their work on chirally catalysed hydrogenation reactions" "for his work on chirally catalysed oxidation reactions"

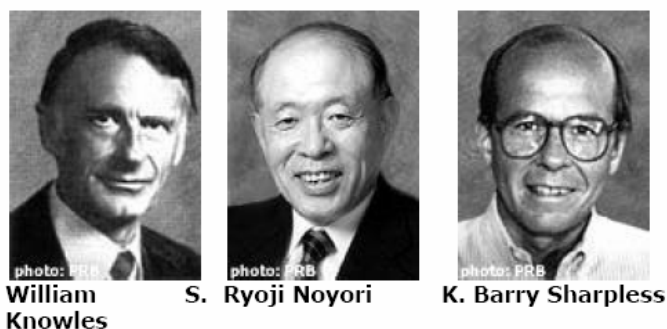


Figura 1.13. Galardonados con el Premio Nobel en el año 2001.

²⁶ (a) Knowles, W. S.; Sabacky, M. *J. Chem. Commun.* **1968**, 22, 1445-1446. (b) Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 106-112.

²⁷ Knowles, W. S. *J. Chem. Educ.* **1986**, 63, 222-224.

²⁸ (a) Michaelson, R. C.; Palermo, R.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 99, 1990-1992. (b) Katsuki, T.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 5974-5976.

²⁹ (a) Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932-7934. (b) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, 30, 97-102.

³⁰ (a) Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 1996-2007. (b) Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2096-2107. (c) Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, 41, 2024-2032.

1.4. DETERMINACIÓN DE ENANTIÓMEROS.

1.4.1. Introducción.

Los métodos de análisis de sustancias quirales se pueden clasificar según la utilización de técnicas espectroscópicas o técnicas de separación. Dentro de las técnicas espectroscópicas destacan las técnicas quirópticas, es decir, las que se basan en la interacción de los analitos con un haz de luz polarizada.

El método directo consiste en añadir a la disolución (en la que se realizará la medida en una técnica espectroscópica o a la fase móvil en una técnica separativa), un auxiliar quiral que establecerá un equilibrio dinámico para formar con los enantiómeros del analito (en diferente extensión) unos complejos diastereoisoméricos. Estos complejos transitorios provocarán un comportamiento diferente espectroscópico o cromatográfico en base al cual se podrá determinar el contenido de ambos enantiómeros en la muestra original. Alternativamente, en las técnicas cromatográficas el auxiliar quiral puede ser la misma fase estacionaria (columnas quirales) y la diferente distribución de los enantiómeros en esta fase estacionaria ser la responsable de la separación.

Esta interacción se puede establecer mediante dos métodos. El método indirecto, consiste en la transformación de los enantiómeros en diastereoisómeros por reacción previa con el auxiliar quiral. Los diastereoisómeros formados poseen diferentes propiedades físico-químicas y pueden ser separados, por ejemplo, en una columna convencional de HPLC. El método directo consiste en la interacción diferencial del auxiliar quiral con los enantiómeros del analito formando complejos diastereoisoméricos transitorios fruto de un equilibrio dinámico. El auxiliar quiral puede ponerse en contacto bien porque es añadido al medio o bien porque forma parte de la fase estacionaria en las técnicas separativas.

El exceso enantiomérico de una mezcla viene determinado por la expresión:

$$ee = \frac{R-S}{R+S} \cdot 100$$

donde R y S son las concentraciones de los enantiómeros, siendo S el minoritario. Así, cuando se obtiene un exceso enantiomérico del 0%, se obtienen ambos enantiómeros en igual cantidad (mezcla racémica) pero si la enantioselectividad es del 100%, se obtiene un único enantiómero como producto de la reacción.

1.4.3. Técnicas de análisis quirópticas.

Las técnicas quirópticas que incluyen la polarimetría, la dispersión óptica rotatoria (ORD) y el dicroísmo circular (DC) son las técnicas espectroscópicas de análisis más habituales. La polarimetría es el método de análisis más común para la determinación de purezas ópticas. La única propiedad física que distingue entre sustancias quirales y aquirales es la capacidad de las primeras de rotar el plano de la luz polarizada plana (LPP). Un rayo de luz consta de dos planos oscilantes perpendiculares, correspondientes a los campos eléctrico y magnético; estos planos, a su vez, son perpendiculares a la dirección de propagación del rayo de luz. En un rayo de luz ordinaria se observa como las oscilaciones de los campos eléctrico y magnético ocurren en todos los planos posibles, mientras que la LPP sólo oscila en un plano. La LPP es la suma de dos componentes polarizados circularmente, uno a la izquierda (LPCI) y otro a la derecha (LPCD), de la misma amplitud. El fenómeno de la actividad óptica viene determinado por los índices de refracción para la luz polarizada circularmente a la derecha (LPCD) y la polarizada circularmente a la izquierda (LPCI) del medio considerado.

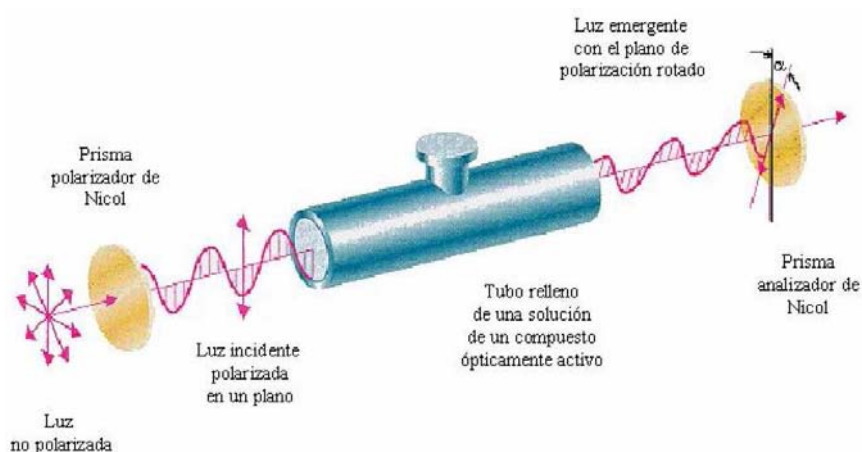


Figura 1.14. Esquema de un polarímetro.

La espectroscopia de dicroísmo circular (DC)³¹ es la más sofisticada de las técnicas quirópticas porque consiste en una medida simultánea de una rotación y una absorción de la radiación polarizada. Cuando un medio quiral absorbe luz no sólo tiene lugar la rotación del plano de la LPP, sino que además los dos componentes circulares del haz pueden ser absorbidos en diferente grado ($\epsilon_L - \epsilon_R$) de forma que el rayo incidente de luz polarizada plana emerge como un rayo polarizado elípticamente, cuyo eje mayor está rotado a grados. El hecho que los dos componentes de la luz polarizada plana se absorban en diferente extensión provoca que su suma ya no

³¹ Berova, N.; Nakanishi, K.; Woody, R. W. *Circular Dichroism. Principles and Applications*; 2nd Ed., Wiley-VCH, New York, **2000**.

genere una luz polarizada en un plano sino una elipse cuya relación entre ejes es denominada elipticidad (ψ). Por convenio, la diferencia $\Delta\varepsilon = \varepsilon_L - \varepsilon_R$ es denominada dicroísmo y se mide mediante la diferencia de absorbancia observada para ambos componentes.

1.4.3. Técnicas de análisis mediante resonancia magnética nuclear.

La resonancia magnética nuclear (RMN) ha sido otra de las técnicas espectroscópicas usadas en el análisis de sustancias quirales.³² Esta técnica no diferencia entre enantiómeros a menos que éstos hayan sido convertidos en diastereoisómeros por reacción con un reactivo quiral. De esta forma, los picos que son indistinguibles en el espectro de ambos enantiómeros, pueden aparecer con un desplazamiento químico diferente al formarse los diastereoisómeros. La relación molar de los enantiómeros puede ser determinada por las intensidades relativas de los picos. Actualmente, se está empleando las técnicas de RMN como una herramienta rápida y simple en la determinación de la pureza óptica debido a la posibilidad de llevar a cabo el experimento “*in situ*” y la fácil recuperación del compuesto quiral tras la medida.³³

La derivatización de enantiómeros con un auxiliar quiral para formar diastereoisómeros (método directo) es la opción más usada para la determinación de purezas ópticas mediante RMN frente al uso de los reactivos quirales de desplazamiento químico (normalmente utilizando lantánidos o actínidos) o los agentes quirales solvatantes que forman complejos diastereoisoméricos transitorios (método indirecto). En la Tabla 1.1 se muestran algunos de los agentes derivatizantes quirales más habituales en RMN de ^1H y ^{19}F .

Tabla 1.1. Algunos agentes derivatizantes quirales usados en RMN.

Ácido (<i>R</i>)-O-acetilmandélico
(<i>R,R</i>)-2,3-butandiol
Ácido camfánico
(<i>R</i>)-2-Fluoro-2-feniletilamina
Ácido (<i>S</i>)-O-metilmandélico

³² (a) Sullivan, G.R. *Top. Stereochem.* **1978**, *10*, 287-329. (b) Parker, D. *Chem. Rev.* **1991**, *91*, 1441-1457. (c) Casy, A. F. *Trends Anal. Chem.* **1993**, *12*, 185-189.

³³ Wenzel, T. J., *Discrimination of Chiral Compounds Using NMR Spectroscopy*, John Wiley & Sons, Inc, Hoboken, New Jersey, **2007**, pp. 1-7.

Los reactivos lantánidos quirales de desplazamiento químico son compuestos de coordinación seis que forman complejos de adición débiles con una gran cantidad de sustancias orgánicas. En la Tabla 1.2 se indican algunos de estos agentes quirales, que provocan desplazamientos diferenciados para los enantiómeros de un analito en el espectro de RMN de ^1H y ^{13}C .

Tabla 1.2. Ejemplos de reactivos lantánidos quirales.

L en LnL_3	Lantánido (Ln)	Abreviatura
Dicanfoil- <i>d</i> -metano-heptafluorodihidroximetileno- <i>d</i> -canforato (dcm)	Eu	Eu(dcm) ₃
Pivaloil- <i>d</i> -camforato-trifluorohidroximetileno- <i>d</i> -canforato (hfc)	Eu	Eu(hfc) ₃
	Yb	Yb(hfc) ₃
	Pr	Pr(hfc) ₃

Los agentes quirales solvatantes son la otra alternativa para diferenciar la señal de RMN de dos enantiómeros. Estos solventes forman complejos diastereoisoméricos de solvatación de diferente extensión con los dos enantiómeros del analito vía un rápido equilibrio reversible. Este método es simple y ha sido usado para la determinación de la pureza enantiomérica de lactonas o éteres. El agente solvatante más habitual es el 1-(9-antril)-2,2,2-trifluoroetanol (TFAE) que provoca desplazamientos químicos de los espectros de RMN de ^1H y ^{19}F .

1.4.4. Técnicas de análisis cromatográficas.

Las técnicas cromatográficas son técnicas habituales usadas para la separación y posterior determinación de los enantiómeros de un compuesto. Entre ellas destacan por el número de aplicaciones la cromatografía de líquidos de alta resolución (HPLC) y la cromatografía de gases (GC). Sin embargo, también existen aportaciones interesantes de la cromatografía de fluidos supercríticos (SFC)³⁴ o la cromatografía de capa fina (CCF)³⁵

La cromatografía HPLC es una técnica extensamente utilizada en la separación de enantiómeros tanto por el método directo como por el indirecto. Las sustancias quirales habitualmente separadas en forma de diastereoisómeros son aminas, alcoholes y ácidos carboxílicos porque poseen grupos funcionales que facilitan su derivatización.

³⁴ Phinney, K. W. *Anal. Chem.* **2000**, *72*, 204-211.

³⁵ Ward, T. J. *Anal. Chem.* **2000**, *72*, 4521-4528.

Esta derivatización tiene como objetivo permitir la resolución quiral pero también puede aprovecharse para mejorar las propiedades de detección del analito (derivatización con un cromóforo o fluoróforo quiral). Sin embargo, siempre que es posible, el método directo es la opción elegida. Podemos distinguir dos posibilidades: la adición de un reactivo quiral a la fase móvil o el uso de una fase estacionaria quiral. Estos aditivos quirales añadidos a la fase móvil se conocen como selectores quirales y hablamos entonces de interacciones selector-analito. Entre los selectores quirales más habituales en HPLC podemos incluir a los complejos metálicos, las ciclodextrinas y los contraiones quirales.

La separación quiral mediante complejos metálicos se fundamenta en el fenómeno del intercambio de ligandos entre un quelato consistente en un catión central (Cu(II), Zn(II) o Ni(II)) más dos ligandos quirales bifuncionales (normalmente aminoácidos) y los enantiómeros del analito. El analito sustituye uno de los ligandos quirales para formar un complejo ternario mixto. La enantioseparación es posible debido a la diferente estabilidad de los complejos con los enantiómeros *R* y *S*. Este intercambio de ligandos se produce en la fase móvil y la separación se lleva a cabo en fases estacionarias tradicionales (C₈, C₁₈).

Las ciclodextrinas (α , β o δ) son oligosacáridos cíclicos consistente en seis, siete u ocho anillos de glucopiranososa respectivamente. Tienen una forma de cono truncado con una cavidad relativamente hidrofóbica que puede albergar a una gran variedad de compuestos (complejos *host-guest*). Las ciclodextrinas son quirales y en consecuencia cuando actúan como huésped incluyen en su interior, en diferente extensión, a los enantiómeros de un compuesto. Por tanto, añadidas como un aditivo a la fase móvil permiten la separación de enantiómeros en columnas aquirales.

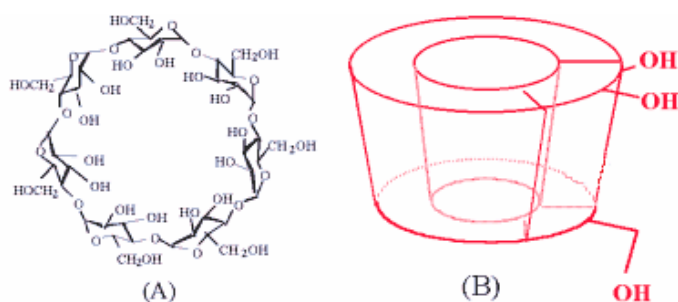


Figura 1.15. Estructura general de una ciclodextrina (A) y esquema de su cavidad (B).

Otra posibilidad, es la separación de enantiómeros haciendo uso de la formación de pares iónicos. Los analitos que contienen un grupo amino pueden formar un par iónico con un contraión como el ácido (+)-10-camforsulfónico. Si el analito es quiral,

sus enantiómeros formarán complejos de diferente estabilidad y su separación será posible.

Las técnicas cromatográficas, en concreto la cromatografía HPLC y la cromatografía de gases, han sido los métodos de análisis empleados en la determinación de la composición de los enantiómeros obtenidos en las reacciones enantioselectivas estudiadas en esta Tesis Doctoral.

Capítulo 2

Adición enantioselectiva de compuestos de dialquilzinc a aldehídos

2.1. INTRODUCCIÓN.

El desarrollo de nuevas reacciones que en una única etapa forman simultáneamente uno o varios enlaces carbono-carbono y uno o varios estereocentros con elevada estereoselectividad ha resultado un campo de estudio fundamental dentro de la síntesis orgánica.³⁶ 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, es decir en la preparación, por ejemplo, de fármacos, fungicidas, feromonas y aromas.

No obstante, a pesar de los espectaculares avances en este campo, la síntesis de compuestos enantioméricamente puros sigue planteando una serie de problemas que requieren atención: enantioselectividad, eficiencia sintética, seguridad medioambiental y desarrollo sostenible. Es en este contexto donde emerge la catálisis enantioselectiva, como un área fundamental, de gran actualidad y donde se continua investigando con gran intensidad. La posibilidad de usar una cantidad catalítica de compuestos enantioméricamente puros tiene un gran atractivo debido al bajo consumo de quiralidad y a la baja producción de residuos.³⁷

Los alcoholes secundarios enantioméricamente puros son estructuras de elevado interés sintético, ya que están presentes en muchos productos naturales con actividad biológica, además de ser intermedios de elevado potencial sintético.³⁸ De este modo, en

³⁶ (a) *Catalytic Asymmetric Synthesis*, Ed.; Ojima, I., Wiley: New York, **2000**. (b) Shintani, R.; Hayashi, T. *New Frontiers in Asymmetric Catalysis*, Eds.: Mikami, K.; Lautens, M.), John Wiley & Sons, **2007**, pp 59-100.

³⁷ *Green Chemistry. Frontiers in Benign Chemical Synthesis and Processes*. Eds.; Anastas, P. T.; Williamson, T. C., Oxford University Press, Oxford **1998**.

³⁸ (a) Jones, G. B.;Guzel, M.; Chapman, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 901-905. (b) Pattenden, G.; Critcher, D. J.; Remuinan, M. *Can. J. Chem.* **2004**, 82, 353-365. (c) Scott, M. S.; Luckhurst, C. A.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5813-5816. (d) Cohen, F.; Overman, L. E. J.

los últimos años se han realizado esfuerzos importantes para obtener de forma enantioselectiva estos compuestos a través de diferentes vías sintéticas, basadas en la adición enantiofacialmente diferenciada de compuestos organometálicos a compuestos carbonílicos, siendo las dos vías principales, la reducción de cetonas proquirales y la adición nucleofílica enantioselectiva a aldehídos. Sin embargo, esta última vía presenta una ventaja adicional ya que se forma un enlace C-C y se crea un centro quiral en el mismo paso sintético.

Un ejemplo de interés sintético de la adición de compuestos de dialquilzinc a aldehídos se encuentra en la síntesis de un compuesto biológicamente activo, como el macrociclo antifúngico (-)-gloeosporona.³⁹

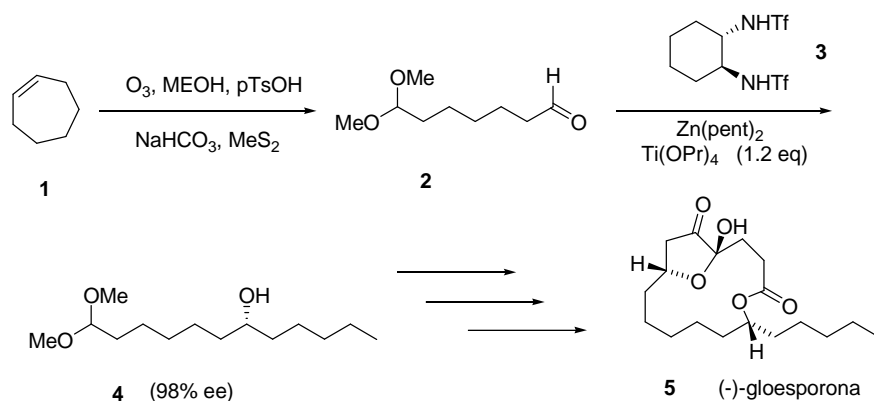


Figura 2.1. Síntesis de (-)-gloeosporona.

Una de las reacciones clave en la síntesis de la (-)-gloeosporona (5) es la adición enantioselectiva de dipentilzinc al 7,7-dimetoxiheptanal. La adición de dipentilzinc a este sustrato (2) se lleva a cabo en presencia de $Ti(OiPr)_4$ y cantidades catalíticas de (S,S)-bistrifluorometanosulfonamida (3). La reacción de adición es altamente enantioselectiva, y permite obtener el correspondiente alcohol secundario con un rendimiento del 88% y un exceso enantiomérico superior al 98%.

Otra aplicación importante se puede ver en la síntesis del ginnol ((S)-10-nonacosanol, 9).⁴⁰ El ginnol es un alcohol secundario que se puede encontrar en algunas plantas y que tiene la propiedad (cuando tiene una pureza óptica muy elevada) de cristalizar en capas dobles formando pequeños tubos lipofílicos. Este alcohol puede sintetizarse en tres pasos a partir de un producto disponible comercialmente, el

Am. Chem. Soc. **2006**, 128, 2604-2608. (e) Sabitha, G.; Reddy, C.; Yadaf, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, 47, 4513-4516.

³⁹ Fürstner, A.; Langemann, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 9130-9136.

⁴⁰ Langer, F.; Schwink, L.; Devasagayaraj, A.; Chavant, P.-Y.; Knochel, P. *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8229-8243.

icosan-1-ol (**6**), con un rendimiento total del 61% y una enantioselectividad del 92%. Así, en primer lugar se produce la oxidación del icosan-1-ol (**6**) con PCC sobre SiO₂ (CH₂Cl₂, 0°C a temperatura ambiente) para obtener el aldehído **7** con un rendimiento del 94%. El tratamiento de **7** con bis(5-bromopentil)zinc en presencia del catalizador quiral **3** (8% molar) y Ti(OⁱPr)₄ en éter (0°C, 10 h) conduce al bromo alcohol **8** con un rendimiento del 69% y un exceso enantiomérico del 92%, determinado mediante análisis del O-acetilmandalato empleando ácido (S)-(+)-O-acetilmandélico para llevar a cabo la derivatización. Finalmente el acoplamiento del alcohol **8** con Bu₂Cu(CN)Li₂ (5 equivalentes, -60°C a 0°C, 1 hora) proporciona el ginnol con un rendimiento del 95%

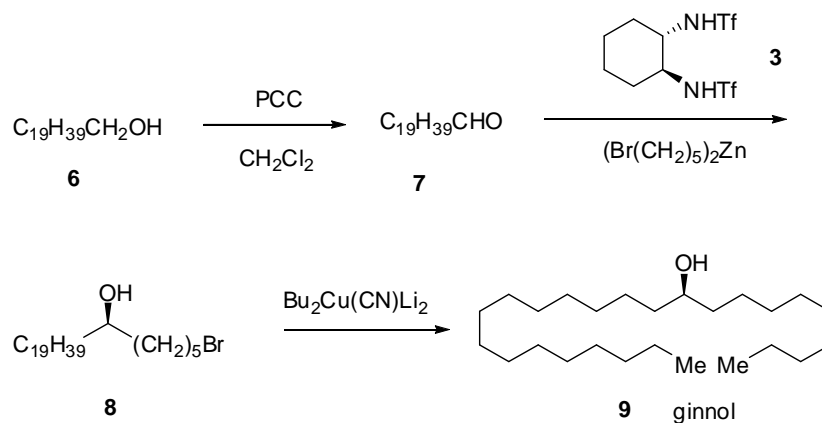


Figura 2.2. Síntesis de ginnol.

Aunque la adición directa de dinonilzinc al aldehído **7** se produce con un rendimiento elevado, resulta imposible determinar la pureza óptica del producto **9** mediante métodos *standard* debido a la semejanza de los sustituyentes alquílicos unidos al centro quiral.

2.2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS.

El grupo de catalizadores homogéneos más antiguos son las metaloenzimas, aunque uno puede preguntarse si un complejo metálico formado por una proteína de alto peso molecular, encapsulado en un compartimiento celular es verdaderamente homogéneo. Si asumimos que la respuesta es afirmativa, significa que los catalizadores homogéneos existen desde hace millones de años.

En 1966, Noyori y sus colaboradores descubrieron en el laboratorio del profesor Hitosi Nozaki, el primer ejemplo de un catalizador asimétrico derivado de un complejo de un metal de transición.⁴¹ Este hallazgo resultó de una investigación totalmente

⁴¹ (a) Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron Lett.* **1966**, 7, 5239-5244. (b) Nozaki, H.; Moriuti, S.; Takaya, H.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1968**, 24, 3655-3669.

diferente, en la que se trataba de elucidar el mecanismo de las reacciones con carbenos. Como se muestra en la Figura 2.3, cuando una pequeña cantidad (1% molar) de un complejo de una base quiral de cobre (II) (**14**) era utilizado como catalizador en la reacción de ciclopropanación del estireno y etildiazoacetato, los ciclopropanocarboxilatos *cis* y *trans* se obtenían con un exceso enantiomérico del 10 y del 6%, respectivamente.

Aunque los primeros resultados dieron rendimientos (excesos) enantioméricos bajos, éstos animaron a este investigador y a otros a proseguir las investigaciones. Posteriormente, Noyori publicó la síntesis de los dos enantiómeros de un nuevo ligando difosfina, el BINAP.⁴² Los complejos de BINAP con rodio y rutenio permitieron llevar a cabo la hidrogenación asimétrica de cetonas funcionalizadas, así como de ácidos α , β - y γ -insaturados para producir los ácidos saturados ópticamente activos. Sus trabajos sobre la hidrogenación enantioselectiva permiten la obtención del enantiómero más activo del Naproxeno (97% de exceso enantiomérico) que es un antiinflamatorio. Sus estudios fundamentales sobre los efectos electrónicos y geométricos en los ligandos de los catalizadores de hidrogenación le han permitido realizar síntesis industriales como, por ejemplo, la del antibiótico Lexofloxacin, así como de distintas fragancias comercializadas por la empresa Tagasako.

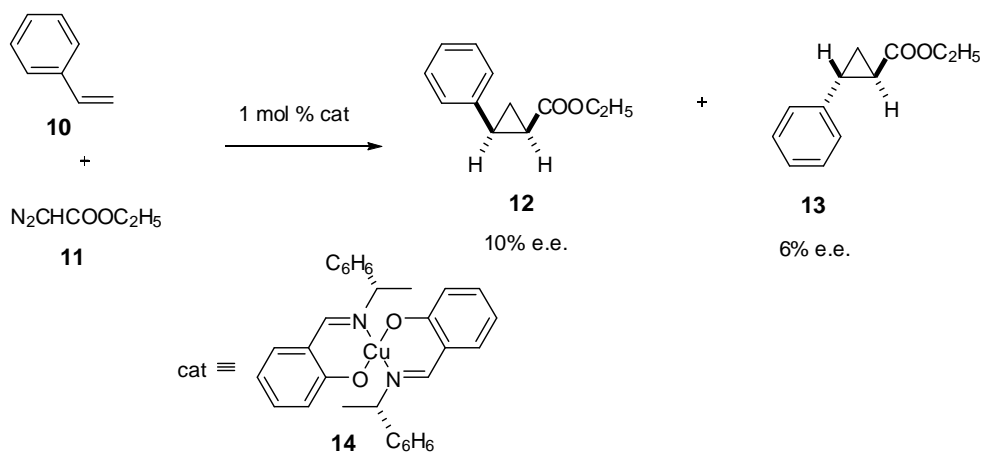


Figura 2.3. Primera reacción catalizada con un complejo de cobre (II).

El boom de la catálisis enantioselectiva sucedió en los años setenta del siglo pasado. A partir de los trabajos de William S. Knowles sobre un tipo de catalizadores de hidrogenación basados en metales de transición en los que se incluyeron como ligandos fosfinas quirales, fue posible desarrollar la primera síntesis asimétrica catalítica industrial, la de la L-DOPA. Este aminoácido se utiliza en el tratamiento del

⁴² Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932-7934.

Parkinson, y la compañía Monsanto ha venido utilizando este proceso desde 1974. Tras este éxito, un grupo de investigadores dirigido por R. Noyori siguió por ese camino y en 1984 la empresa Takasago puso en funcionamiento una planta destinada a sintetizar el mentol, utilizado como aroma. Desde siempre el mentol se ha extraído de la planta *Mentha Arvensis*, y aún se sigue produciendo de este modo. Así, de hecho, el mentol tiene 8 isómeros y de todos ellos sólo uno tiene las propiedades que conocemos. Desde entonces, Tagasako sintetiza cerca de la mitad del mentol producido en todo el mundo.

La adición enantioselectiva de reactivos de organozinc a aldehídos catalizada por ligandos quirales ha recibido una atención especial debido a que se trata de un método muy eficiente para generar alcoholes secundarios ópticamente activos.⁴³ Estos alcoholes secundarios obtenidos mediante auxiliares quirales no racémicos forman parte de un grupo amplio de productos naturales, moléculas biológicamente activas y materiales, tales como cristales líquidos. También son importantes como intermedios sintéticos para la preparación de varios grupos funcionales como los haluros, aminas, ésteres, éteres, etc.⁴⁴

Los reactivos de organozinc se conocen desde hace más de 150 años y su descubrimiento se atribuye al químico inglés Edward Frankland, quien descubrió el primer compuesto organometálico, el dietilzinc.⁴⁵ Debido a su reactividad moderada en comparación con los compuestos organomagnesianos y organolíticos, que son más reactivos, la aplicación de estos reactivos estaba limitada a la reacción de Simmons-Smith, la reacción de Reformatsky y la polimerización del oxirano.⁴⁶ La principal desventaja de las adiciones de reactivos de dialquilzinc a aldehídos es la lenta velocidad de reacción a temperatura ambiente y la formación de subproductos a altas temperaturas.⁴⁷ Así, en la reacción de dietilzinc a benzaldehído se forma alcohol bencílico junto con los productos de adición (*R*) y (*S*)-1-fenil-1-propanol. De este modo, la selectividad en esta transformación se expresa como:

$$\text{Selectividad (\%)} = \frac{([R] + [S])}{([R] + [S] + [\text{PhCH}_2\text{OH}])} \times 100$$

⁴³ Noyori, R.; Kitamura, M.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 49-69.

⁴⁴ Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833-856.

⁴⁵ Frankland, E. *Liebigs Ann.* **1849**, *71*, 171-213.

⁴⁶ Carruthers, W. *Comprehensive Organometallic Chemistry*, Ed Wilkinson G., Pergamon Press, Oxford, **1982**.

⁴⁷ Marx, B.; Henry-Bash, E. *Acad. Sci. Ser. C.* **1967**, *264*, 1967.

La primera adición nucleofílica de dietilzinc a benzaldehído fue descrita en 1978 por Mukaiyama *et al.*, en presencia de un β -amino alcohol derivado de la (*S*)-prolina.⁴⁸ Sin embargo, no se observó ninguna inducción asimétrica, y se obtuvo un rendimiento de 1-fenil-1-propanol del 76%.

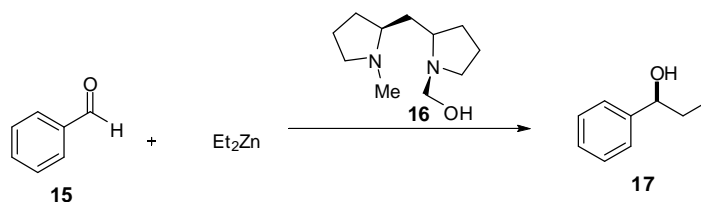


Figura 2.4. Adición de dietilzinc a benzaldehído en presencia de un amino alcohol.

La primera adición enantioselectiva a aldehídos fue publicada cinco años más tarde, en 1983 por Oguni y colaboradores, quienes emplearon dos tipos de catalizadores quirales derivados de cobalto y de paladio.⁴⁹ En 1984 Oguni y Omi publicaron el primer ejemplo de inducción asimétrica mediante un catalizador derivado de un β -amino alcohol ((*S*)-leucinol).⁵⁰ Aunque solamente obtuvieron una enantioselectividad moderada (e.e. 49%), el hecho destacable fue que la reacción tenía lugar en presencia de cantidades catalíticas del amino alcohol.

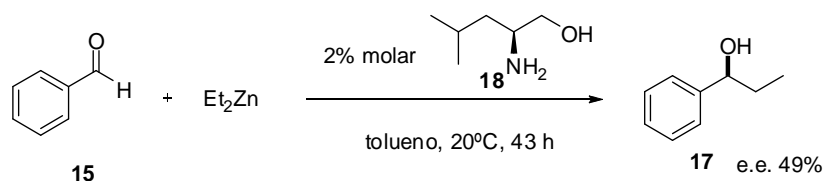


Figura 2.5. Adición de dietilzinc a benzaldehído catalizada por (*S*)-leucinol.

Desde la publicación del artículo de Oguni y Omi en 1984, la investigación en las adiciones asimétricas de compuestos de organozinc a compuestos carbonílicos creció de manera dramática. En 1986, Noyori y sus colaboradores descubrieron la aplicación potencial del (-)-3-exo-dimetilaminoisobornenol [(-)-DAIB] en las adiciones de dietilzinc a aldehídos. Este amino alcohol fue el primer ligando altamente selectivo en las adiciones de compuestos de dialquilzinc a aldehídos.⁵¹ En presencia de un 2% molar de (-)-DAIB, tanto el dietilzinc como el dimetilzinc reaccionaron con benzaldehídos para-sustituídos para dar 1-arylpropanoles y 1-aryletanoles, respectivamente, con una

⁴⁸ (a) Mukaiyama, T.; Soai, K.; Kobayashi, S. *Chem. Lett.* **1978**, 219-222. (b) Soai, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1978**, 491-492. (c) Sato, T.; Soai, K.; Suzuki, K.; Mukaiyama, T. *Chem. Lett.* **1978**, 601-604.

⁴⁹ Oguni, N.; Omi, T.; Yamamoto, Y.; Nakamura, A. *Chem. Lett.* **1983**, 841-842.

⁵⁰ Oguni, N.; Omi, T. *Tetrahedron Lett.*, **1984**, 25, 2823-2824.

⁵¹ Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, 108, 841-842.

enantioselectividad generalmente alta. También permitió la alquilación de aldehídos α,β -insaturados, y alifáticos con moderadas enantioselectividades.

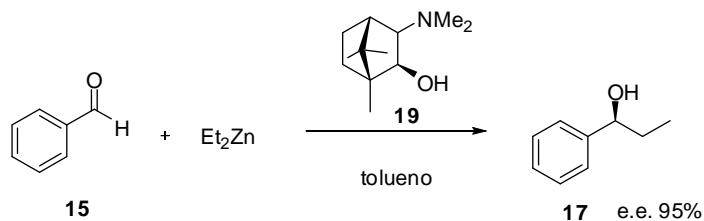


Figura 2.6. Adición de dietilzinc a benzaldehído catalizada por (-)-DAIB.

Desde la introducción del DAIB, en los últimos años se ha estudiado la actividad catalítica de un buen número de ligandos orgánicos. El estudio de la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos se ha convertido en una reacción clásica en el diseño de nuevos ligandos en el campo de la catálisis enantioselectiva y ello ha hecho que se hayan desarrollado un gran número de catalizadores quirales de diferente naturaleza y con una estructura muy variada. Existe una gran variedad de ligandos que se han empleado como catalizadores quirales en reacciones de adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos, destacando entre ellos, las aminas, los dioles, los tioalcoholes, los disulfuros y diselenuros, las sulfonamidas y los amino alcoholes entre otros. Los ligandos que se emplean en catálisis asimétrica cumplen varias funciones: (1) modular la densidad electrónica del átomo metálico central y por tanto, su reactividad, (2) bloquean los sitios de coordinación en el metal y por tanto, controlan la multiplicidad y la simetría de los orbitales de valencia disponibles para la reacción y (3) proporcionan el ambiente quiral en el que se efectuará la reacción organometálica. En catálisis asimétrica se utilizan como ligandos quirales, moléculas que contienen heteroátomos en su estructura. Algunos de los más empleados contienen nitrógeno, oxígeno, fósforo, azufre, entre otros átomos dadores que son capaces de coordinarse a un átomo metálico formando complejos quirales.

A continuación se presenta una panorámica de los ligandos utilizados en la reacción enantioselectiva de alquilación de aldehídos, clasificados en función de sus grupos funcionales.

2.2.1. Ligandos de tipo fosforamida y sulfonamida.

Dentro del grupo de los complejos metálicos que actúan como catalizadores en este tipo de reacciones destacan los compuestos de titanio derivados del $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, que pueden catalizar la reacción de adición de reactivos de dialquilzinc sobre una gran variedad de aldehídos con excelentes rendimientos y enantioselectividades. Entre los

este tipo de complejos metálicos resaltan los de tipo fosforamida y sobre todo las sulfonamidas, que también catalizan la adición a cetonas.

Las sulfonamidas se encuentran entre los ligandos más utilizados y que mejores resultados dan en las reacciones de adición enantioselectiva de dialquilzinc a aldehídos. Esta amplia utilización se debe fundamentalmente a tres razones:

1. Las sulfonamidas se pueden preparar fácilmente a partir de aminas quirales y cloruros de sulfonilo fácilmente accesibles.
2. La acidez de las sulfonamidas ($pK_a = 7-11$) es mucho mayor que la de un alcohol ($pK_a = 16-18$), por lo que aumenta la acidez del ácido de Lewis.
3. La rotación alrededor del enlace S-N puede estar restringida en el complejo metálico quiral, dando lugar a la formación de un entorno rígido y efectivo alrededor del ion metálico.

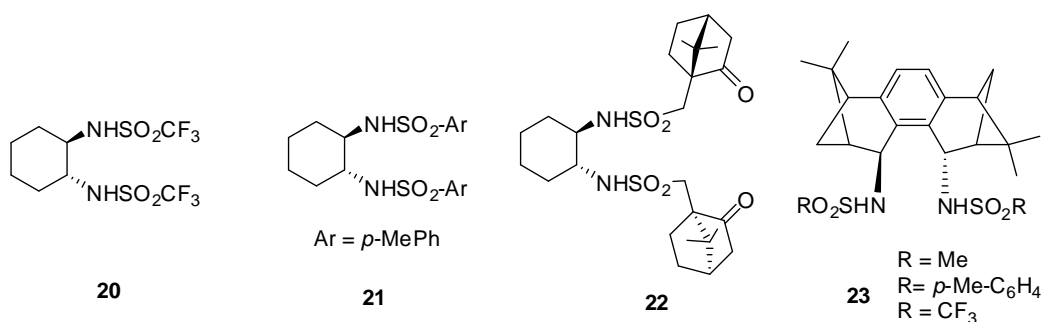
En 1992, el grupo de Ohno utilizó las primeras sulfonamidas como ligandos en la reacción de adición de dietilzinc a aldehídos. Estos compuestos derivaban del *trans*-1,2-diaminociclohexano y presentaban simetría C_2 . Los ligandos que dieron los mayores excesos enantioméricos fueron aquellos que presentaban sulfonamidas fluoradas en su estructura, llegando a ser activos incluso en cantidades de 0.2 % molar. También se observó que la utilización de un ligero exceso de dietilzinc daba lugar a enantioselectividades más elevadas.

La sulfonamida **20** fue utilizada por primera vez complejada con $Ti(O^iPr)_4$ y fue sintetizada por Ohno.⁵² Desde su descubrimiento como un excelente catalizador en este tipo de reacciones, se han llevado a cabo numerosos estudios con esta sulfonamida en los que se ha demostrado su capacidad para catalizar la reacción de adición de una extensa variedad de reactivos de dialquilzinc a diferentes aldehídos con excelentes enantioselectividades.⁵³ Otro ligando de tipo sulfonamida importante en el campo de la adición enantioselectiva de dialquilzinc a aldehídos fue la sintetizado por Walsh y colaboradores,⁵⁴ el cual fue utilizado en presencia de $Ti(NMe)_2(O^iPr)_2$, ya que con $Ti(O^iPr)_4$ no se observó reacción, incluso en presencia de 5 equivalentes de $Ti(O^iPr)_4$. La sulfonamida **21** en presencia de $Ti(NMe)_2(O^iPr)_2$ permite obtener (*S*)-1-fenil-1-propanol con un exceso enantiomérico el 97%.

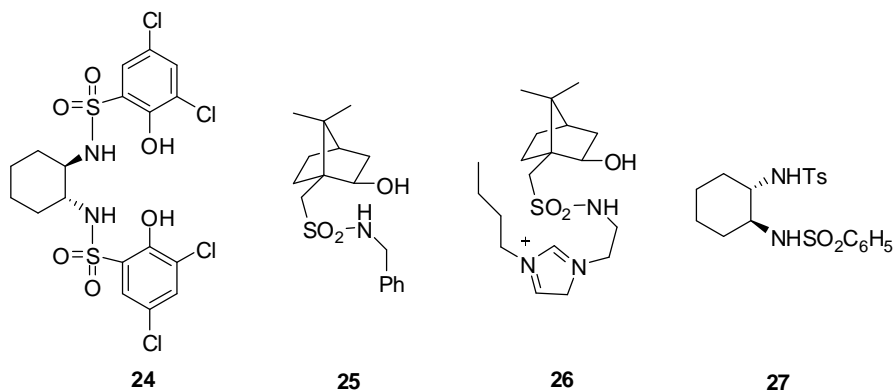
⁵² Yoshioka, M.; Kawakita, T.; Ohno, M.; *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1657-1660.

⁵³ (a) Takahashi, H.; Kawakita, T.; Yoshioka, M.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7095-7098. (b) Takahashi, H.; Kawakita, T.; Ohno, M.; Yoshioka, M.; Kobayashi, S.; *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5691-5700. (c) Knochel, P. *Synlett* **1995**, 393-403. (d) Knochel, P.; Perea, J.; Almena, J.; Jones, P. *Tetrahedron* **1998**, 8275-8319.

⁵⁴ Pritchett, S.; Woodmansee, D.H.; Gantzel, P.; Walsh, P.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 6423-6424.


Figura 2.7. Ligandos con estructura de sulfonamida.

Los ligandos de tipo sulfonamidas **22** y **23** fueron sintetizados por Hwang y Uang⁵⁵ y, por Paquette y Zhou,⁵⁶ respectivamente. Ambos ligandos mostraron una enantioselectividad elevada en al adición de dietilzinc a diferentes aldehídos. Sin embargo, la sulfonamida **23** permitió alcanzar una mayor enantioselectividad debido a la mayor rigidez de su estructura.


Figura 2.8. Ligandos con estructura de sulfonamida

A la vista de la elevada eficiencia de los amino alcoholes por un lado y de las bis(sulfonamidas) por otro se comenzaron a ensayar los N-tosilamino alcoholes.⁵⁷

Por otra parte, el ligando de tipo sulfonamida **24**, que contiene un grupo fenol fue preparado por Zhang y colaboradores,⁵⁸ y en presencia de 7 equivalentes de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ a -23°C en hexano, catalizó muy eficientemente la adición de dietilzinc a diversos aldehídos aromáticos, aldehídos α,β -insaturados y ciclohexanocarbaldehído con enantioselectividades superiores al 99%. Ramón y Yus prepararon el ligando **25** a partir de cloruro del ácido canforsulfónico y mostraron su aplicación en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído. Así, en presencia de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, se obtenía

⁵⁵ Hwang, C.-D.; Uang, B.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, 9, 3979-3984.

⁵⁶ Paquette, L. A.; Zhou, R. *J. Org. Chem.* **1999**, 64, 7929-7934.

⁵⁷ Fleischer, R.; Braun, M. *Synlett* **1998**, 1441-1443.

⁵⁸ (a) Zhang, X.; Guo, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 4947-4950. (b) Qiu, J.; Guo, C.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 2665-2668.

el alcohol secundario con una enantioselectividad del 73%.⁵⁹ Este tipo de ligandos fue soportado en diferentes estructuras derivadas de líquidos iónicos para facilitar su recuperación y su reutilización, sin embargo el ligando **26** no produjo una mejora en el proceso de etilación del benzaldehído.⁶⁰ Recientemente, Singh y colaboradores sintetizaron el ligando de tipo bis(sulfonamida) **27** a partir de ciclohexil-*N*-tosil aziridina y aminas quirales, que mostró una elevada enantioselectividad en la adición asimétrica de dietilzinc a aldehídos permitiendo obtener alcoholes secundarios quirales con un exceso enantiomérico del 96% en presencia de una cantidad catalítica del ligando **27** (4-6% molar).⁶¹

También se han utilizado análogos de las bis(sulfonamidas) anteriores con átomos de fósforo, como fosforamidas, tiofosforamidas⁶² y selenofosforamidas.⁶³ Estos ligandos en presencia de 1.4 equivalentes de Ti(*i*-OPr)₄ catalizaron la adición de dietilzinc a aldehídos con excesos enantioméricos de hasta el 83% para las fosforamidas, mientras que con las tiofosforamidas y las selenofosforamidas se obtuvieron excesos enantioméricos más bajos de hasta el 50 % y 73 %, respectivamente. Estos complejos se han utilizado para diversas reacciones enantioselectivas como hidrogenaciones, reacciones de Diles-Alder, condensaciones aldólicas, alquilación de aldehídos, adiciones de reactivos de Grignard, alquilaciones, oxidaciones y reducciones, entre otras.⁶⁴

En 1999, Shi y Sui prepararon la fosforamida **28** y la tiofosforamida **29** con buenos rendimientos. Estos ligandos catalizaban la reacción de adición de dietilzinc a aldehídos en presencia de 1.4 equivalentes de Ti(O^{*i*}Pr)₄. El ligando **28** dio enantioselectividades del 83% pero el ligando **29** sólo daba un 50% de exceso enantiomérico.⁶⁵ Por otra parte, el ligando de tipo difenilselenofosforamida **30** mostró una buena enantioselectividad en presencia de Ti(O^{*i*}Pr)₄ con un e.e. del 61%.⁶⁶ El ligando de tipo tiofosforamidato **31** en combinación con el Ti(O^{*i*}Pr)₄ fue utilizado por Soai y colaboradores para catalizar la adición de dietilzinc a aldehídos.⁶⁷ En presencia de un 15% molar del ligando **31** y 0.8 equivalentes de Ti(O^{*i*}Pr)₄, la reacción de

⁵⁹ Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2479-2496.

⁶⁰ Yus, M.; Ramón, D. J. *Pure Appl. Chem*, **2005**, *77*, 2111-2119.

⁶¹ Bisai, A.; Dingh, P. K.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 598-601.

⁶² (a) Shi, M.; Sui, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3319-3325. (b) Shi, M.; Sui, W. *Chirality* **2000**, *12*, 574-580.

⁶³ Shi, M.; Sui, W.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 835-841.

⁶⁴ Mellah, M.; Voituriez, A.; Schulz, E. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5133-5209.

⁶⁵ Shi, M.; Sui, W.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3319-3325.

⁶⁶ Shi, M.; Sui, W.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 835-841.

⁶⁷ Soai, K.; Hirose, Y.; Ohno, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1473-1474.

aldehídos aromáticos y α,β -insaturados con dietilzinc producía los correspondientes alcoholes quirales con buenos rendimientos y enantioselectividades del 90-97%. La reacción del dimetilzinc con benzaldehído permitió obtener el (S)-1-fenil-1-etanol con un rendimiento del 52% y un exceso enantiomérico del 95%. Recientemente el grupo de Ishihara publicó la elevada enantioselectividad observada en los ligandos de tipo BINOLato con fosforamidas **32**, que permitían alcanzar enantioselectividades del 99% en la adición de dietilzinc a aldehídos aromáticos en presencia de un 3% molar de dicho ligando.⁶⁸

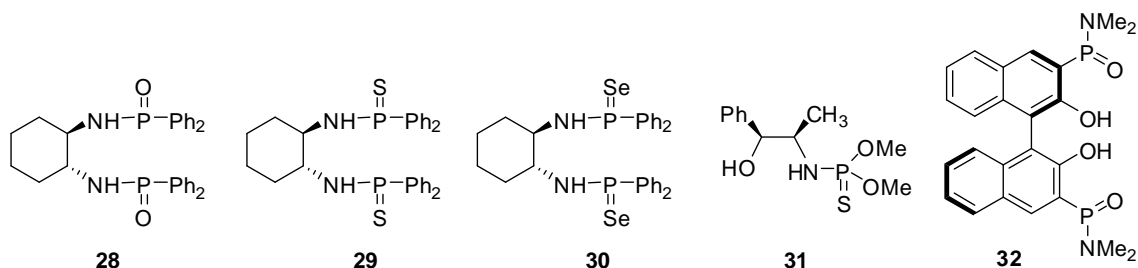


Figura 2.9. Ligandos con estructura de fosforamida.

2.2.2. Ligandos de tipo TADDOL y BINOL.

Los dioles también constituyen un grupo importante de ligandos útiles para la reacción de adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos. Dentro de este grupo destacan dos grandes familias de compuestos: la familia de los TADDOLes y la familia de los BINOLes.

Los TADDOLes ($\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-1,3-dioxolano-4,5-dimetanoles) derivan del ácido tartárico óptimamente activo y fueron desarrollados por Seebach y colaboradores a partir del ácido (R,R)- o (S,S)-tartárico.⁶⁹ Según el aldehído o cetona que se utiliza para preparar el acetal las moléculas de TADDOL pueden tener simetría C_1 o C_2 . Estos autores encontraron que los complejos de TADDOLes derivados de $Ti(O^iPr)_4$ catalizaban la adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos aromáticos y alifáticos con excelentes enantioselectividades. Aunque, sin embargo se requieren bajas

⁶⁸ [Hatano, M.](#); [Miyamoto, T.](#); [Ishihara, K.](#) *Synlett* **2006**, 11, 1762-1764.

⁶⁹ (a) Schimdt, B.; Seebach, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 99-101. (b) Schimdt, B.; Seebach, D.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 1321-1323. (c) Seebach, D.; Plattner, D.A.; Beck, A.K.; Wang, W.M.; Hunkizer, D. *Helv. Chim. Acta* **1992**, 75, 2171-2209. (d) Schimdt, B.; Seebach, D.; Beck, A.K.; *Tetrahedron*, **1994**, 50, 7473-7484. (e) Schimdt, B.; Seebach, D.; Beck, A.K.; Wang, W.M.; *Tetrahedron*, **1994**, 50, 4363-4384. (f) Ito, Y. N.; Ariza, X.; Beck, A. K.; Bohác, A.; Ganter, C.; Gawley, R. E.; Kühnle, F. N.; Tuleja, J.; Wang, Y.; Seebach, D. *Helv. Chim. Acta*, **1994**, 77, 2071-2110.

temperaturas. Asimismo, se estudió el efecto de los grupos arilo y los grupos acetales protectores sobre la enantioselectividad, y se concluyó que estas variaciones producían un pequeño efecto en la enantioselectividad de la adición de dietilzinc a aldehídos aromáticos. Qian *et al.* publicaron en 2000 la primera aplicación de derivados de amino TADDOLes en la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos aromáticos en ausencia de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$.⁷⁰ Así, sintetizaron cinco ligandos derivados amino TADDOLes variando los sustituyentes sobre el átomo de nitrógeno (**34**), observando que los sustituyentes en esta posición jugaban un papel importante, afectando tanto al rendimiento como a la enantioselectividad, y en algunos casos se obtenía una inversión de la estereoquímica del producto de adición. En su estudio, se obtuvieron enantioselectividades comprendidas entre 43-88%, observando que las aminas secundarias conducían a la obtención del producto de adición de configuración *R*, mientras que las aminas terciarias favorecían la formación el alcohol *S*. Recientemente Gau sintetizó dos complejos hexacoordinados derivados del TADDOL con ligandos nitrogenados bidentados, $\text{TiCl}_2(\text{TADDOLato})(\text{L}_2)$ ($\text{L}_2 = \text{bipy}$ o phen) (**35**). Estos complejos catalizaban la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído con enantioselectividades moderadas del 32 y 52%, respectivamente. Sin embargo, en presencia de un exceso de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$, la enantioselectividad se mejoró considerablemente obteniendo valores de exceso enantiomérico del 85 y 88%, respectivamente.⁷¹

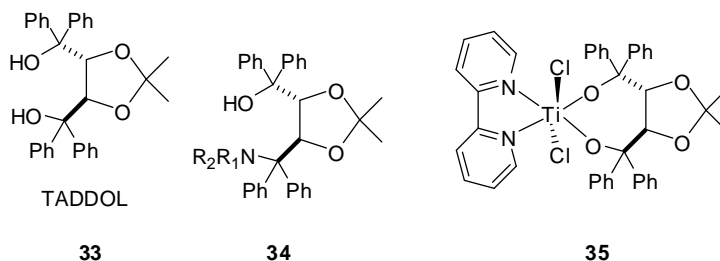


Figura 2.10. Ligandos con estructura de TADDOL.

Por otra parte, los binaftoles (derivados del 1,1'-bi-2-naftol, **36**) se han convertido en uno de los ligandos más utilizados en catálisis asimétrica desde 1990.⁷² La aplicación catalítica de la familia de los binaftoles fue desarrollada paralelamente a partir de 1997 por dos grupos de investigación independientes, el de Nakai⁷³ y el de Chan.⁷⁴ Ambos grupos publicaron el uso de complejos de titanio con binaftoles en la

⁷⁰ Qian, C.-T.; Gao, F.-F.; Sun, J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2000**, *11*, 1733-1740.

⁷¹ Sheen, W.-S.; Gau, H.-M. *Inorg. Chim. Acta.* **2004**, *357*, 2279-2284.

⁷² Chen, Y.; Yekta, S.; Yudin, A. K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3155-3212.

⁷³ Mori, M.; Nakai, T.; *Tetrahedron Lett.*; **1997**, *38*, 6233-6236.

⁷⁴ (a) Zhang, F.-Y.; Yip, C.-W.; Cao, R.; Chan, A.S. C. *Tetrahedron Assymetry*, **1997**, *8*, 585-589.

(b) Zhang, F.-Y.; Chan, A.S.C., *Tetrahedron: Asymmetry*, **1997**, *8*, 3651-3655.

adición de dietilzinc a aldehídos. A partir de estos estudios pioneros, se han desarrollado un gran número de ligandos a partir de reducciones y sustituciones en los anillos de naftilo y han sido utilizados tanto en presencia como en ausencia de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$. Katsuki⁷⁵ y Pu⁷⁶ obtuvieron excelentes resultados con sus ligandos, **38** y **39** respectivamente, en las adiciones de dimetil y dietilzinc a benzaldehídos *orto*, *meta*, y *para*-sustituidos sin necesidad de utilizar complejos de titanio. Desde su descubrimiento, los catalizadores de ácidos de Lewis quirales preparados a partir de BINOLes con un metal de transición han sido ampliamente utilizados en muchas reacciones orgánicas asimétricas.⁷⁷ Entre estos derivados, el BINOL **39** es un excelente ligando para llevar a cabo alquilaciones de aldehídos con elevadas enantioselectividades.⁷⁸ Los complejos de titanio de este ligando sintetizado por Harada, mostraron una excelente actividad catalítica utilizando cantidades bajas del mismo (2% molar) en la adición de dietilzinc a aldehídos, alcanzando enantioselectividades del 95%. Recientemente, Gou y Judeh sintetizaron una serie de BINOLes 2,2'-disustituidos y estudiaron su aplicación en la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos. El sistema catalítico compuesto por un 10% molar de dichos ligandos y un exceso de $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ catalizaba la adición de dietilzinc a una gran variedad de aldehídos aromáticos con excesos enantioméricos de hasta el 89%.⁷⁹

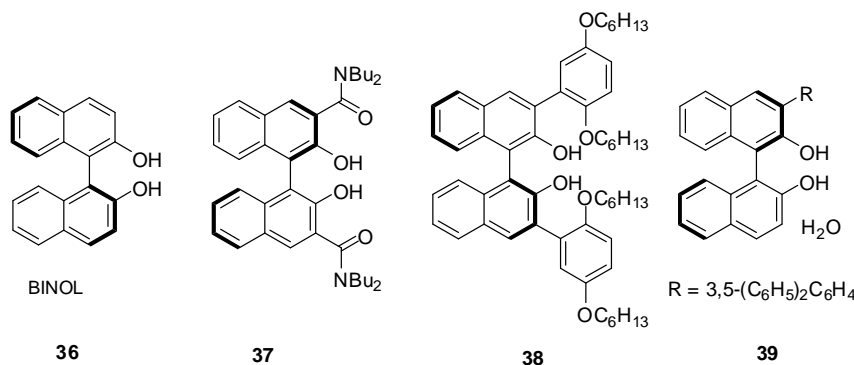


Figura 2.11. Ligandos con estructura de BINOL.

En los últimos años, el sistema catalítico $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4/\text{Et}_2\text{Zn}$ también se ha examinado con diferentes tipos de BINOLes sustituidos, algunos de ellos, parcialmente hidrogenados,⁸⁰ e incluso fluorados.⁸¹

⁷⁵ (a) Kitajima, H.; Ho, K.; Aoki, Y.; Katsuki, T.; *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 207-217. (b) Kitajima, H.; Katsuki, T.; Ito, K.; *Chemistry Lett.* **1996**, 343-344.

⁷⁶ Huang, W.-S.; Hu, Q.S.; Pu, L.; *J. Org. Chem.*; **1998**, *63*, 1364-1365.

⁷⁷ Brunel, J. M. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 857-898.

⁷⁸ Harada, T.; Ukon, T. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2007**, *18*, 2499-2502.

⁷⁹ Gou, S., Judeh, Z. M. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 281-283.

⁸⁰ (a) Zhang, F.-Y.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3651-3655. (b) Shen, X.; Guo, H.; Ding, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4321-4327. (c) Lu, Y.-N.; Guo, Q.-S.; Jiang, F.-Y.; Li, J.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1842-1845.

2.2.3. Ligandos de tipo aminotiol, disulfuro y diselenuro.

Otro grupo de ligandos quirales con capacidad quelante que ha dado excelentes resultados en este tipo de reacciones enantioselectivas son los aminotioles, los disulfuros y los diselenuros. En los últimos años, se ha observado un aumento en el uso de ligandos con átomos de azufre de tipo aminotioles o disulfuros en reacciones de adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos.⁸² Kellog y colaboradores prepararon aminotioles y disulfuros a partir de la efedrina, y todos ellos mostraron buenas enantioselectividades en dicha reacción (e.e. 80-90%).⁸³ Los compuestos **41** y **42** fueron sintetizados por Kang y mostraron excesos enantioméricos del 99% en la adición de dietilzinc a benzaldehído. Sin embargo en la etilación del hexanal y cinamaldehído, la enantioselectividad se redujo notablemente (e.e. 90%).⁸⁴ Jin *et al.* observaron que algunos amino tioacetatos ópticamente activos derivados de la (+)-norefedrina mostraban también excelentes propiedades catalíticas en este tipo de adiciones enantioselectivas.⁸⁵ Braga *et al.* sintetizaron disulfuros aziridínicos quirales a partir de (*R*)-cisteína en pocas etapas sintéticas. La etilación del benzaldehído en presencia de un 2% molar del catalizador **43** a 0°C permitió obtener el alcohol secundario con un exceso enantiomérico del 99%, llegando a ser altamente enantioselectivo con aldehídos alifáticos, como el hexanal, para el que se obtuvo una enantioselectividad sobre el isómero *S* del 86%.⁸⁶ Yang *et al.* sintetizaron una serie de ligandos de tipo aminotiol a partir de (*S*)-valina que exhibían una gran eficiencia como catalizadores no sólo en términos de enantioselectividad, sino porque podían utilizarse cantidades muy bajas del ligando (0.02% molar).⁸⁷

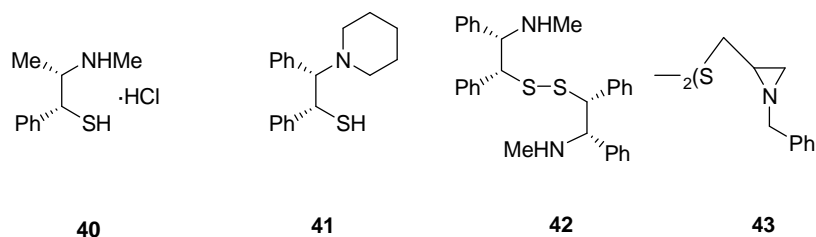


Figura 2.12. Ligandos con estructura de aminotio y disulfuro.

⁸¹ (a) Chen, Y.; Yekta, S.; Martyn, J. P.; Zheng, J.; Yudin, A. K. *Org. Lett.* **2000**, 2, 3433-3436. (b) Tian, Y.; Yang, Q. C.; Mak, T. C. W.; Chan, K. S. *Tetrahedron* **2002**, 58, 3951-3961.

⁸² Yang, W. G.; Wu, S.; Shi, M. *Chin. J. Org. Chem.* **2007**, 27, 197-208. (b) Mellah, M.; Voituriez, A.; Schulz, E. *Chem. Rev.* **2007**, 107 5133-5209.

⁸³ (a) Poelert, M.A.; Hof, R.P.; Peper, N.C.; Kellog, R.M.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1994**, 5, 31-34. (b) Poelert, M.A.; Hof, R.P.; Peper, N.C.; Kellog, R.M.; *Heterocycles*, **1994**, 37, 461-475.

⁸⁴ Kang, J.; Lee, J.W.; Kim, J. I.; *J. Chem.Soc., Chem.Comm.* **1994**, 2009-2010.

⁸⁵ Jin, M.-J.; Ahn, S.-J.; Lee, K.-S.. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1996**, 7, 8767-8770.

⁸⁶ Braga, A. L.; Milani, P.; Paixao, M. W.; Zeni, G.; Rodrigues, O. E. D.; Alves, E. F. *Chem. Comm.* **2004**, 2488-2489.

⁸⁷ Tseng, S.-L.; Yang, T.-K. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2004**, 15, 3375-3380.

Por otra parte, el uso de ligandos de tipo diselenuro ha crecido en los últimos años y se han convertido en una herramienta de gran importancia en síntesis asimétrica debido a su gran estabilidad y mayor facilidad de manipulación que sus homólogos de tipo selenol, aunque por otro lado, la mayor dificultad de preparación de los diselenuros ha limitado su uso.⁸⁸ La mayoría de diselenuros sintetizados se han utilizado como ligandos y catalizadores en numerosas transformaciones asimétricas como la adición de dietilzinc a aldehídos.⁸⁹ El primer ejemplo de una adición reacción de este tipo catalizada por un compuesto quiral de selenio fue descrito por Wirth en 1995.^{90a} Wirth y colaboradores estudiaron una serie de catalizadores con estructura de diselenuros y obtuvieron excesos enantioméricos del 98 % en la adición de dietilzinc a benzaldehído y del 90-98% para aldehídos α,β -insaturados en presencia de 1% molar de **44**.⁹⁰ Braga *et al.* sintetizaron el amino diselenuro quiral **45** a partir de fenilalanina que mostró una actividad catalítica destacable en la adición de dietilzinc a aldehídos, permitiendo obtener los alcoholes secundarios quirales con elevados rendimientos y enantioselectividades (e.e. 95%) en presencia de pequeñas cantidades del ligando (0.5% molar).⁹¹

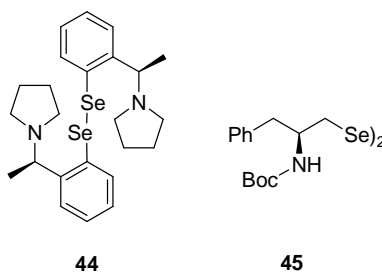


Figura 2.13. Ligandos con estructura de diselenuro.

2.2.4. Ligandos de tipo amino alcohol.

De entre todos los ligandos estudiados en las adiciones de reactivos de dialquilzinc a aldehídos, el grupo de ligandos más estudiado, y que ha mostrado excelentes resultados, ha sido el de los amino alcoholes. Se han estudiado muchas familias

⁸⁸ (a) Wessjohann, L.; Sinks, U. J. *Prakt. Chem.* **1998**, 340, 189-203. (b) *Topics in Current Chemistry: Organoselenium Chemistry, Modern Developments in Organic Synthesis*; Wirth, T., Ed.; Springer: Berlin, Germany, **2000**. (c) Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; Braga, R. C. *Synlett* **2006**, 10, 1453-1466.

⁸⁹ Braga, A. L.; Lüdtke, D. S.; Vargas, F.; *Curr. Org. Chem.* **2006**, 10, 1921-1938.

⁹⁰ (a) Wirth, T. *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 7849-7852. (b) Wirth, T.; Kulieke, K. J.; Fragale, G. *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 1957-1966. (c) Santi, C.; Wirth, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, 10, 1019-1023. (d) Wirth, T. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3740-3749.

⁹¹ Braga, A. L.; Galetto, F. Z.; Rodrigues, O. E. D.; Silveira, C. C.; Paixao, M. W. *Chirality*. **2008**, 20, 839-845.

diferentes de este tipo de compuestos: con aminas acíclicas, cíclicas, con grupos piridino, imino, ferrocenos, en forma de complejos de cromo o con oxazolininas. En general, se ha comprobado que con estos ligandos se pueden utilizar disolventes como hexano, tolueno, diclorometano o dietiléter a temperatura ambiente, sin cambios significativos en el rendimiento y la enantioselectividad.⁹²

Los β -amino alcoholes son componentes de muchos de los ligandos quirales que se utilizan en catálisis asimétrica, poseen en su estructura un grupo amino vecino a un hidroxilo. También son precursores de una variedad de moléculas heterocíclicas. Algunas de estas estructuras poseen tanto el átomo de oxígeno como el de nitrógeno dentro del anillo: como ejemplos de las mismas encontramos las oxazolidininas, oxazinonas, oxazolidinonas, oxazolininas, y otras como las imidazolidinonas, que poseen dos átomos de nitrógeno en el heterociclo.⁹³ Estos compuestos han sido usados como auxiliares quirales y en síntesis asimétrica.

Como se dijo al principio de este capítulo, el primer catalizador utilizado en la adición de dietilzinc a benzaldehído fue un amino alcohol, el (*S*)-leucinol, desarrollado por Oguni y Omi en 1984. Tras el trabajo pionero de Oguni y Omi, fueron muchos los grupos de investigación que centraron su investigación en la búsqueda de nuevos amino alcoholes para su empleo en adiciones enantioselectivas de reactivos de dialquilzinc a aldehídos. El (-)-3-exo-(dimetilamino)isoborneol (DAIB), es uno de los 1,2-amino alcoholes que mejores resultados ha dado. En presencia de 2 mol% de (-)-DAIB, tanto el dietilzinc como el dimetilzinc reaccionaron con benzaldehídos para dar 1-arilpropanoles y 1-ariletanoles, respectivamente, con una enantioselectividad generalmente elevada. También permitió la alquilación de aldehídos α,β -insaturados, y alifáticos con moderadas enantioselectividades.

Entre los 1,2-amino alcoholes podemos destacar la familia de compuestos sintetizada por Soai⁴⁴ entre los que destaca el compuesto **46** por su excelente enantioselectividad. Bolm⁹⁴ y Farloni⁹⁵ estudiaron el comportamiento de familias de amino alcoholes con estructuras complejas (compuestos **47** y **48**) y obtuvieron excesos enantioméricos del 99%. El grupo del profesor Pericàs ha sintetizado numerosos β -

⁹² Wolf, C.; Francis, C. J.; Hawes, P. A.; Shah, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1733-1741.

⁹³ Juaristi, E.; Anzorena, J. L.; Boog, A.; Madrigal, D.; Seebach, D.; García-Baez, E.V.; García-Barradas, O.; Gordillo, B.; Kramer, A.; Steiner, I.; Zürcher, S. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 6408-6415.

⁹⁴ Bolm, C., Fernández, K.M.; Seger, A., Raabe, G.; *Synlett*, **1997**, 1051-1052.

⁹⁵ Falorni, M.; Collu, C., Conti, S.; Giacomelli, G.; *Tetrahedron Asymmetry*, **1996**, *7*, 293-299.

amino alcoholes con altas actividades y excelentes enantioselectividades para la adición de dietilzinc a una amplia variedad de aldehídos.⁹⁶

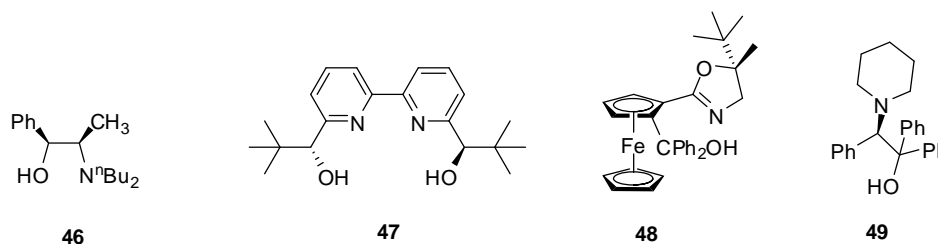


Figura 2.14. Ligandos derivados de amino alcoholes.

También se han sintetizado numerosos ligandos en los cuales la agrupación amina forma parte de un sistema cíclico (**49**). En este sentido, se han sintetizado y utilizado como ligandos en la adición asimétrica de dietilzinc a aldehídos aromáticos, tanto en disolución como en fase sólida, una familia de diversas hidroxiaziridinas (Figura 2.15).

Martens y colaboradores describieron un ligando en el cual el grupo amina formaba parte de un sistema cíclico de cuatro miembros.⁹⁷ Este catalizador requirió la adición de *n*-BuLi, para llevar a cabo la reacción de dietilzinc a aldehídos aromáticos y dar los correspondientes alcoholes de configuración (*S*) con unos excesos enantioméricos entre 94-99%. Sin embargo, con aldehídos alifáticos las enantioselectividades fueron notablemente más bajas.

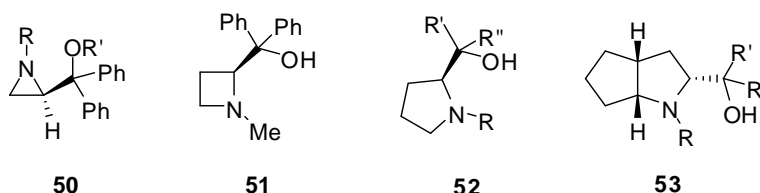


Figura 2.15. Ligandos cíclicos derivados de amino alcoholes.

Muy pronto se descubrió que los ligandos con anillos de cinco miembros derivados de la prolina (Figura 2.15) mostraban enantioselectividades muy elevadas y altos rendimientos para las adiciones de dietilzinc a aldehídos bajo condiciones suaves de

⁹⁶ (a) Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M.; Riera, A.; *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4970-4982. (b) Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; *Tet. Lett.* **1997**, *38*, 8773-8776. (c) Vidal-Ferran, A.; Bampos, N.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Sanders, J. A. M.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6309-6318. (d) Solà L.; Reddy, K. S.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F.; *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7078-7082. (e) Reddy, K. S.; Solà, L.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; *Synthesis*, **2000**, 165-176.

⁹⁷ Behnen, W.; Mehler, T.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1413-1416.

reacción.⁹⁸ Los sustituyentes tanto en el nitrógeno como en el carbinol constituyeron un factor importante en el control de la estereoquímica de la reacción.

Un ligando bicíclico derivado de la prolina fue utilizado por Martens y colaboradores (**53**) en la preparación de una serie de amino alcoholes bicíclicos para su utilización en las adiciones enantioselectivas de reactivos de dialquilzinc.⁹⁹ Después de ensayar con distintos sustituyentes, tanto en el nitrógeno como en el carbono que soporta el grupo hidroxilo, se obtuvieron excesos enantioméricos del 99% en la reacción de adición de dietilzinc a aldehídos aromáticos. Sin embargo para algunos aldehídos alifáticos las enantioselectividades no fueron tan elevadas.

Los 1,2-amino alcoholes han sido ampliamente utilizados como ligandos en la adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos, sin embargo, existen pocos ejemplos de aplicaciones similares para los 1,4-amino alcoholes.¹⁰⁰ En el caso del ligando **55**, su estructura está compuesta por un núcleo rígido de canforato con un grupo hidroxilo y el grupo amino está enlazado al canforato a través de una cadena alifática. Otros ejemplos incluyen una estructura central de un ciclohexano funcionalizado **54**¹⁰¹ y un derivado de la arabinosa **55**¹⁰². Dependiendo de la estructura del ligando y del aldehído, se pueden obtener excesos enantioméricos entre el 3 y el 95%.

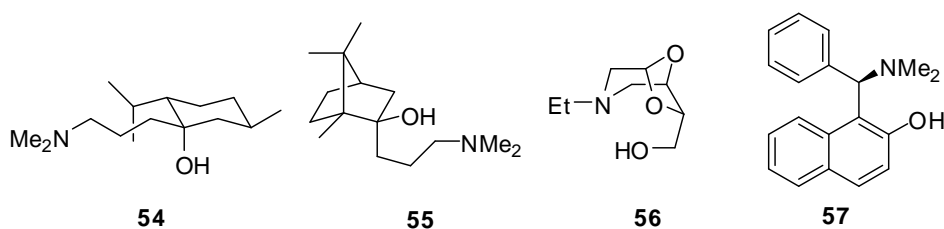


Figura 2.16. Ligandos derivados de amino alcoholes.

⁹⁸ Soai, K.; Ookawa, A.; Kaba, T.; Ogawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7111-7115.

⁹⁹ (a) Wallbaum, S.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 637-640. (b) Wilken, J.; Kossenjans, M.; Gröger, H.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2007-2015. (c) Wilken, J.; Gröger, H.; Kossenjans, M.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2761-2771. (d) Wassmann, S.; Wilken, J.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4437-4445.

¹⁰⁰(a) Genov, M.; Kostova, K.; Dimitrov, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1869-1876. (b) Knollmüller, M.; Ferencic, M.; Gäartner, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3969-3975. (c) Hanyu, N.; Aoki, T.; Mino, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2971-2979. (d) Hanyu, N.; Aoki, T.; Mino, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4127-4136. (e) Martinez, A. G.; Vilar, E. T.; Fraile, A. G.; de la Moya Cerero, S.; Maroto, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1959-1963.

¹⁰¹ Genov, M.; Dimitrov, V.; Ivanova, V. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 3703-3706.

¹⁰² Scarpi, D.; Lo Galbo, F.; Occhiato, E. G.; Guarna, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1319-1324.

Otro grupo de ligandos de la familia de los amino alcoholes lo constituyen los aminofenoles, que a pesar de su analogía con los 1,2-amino alcoholes, no se utilizaron como ligandos quirales en catálisis asimétrica hasta la publicación del trabajo pionero de Cardellicchio en 1999.¹⁰³ Los mejores enantioselectividades se obtuvieron con el aminonaftol terciario (**57**), siendo los excesos enantioméricos del 99%. Desde entonces, el interés en la aplicación en catálisis asimétrica de los amino naftoles y sus derivados ha aumentando considerablemente.¹⁰⁴

En 2005, Gao y colaboradores introdujeron una serie de ligandos con simetría C_2 que contenían dos unidades de binaftilo unidas por un puente 2,2'-bipiridilo.¹⁰⁵ Estos ligandos catalizaron la reacción de adición de dietilzinc a aldehídos aromáticos en ausencia de $Ti(O^iPr)_4$. Para los aldehídos estudiados se observó que tanto el rendimiento como la enantioselectividad eran más bajos que para el benzaldehído, excepto en el caso del 1-naftaldehído para el que se obtuvo la mejor enantioselectividad. Sin embargo, todas las reacciones requirieron tiempos largos para completarse.

Recientemente, se han sintetizado una serie de oxalamidas y maldelamidas de bis(amino alcoholes) derivados de aminoácidos naturales. Estos ligandos pueden actuar como ligandos tetradentados capaces de coordinarse a un centro metálico a través de los grupos hidroxilo y amido. Las mandelamidas se han ensayado como ligandos en diversas reacciones de adición enantioselectiva de reactivos organometálicos de zinc a compuestos carbonílicos: adición de Et_2Zn y Me_2Zn a aldehídos, adición de Me_2Zn a α -cetoésteres y adición de reactivos de alquilzinc a aldehídos. Los correspondientes productos con una configuración absoluta *S* se obtuvieron con elevadas enantioselectividades, excepto en la reacción de adición de reactivos de alquilzinc a aldehídos catalizada por la mandelamida (2*S*)-2-fenil-N-[(*S*)-

¹⁰³ Cardellicchio, C.; Ciccarella, G.; Naso, F.; Perna, F.; Tortrella, P. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 14685-14692.

¹⁰⁴ (a) Chataigner, Z.; Gennari, U. P.; Ceccarelli, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 916-918. (b) Cimarelli, C.; Mazzanti, A.; Palmieri, G.; Volpini, E. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 4759-4765. (c) Dahmen, S.; Bräse, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun* **2002**, 26-27. (d) Trost, B. M.; Yeh, V. S. C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2002**, *41*, 861-863 (e) Muñoz- Muñiz, O.; Juaristi, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3781-3785. (f) Xu, X.-N.; Lu, J.; Dong, Y.-M.; Li, R.; Ge, Z.-M.; Hu, Y.-F. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 475-479. (g) Wang, X.-Y.; Dong, Y.-M.; Sun, J.-W.; Xu, X.-N.; Li, R.; Hu, Y.-F. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 1897-1900. (h) Yang, X.-F.; Wang, Z.H.; Koshizawa, T.; Yasutake, M.; Zhang, G.-Y.; Hirose, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1257-1263.

¹⁰⁵ Bai, X.-L.; Kang, C.-Q.; Liu, X.-D.; Gao, L.-X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 727-731.

1-feniletil]-2-hidroxiacetamida, que en el caso de los sustratos heteroaromáticos en los cuales, la configuración absoluta del producto de adición mayoritario fue *R*.¹⁰⁶

2.2.5. Ligandos nitrogenados.

Recientemente, los ligandos con átomos de nitrógeno se han adquirido una gran importancia dentro de la catálisis asimétrica. Estos ligandos presentan algunas ventajas diferentes al resto de los ligandos vistos hasta el momento.¹⁰⁷ En primer lugar, se puede obtener fácilmente en formas enantioméricamente puras a partir del *chiral pool* o bien a partir de intermedios económicamente accesibles. Además, la producción de aminas quirales mediante resolución de racematos es probablemente una de las metodologías más económicas y más documentadas para la separación de enantiómeros. La segunda ventaja de este grupo de ligandos radica en la química del nitrógeno. Este elemento tiene una interacción muy interesante con los metales de transición, lo que permite la formación de complejos metálicos estables. Por otro lado, los grupos funcionales con átomos de nitrógeno pueden actuar como bases fuertes, por ejemplo en las guanidinas, o como nucleófilos fuertes, como es el caso de las hidrazinas. La falta de un orbital *d* disponible en estos ligandos puede considerarse, a primera vista, como una limitación para su aplicación catalítica a la hora de formar complejos metálicos, sin embargo, esta deficiencia se compensa con las numerosas interacciones de otro tipo. De hecho, existen complejos metálicos naturales, por ejemplo, las porfirinas, en los que el átomo de nitrógeno actúa como ligando coordinándose a metales tales como Fe, Mn, Ni, Co. Todas estas características han hecho que estos ligandos se utilicen cada vez más en catálisis asimétrica.

Las aminas quirales sin grupos hidroxilo o tiol, que contienen más de un átomo de nitrógeno, pueden establecer una interacción quelante con un átomo de zinc, y resultan efectivas para catalizar las adiciones de reactivos de dialquilzinc a aldehídos. La inducción de enantioselectividad en una reacción de catálisis asimétrica depende de ciertos factores de la estructura del ligando 1,2-diamino quiral como son: (a) el grado de sustitución del grupo amino y el tamaño de los sustituyentes alquilo, (b) la

¹⁰⁶ (a) Blay, G., Fernández, I., Marco-Aleixandre, A., Pedro, J. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1207-1213. (b) Blay, G.; Fernández, I.; Hernández-Olmos, V.; Marco-Aleixandre, A.; Pedro, J. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1953-1958. (c) Blay, G., Fernández, I., Marco-Aleixandre, A., Pedro, J. R. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1287-1290 (d) Blay, G.; Fernández, I.; Olmos, V. H.; Marco-Aleixandre, A.; Pedro, J. R. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2007**, *276*, 235-243.

¹⁰⁷ (a) Togni, A.; Venanzi, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 497-527. (b) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159-2231. (c) Hechavarría-Fonseca, M.; König, B. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1173-1185.

orientación espacial de los átomos que se coordinan al centro metálico y (c) la estereoquímica y la naturaleza de los sustituyentes que se encuentran en los estereocentros que contienen el grupo amino. Los ligandos de tipo diamina han sido ampliamente utilizados como ligandos quirales en una gran variedad de transformaciones asimétricas.¹⁰⁸ El uso de diaminas y triaminas quirales fue estudiado por Asami y colaboradores en la adición de dietilzinc a aldehídos.¹⁰⁹ Ellos encontraron que la triamina **63** daba una elevada enantioselectividad (e.e. 95%) en la adición de dietilzinc a benzaldehído y unas enantioselectividades moderadas en aldehídos alifáticos (e.e. 59-66%). Desde entonces, diferentes diaminas quirales han sido sintetizadas por numerosos grupos de investigación, mostrando ser excelentes ligandos y catalizadores en las adiciones de reactivos de organozinc a aldehídos. Por ejemplo, la (*S*)-2-(2'-pirrolidin)-piridina (**58**) sintetizada por Farloni¹¹⁰ es un excelente catalizador para las adiciones de dietilzinc a aldehídos aromáticos. Otros ligandos del mismo tipo (**59-61**) catalizan esta reacción con una enantioselectividad elevada (e.e. 90-98%). Estos ligandos forman un complejo de zinc en presencia de un equivalente de dietilzinc, como puede monitorizarse mediante la desaparición de la señal N-H en el espectro de ¹H de RMN.

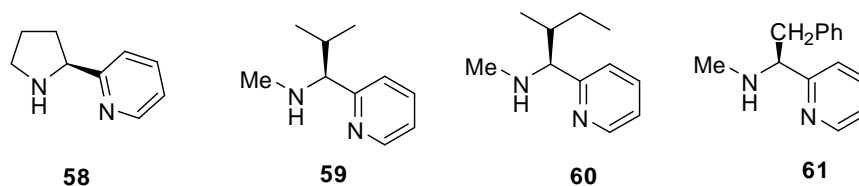


Figura 2.17. Ligandos con estructura de diamina.

Salvadori y colaboradores estudiaron el potencial catalítico de la diamina quiral **64** y su sal de litio **65** en la etilación de benzaldehído.¹¹¹ Ambos compuestos daban rendimientos bajos y además de una cantidad significativa de alcohol bencílico como producto secundario, por otro lado la enantioselectividad fue baja (e.e. 13-15%). En su estudio, observaron que al tratar el compuesto **64** con dietilzinc, las aminas secundarias no se desprotonaban, como ocurría con el complejo de litio. Esto les llevó a la conclusión de que el complejo de zinc no reaccionaba con el benzaldehído a menos que se añadiese un exceso de dietilzinc.

¹⁰⁸ Kirizian, J.-C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 140-205.

¹⁰⁹ Asami, M.; Watanabe, H.; Honda, K.; Inoue, S.; *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 4165-4173.

¹¹⁰ (a) Chelucci, G.; Conti, S.; Falorni, M.; Giacomelli, G.; *Tetrahedron*, **1991**, *47*, 8251-8258. (b) Conti, S.; Falorni, M.; Giacomelli, G.; Soccolini, F.; *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 8993-9000.

¹¹¹ Pini, D.; Mastantuono, A.; Uccello-Barretta, G.; Iuliano, A.; Salvadori, P. *Tetrahedron*, **1993**, *49*, 9613-9624.

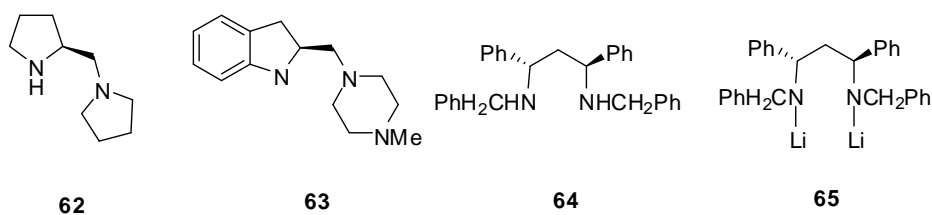


Figura 2.18. Ligandos con estructura de diamina.

Otro grupo de ligandos muy atractivos lo constituyen los derivados ópticamente activos del 1,2-diaminociclohexano, como puede verse en su amplia aplicabilidad en el campo de la catálisis asimétrica.¹¹² Recientemente, Gotor y Robledo sintetizaron derivados enantiopuros del (1*R*,2*R*)-1,2-diaminociclohexano, a partir de los correspondientes (\pm)-*trans*-2-dialquilaminociclohexanoles mediante una ruta quimioenzimática, los cuales mostraron excelentes propiedades catalíticas en las adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos aromáticos.¹¹³

También se han preparado ligandos con grupos oxazolina que han sido utilizados para la catálisis con titanio (IV) en la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos. Dentro de este grupo se pueden destacar los de tipo bis-oxazolina tetradentados con simetría C_2 , con dos átomos de nitrógeno de tipo oxazolina y otros dos de tipo amida, que se basan en la combinación de un diácido 1,2- o 1,3-dicarboxílico y una 2-aminometiloxazolina.¹¹⁴ Ambos ligandos fueron sintetizados a partir de materiales de partida comerciales y enantiopuros, y fueron empleados en las reacciones de transferencia de hidrógeno a acetofenona catalizada por Ru (II) y en la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos catalizada con titanio (IV). En esta última se obtuvieron excesos enantioméricos del 97%.

2.3. MECANISMO DE LA ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIALQUILZINC A ALDEHÍDOS.

La elevada reactividad de los reactivos de organozinc en presencia de auxiliares quirales tales como los amino alcoholes, puede explicarse con las estructuras **66** y **67** de la Figura 2.19. Las especies monoméricas de dialquilzinc con geometría lineal (hibridación *sp*) son inertes a los compuestos carbonílicos porque los enlaces metal-

¹¹² (a) Fuerst, D. E.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8964-8965. (b) Evans, D. A.; Seidel, D. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 9958-9959. (c) Aoyama, H.; Tokunaga, M.; Kiyosu, J.; Iwasawa, T.; Obora, Y.; Tsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10474-10475.

¹¹³ González-Sabín, J., Gotor, V., Robledo, F. *Tetrahedron: Asymmetry*, **2006**, *17*, 449-454.

¹¹⁴ (a) Pastor, I. M.; Adolfsson, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1743-1746. (b) Västilä, P.; Pastor, I. M.; Adolfsson, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2921-2929.

alquilo son apolares. Sin embargo, la polaridad del enlace puede modificarse creando una geometría angular en la que el átomo de zinc utiliza los orbitales moleculares de mayor carácter *p*. Esto es particularmente cierto en los compuestos angulares con un sustituyente X electronegativo (estructura **67**), que combinan la elevada capacidad donante del grupo alquilo R y el carácter aceptor del átomo de zinc.¹¹⁵ De este modo, se incrementa la nucleofilia del grupo alquilo y se favorece la reacción de adición.

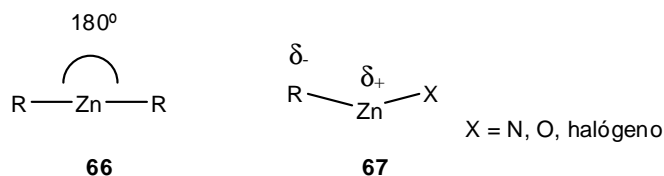


Figura 2.19. Activación de compuestos de dialquilzinc.

En 1986, Noyori *et al.* descubrieron que el 1,2-amino alcohol **19** proporcionaba un elevado enantiocontrol en la reacción de reactivos de dialquilzinc a aldehídos. A este descubrimiento le siguió un minucioso estudio mediante diferentes técnicas que concluyó en un trabajo que puede considerarse como un punto de referencia en catálisis asimétrica. De este modo, Noyori y Yamakawa propusieron un mecanismo para la adición de compuestos de dialquilzinc a aldehídos catalizada por (2*S*)-3-exo-dimetilamino)isobornenol. apoyándose en diferentes técnicas, tales como difracción de rayos X, RMN, medidas cinéticas, así como cálculos de orbitales moleculares y funciones de densidad.¹¹⁶ Este mecanismo está aceptado por la comunidad científica y en él se basan una gran mayoría de estudios posteriores.

Según el mecanismo de Noyori y Yamakawa, en la reacción con cantidades equimoleculares de amino alcohol **68** y dialquilzinc, se elimina un alcano para producir un alcóxido de alquilzinc con un anillo quelato de 5 miembros (**69**). De acuerdo con las medidas de pesos moleculares, este complejo existe como un dímero en equilibrio con la especie monomérica **70**. La estructura de este compuesto dimérico fue confirmada mediante difracción de rayos X. Este complejo no es capaz de producir la alquilación del aldehído, pero actúa como un precursor del catalizador. Cuando se mezcla el dímero con un equivalente de benzaldehído, se rompe la especie dimérica, probablemente a través de un mecanismo disociativo, para producir mediante un proceso reversible la especie **71**. El complejo mononuclear de zinc **71** contiene un aldehído y un grupo alquilo en la misma esfera de coordinación y es incapaz de llevar a cabo una transferencia del grupo alquilo intramolecular.

¹¹⁵ Conlon, D. A.; Yasuda, N. *Adv. Synth. Catal.*, **2001**, *343*, 137-138.

¹¹⁶ (a) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327-6333. (b) Yamakawa, M.; Noyori, R. *Organometallics* **1999**, *18*, 128-133.

La especie dimérica **69** también se disocia por la adición de un equivalente de dialquilzinc formando un nuevo complejo monomérico dinuclear **72**. La formación de este compuesto dinuclear es también reversible, como se demostró mediante medidas de pesos moleculares variando la relación **69**:Et₂Zn. Este nuevo complejo dinuclear es capaz de coordinarse al benzaldehído para formar el complejo **73**. Las especies **69-73** existen como una mezcla que se interconvierte rápidamente mediante un equilibrio químico. Cada especie puede convertirse también en otros isómeros estructurales mediante procesos intra e intermoleculares. De hecho, por espectroscopia de RMN se observó que los grupos Zn-R en esta mezcla (**69-73**) son indistinguibles.

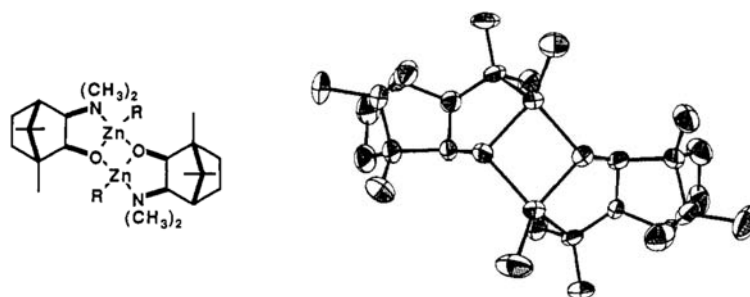


Figura 2.20. Representación de ORTEP para la especie dimérica.

Cuando un equivalente de dialquilzinc se añadió a una disolución de **71** en tolueno, se formó un nuevo sistema dinámico que contenía la especie **73**. Esta misma especie, se obtenía al mezclar disolución de **72** en tolueno con benzaldehído en una relación 1:1. La observación de señales muy anchas en el espectro de RMN de ¹H de la especie **69** con benzaldehído y dimetilzinc en tolueno-*d*₈ a 25° C (Figura 2.21), indica la existencia de un equilibrio entre las especies **71**, **73** y **72**.

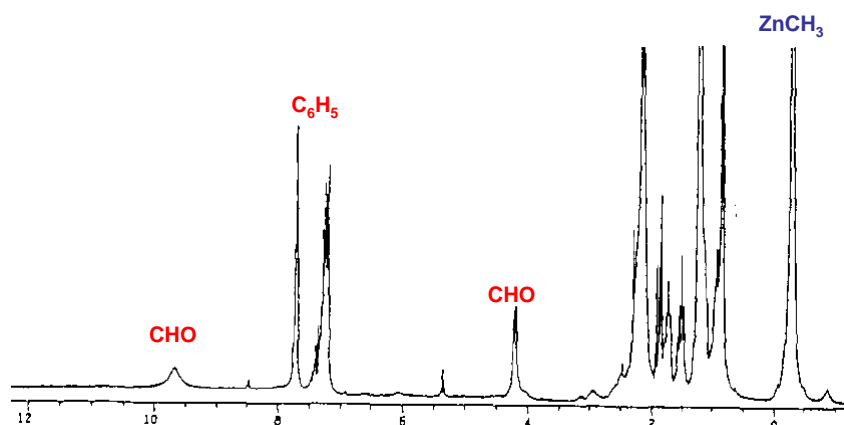


Figura 2.21. Espectro de RMN de ¹H de la especie **69** con benzaldehído y Me₂Zn.

Finalmente, el complejo dinuclear **73** sufre una transferencia intramolecular del grupo alquilo para producir el producto alcoxilado dinuclear de zinc **74**. Este nuevo complejo de zinc es bastante estable y se interconvierte muy lentamente en un

tetrámero cúbico de alcóxidos de zinc. Sin embargo, la adición de benzaldehído o dialquilzinc al dímero **74**, lo descompone en el producto de adición **75**, que originará el correspondiente tetrámero cúbico, y en las especies activas **71** y **72**, respectivamente, facilitando así la regeneración del ciclo catalítico.

Si nos centramos en el complejo **73**, que precede a la transferencia del grupo alquilo al aldehído, se ve claramente que el carbonilo está activado mediante la coordinación de éste al átomo de zinc. Al mismo tiempo, tanto el aldehído como el grupo alquilo que se va a transferir ocupan una disposición próxima en el espacio que facilita la aproximación a través de una selectividad facial del fragmento nucleofílico al doble enlace proquiral. Este mecanismo fue estudiado mediante cálculos teóricos utilizando un modelo simplificado (formaldehído, dimetilzinc y 2-amino etanol). El alargamiento de doble enlace del carbonilo confirmó la activación de éste mediante la complejación con el átomo de zinc (**72** a **73**). El dimetilzinc al coordinarse al oxígeno del amino alcohol se dobla y las distancias C-Zn se alargan, activando de esta manera el reactivo de zinc. Desde un punto de vista electrónico, la formación del complejo **73** se caracteriza por: (1) una disminución del nivel energético de orbital LUMO del formaldehído, lo que se traduce en un aumento de su electrofilia; (2) un aumento del nivel energético del orbital HOMO de dimetilzinc, lo que indica un aumento de su nucleofilia. Estos resultados confirman que además de la activación del aldehído a través de un centro ácido de Lewis, el reactivo de dialquilzinc está activado por el carácter básico de Lewis del átomo de oxígeno. Esta combinación explica la gran eficiencia de los 1,2-amino alcoholes como catalizadores en la adición de dialquilzinc a aldehídos.

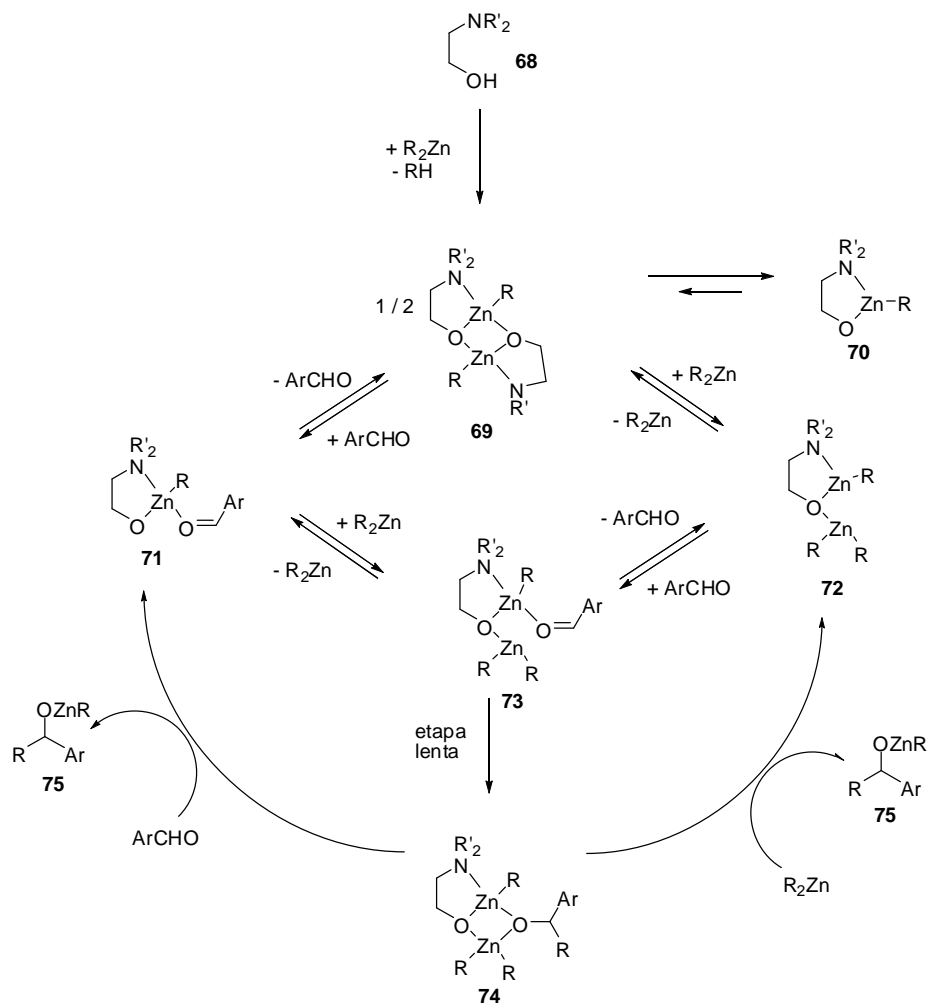


Figura 2.22. Ciclo catalítico de la reacción de adición de dimetilzinc a benzaldehído.

Así, por ejemplo, la Figura 2.23 muestra las etapas clave en la utilización del amino alcohol **19**. El complejo bimetálico de zinc **76** (complejo catalizador-producto) sufre una reacción de migración intramolecular del grupo alquilo para dar el producto **78**, que es el complejo catalizador-producto. Esta migración tiene lugar a través de un estado de transición **77**, que es el que determina la estereoquímica del proceso de adición.

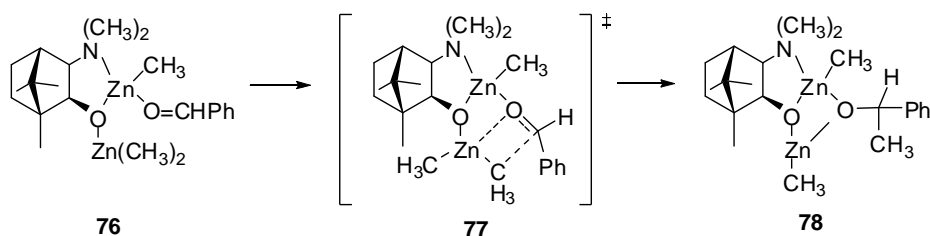


Figura 2.23. Mecanismo de la reacción de adición de dimetilzinc a benzaldehído.

En el caso de los complejos formados entre β -amino alcoholes y el ZnR_2 , el aldehído puede coordinarse al zinc, a través de los pares de electrones solitarios del oxígeno, en la forma *cis* o *trans* con respecto a su sustituyente R' y desde ambas caras

del quelato, casi plano, en el complejo, dando lugar a dos pares de diastereómeros del complejo catalizador-sustrato, tal como se muestra en la Figura 2.24. Los términos *syn* y *anti* definen la relación entre el grupo alquilo que se transfiere y el ligando bidentado.

Se han propuesto diversos tipos de estados de transición en la literatura, pero por consenso se ha establecido el mecanismo propuesto por Yamakawa y Noyori. En su artículo de 1995, los citados investigadores presentaron una investigación teórica de sistemas modelo que consistía en dimetilzinc, formaldehído y 2-amino etanol.^{116a} Se caracterizaron dos estados de transición tricíclicos (orientaciones *syn* y *anti* de los anillos terminales) y otro estado de transición bicíclico. Los cálculos realizados con el método “*ab initio*” MP2 y el método DFT B3LYP muestran que la configuración tricíclica *anti* es la más favorable, siendo 2.9-3.1 kcal·mol⁻¹ más estable que la conformación *syn* y 6.9 kcal·mol⁻¹ más estable que el estado de transición bicíclico. Cuando el mecanismo tiene lugar a través de los estados de transición tricíclicos, la migración de los grupos alquilo ocurre con retención de la configuración del carbono alquílico que migra. En consecuencia, el estado de transición bicíclico de alta energía conduciría a una migración con inversión de la configuración.

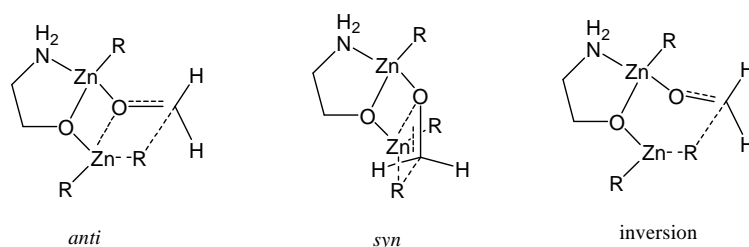


Figura 2.24. Estados de transición caracterizados por Yamakawa y Noyori.

El ligando quiral favorecerá una cara del zinc catalítico sobre la otra. Así, estará favoreciendo la entrada del benzaldehído por la cara opuesta a aquella en la que se sitúa el sustituyente voluminoso sobre el carbono estereogénico. Para la cara favorecida, existen cuatro estados de transición tricíclicos (*anti-trans*, *anti-cis*, *syn-trans*, *syn-cis*), como se muestra en la Figura 2.25.

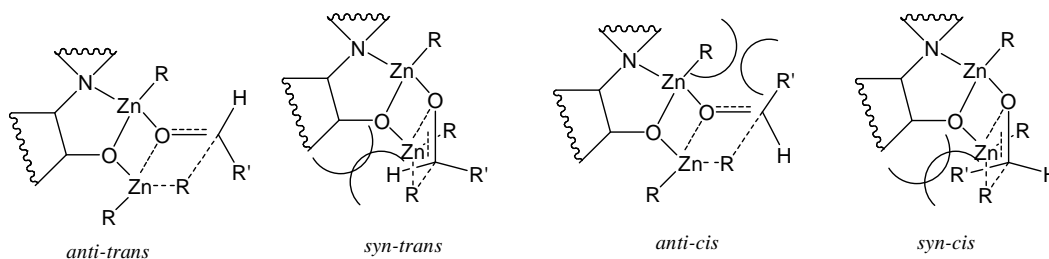


Figura 2.25. Estados de transición tricíclicos para el ataque Zn(R).

En general, la más favorable de estas configuraciones es la *anti-trans*. El enantiómero minoritario se obtiene a través de mecanismos de reacción que

transcurren mediante un estado de transición *syn-trans* o *anti-cis*, mientras que el *sin-cis* que conduce al mismo producto que el estado de transición *anti-trans* está desfavorecido debido a impedimentos estéricos. Generalmente, los mecanismos que transcurren a través de una configuración *sin* están desfavorecidos debido a las repulsiones estéricas entre el ligando y el aldehído y entre el ligando y el alquilo migrante. De este modo, cuando se parte de amino alcoholes quirales con configuración *S* (derivados de aminoácidos naturales) la adición a benzaldehído conduce mayoritariamente a la formación del enantiómero *S*.

2.4. ESTUDIOS TEÓRICOS DE ADICIÓN DE DIALQUILZINC A ALDEHÍDOS.

El objetivo de la química computacional es la resolución de problemas de interés químico, tales como la determinación de estructuras moleculares, el cálculo de propiedades espectroscópicas, de energías relativas, de mecanismos de reacción, y de constantes de velocidad. Otro aspecto interesante de la química teórica y computacional es su capacidad como herramienta predictiva. Gracias a los modernos programas de cálculo teórico y de análisis gráfico que existen actualmente, se puede “experimentar” con sustancias que todavía no han sido sintetizadas, o cuya identificación o síntesis es muy compleja, como determinados productos e intermedios de reacción. Esto permite orientar a los investigadores experimentales acerca de propiedades moleculares y caminos de reacción más favorables, ahorrando mucho tiempo de trabajo en el laboratorio.

A continuación, se comentan brevemente los estudios teóricos más relevantes llevados a cabo en la adición enantioselectiva de compuestos de dialquilzinc a aldehídos.

El trabajo pionero de Yamakawa y Noyori en el que establecieron el mecanismo para la adición de dietilzinc a aldehídos constituye uno de los artículos más importantes en este campo de la catálisis asimétrica.^{116a} En su artículo de 1995, los citados investigadores presentaron una investigación teórica de sistemas modelo que consistían en dimetilzinc, formaldehído y 2-aminoetanol. A través de este sistema modelo, determinaron la existencia de tres posibles estados de transición, dos tricíclicos y uno bicíclico, a través de los cuales era posible la migración del metilo al formaldehído. El estado de transición tricíclico de configuración *anti* es el más estable, mientras que el TS de configuración *syn* está desestabilizado 2.9 kcal/mol y el TS bicíclico resulta el más inestable, siendo la diferencia energética entre éste y el estado de transición tricíclico *anti* de 6.8 kcal/mol.

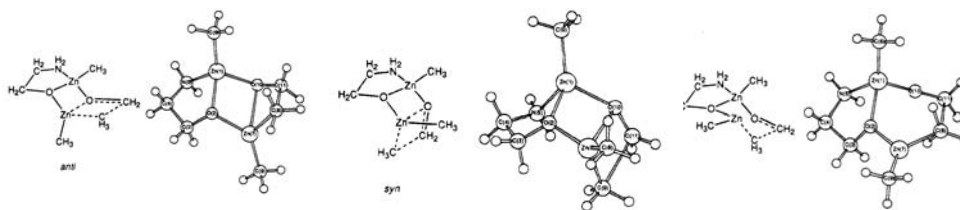


Figura 2.26. Estados de transición caracterizados por Yamakawa y Noyori.

Años más tarde, Yamakawa y Noyori ampliaron estos estudios teóricos y publicaron en 1999 un estudio de la adición de dimetilzinc a benzaldehído catalizada por un ligando quiral, el (2*S*)-3-*exo*-(dimetilamino)isborneol, utilizando cálculos a nivel RHF y el conjunto de bases 3-21G para H, C, N, y O y un conjunto de bases [8s5p3d]/(14s9p5d) para Zn (RHF/3-21G/Zn).^{116b} Estos cálculos revelaron que la inducción asimétrica obtenida a nivel experimental estaba basada en las diferencias de estabilidad de las estructuras de los cuatro estados de transición tricíclicos caracterizados (*anti-Si*, *anti-Re*, *syn-Si* y *syn-Re*) que se muestran en la Figura 2.27.

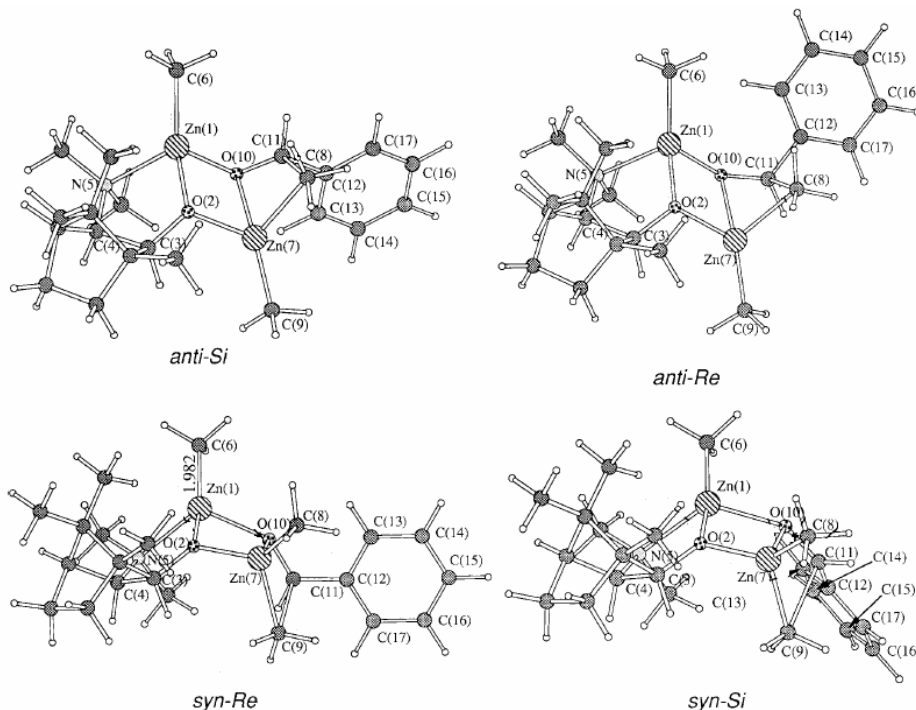


Figura 2.27. Estados de transición caracterizados por Yamakawa y Noyori.

Los cuatro estados de transición se caracterizan por contener 3 ciclos de 5, 4 y 4 miembros con un esqueleto de bornano. Los cálculos mostraron que la estabilidad disminuye en el sentido *anti-Si* > *syn-Re* \approx *anti-Re* > *syn-Si*. En la Tabla 2.1 se muestran energías calculadas para las geometrías optimizadas de los estados de transición caracterizados. Las energías relativas referidas al estado de transición de mínima energía (*Anti-Si*) se muestran entre paréntesis.

Tabla 2.1. Energías relativas calculadas y energías relativas para los estados de transición.

Estructura	3-21G/Zn//3-21G/Zn, hartree (kcal/mol)^a
<i>Anti-Si</i>	-4608.2541 (0.0)
<i>Anti-Re</i>	-4608.2492 (3.1)
<i>Syn-Re</i>	-4608.2499 (2.6)
<i>Syn-Si</i>	-4608.2470 (4.5)

^a Energía relativa.

Asimismo, también investigaron la adición de dimetilzinc a benzaldehído catalizada por (2S)-DAIB utilizando cálculos DFT empleando el método híbrido B3LYP conjunto de bases 6-31G(d) para H, C, N, y O y un conjunto de bases [8s5p3d]/(14s9p5d) para el átomo de Zn. Como puede verse en las energías de la Tabla 2.2, los resultados obtenidos utilizando los métodos DFT mostraron la misma tendencia que los cálculos a nivel RHF.

Tabla 2.2. Energías calculadas para los estados de transición.

Estructura	B3LYP/6-31G*/Zn/3-21G, hartree (kcal/mol)^a
<i>Anti-Si</i>	-4624.3587 (0.0)
<i>Anti-Re</i>	-4624.3537 (3.5)
<i>Syn-Re</i>	-4624.3527 (3.9)
<i>Syn-Si</i>	-4624.3515 (4.5)

^a Energía relativa.

Después del trabajo pionero de Yamakawa y Noyori, muchos grupos de investigación han empleado varios tipos de cálculos para los estados de transición empleando diferentes metodologías para entender o diseñar catalizadores quirales más selectivos.

Pericàs y colaboradores¹¹⁷ publicaron en 1997 un trabajo pionero sobre el diseño de nuevos catalizadores quirales basándose en las predicciones de enantioselectividad obtenidas mediante cálculos teóricos utilizando el método de cálculo AM1. En este estudio se estudió el origen de la enantioselectividad para un amino alcohol, (1*R*,2*R*)-1-(piperidino)-1-fenil-3-trioxipropan-2-ol, en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído. Sin embargo, la parametrización del Zn mediante procedimientos semiempíricos, tales como AM1, carece de una perfecta descripción para especies tetracoordinadas. Por ello para estimar las energías relativas de los cuatro posibles

¹¹⁷ Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8773-8776.

estados de transición, utilizaron una aproximación híbrida: las coordenadas de los seis átomos que definen el núcleo de dioxadizincabicyclo[2.2.0]hexano se mantuvieron fijas con los valores publicados por Noyori para un sistema similar, y las estructuras resultantes fueron optimizadas con esta restricción a nivel AM1. Los resultados predecían correctamente el sentido de la enantioselectividad (los ataques *anti-Si* y *syn-Si* son los más favorables), y la diferencia de energía entre los estados de transición para los ataques *Si* y *Re* está de acuerdo con el valor de la enantioselectividad observada para el (*S*)-1-fenilpropan-1-ol (e.e. 91% a temperatura ambiente).

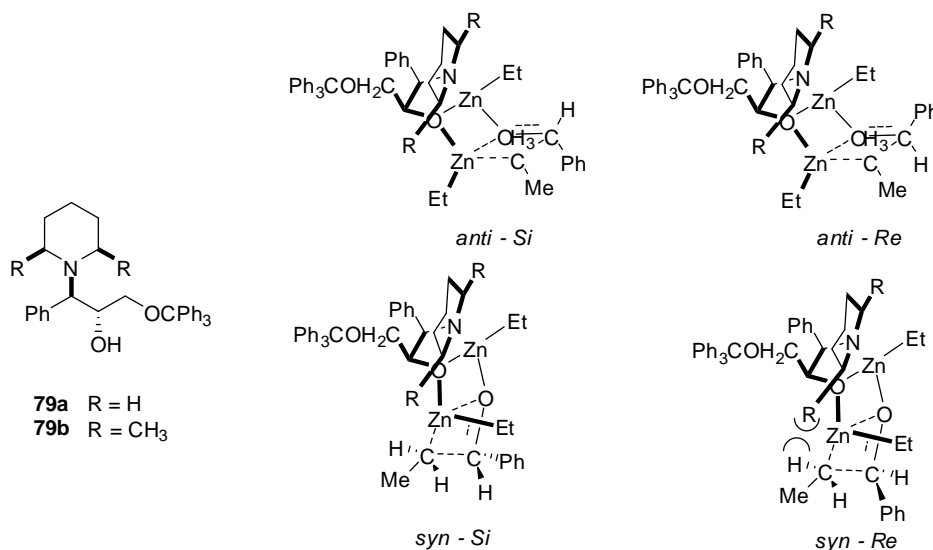


Figura 2.28. Estados de transición caracterizados por Pericàs.

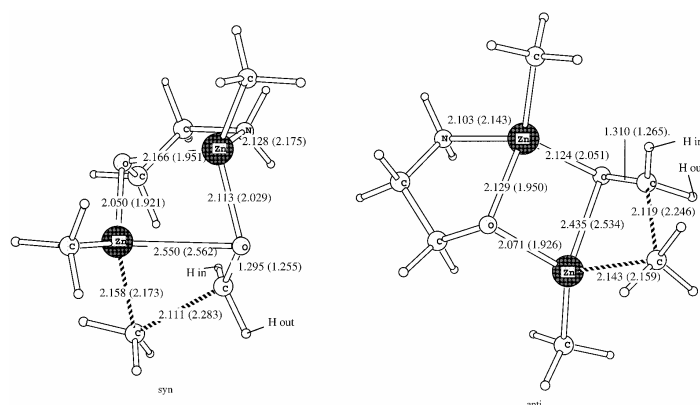
A partir de las geometrías obtenidas para estos estados de transición puede pensarse que las repulsiones estéricas entre los hidrógenos ecuatoriales α al nitrógeno en el anillo de piperidina y uno de los hidrógenos α del grupo etilo que se transfiere pueden ser las responsables de la desestabilización de los TS correspondientes a los ataques *syn-Si* y *syn-Re*. De modo que si se puede aumentar el efecto de esta repulsión, podrá aumentarse la enantioselectividad de la reacción. Basándose en estas conclusiones, sintetizaron un nuevo ligando con una piperidina disustituida, (1*R*,2*R*)-1-(*cis*-2,6-piperidino)-1-fenil-3-trioxipropan-2-ol, con el fin de desestabilizar las energías de los TSs *syn-Si* y el *syn-Re*. Las energías relativas de los nuevos estados de transición del ligando **79b** (R= CH₃) muestran que el ataque *anti-Si* era de nuevo el más favorable y, de acuerdo con las previsiones, tanto los estados de transición para los ataques *syn-Si* y *syn-Re* TS's están más desestabilizados que los correspondientes al ligando sin sustituir **79a** (R= H).

Tabla 2.3. Energías relativas para los estados de transición.

Estructura	R= Me	R = Bn
<i>Anti-Si</i>	0.0	0.0
<i>Anti-Re</i>	1.4	1.8
<i>Syn-Si</i>	3.1	3.7
<i>Syn-Re</i>	3.7	4.2

Cuando se utiliza el ligando **79b** (6% molar) a temperatura ambiente en la adición de Et_2Zn a benzaldehído, se obtiene el (*S*)-1-fenilpropan-1-ol con un 95% de e.e. (con el ligando **79a** se obtiene un e.e. del 91% bajo las mismas condiciones), en acuerdo con los resultados obtenidos en el estudio computacional.

Goldfuss y Houk estudiaron en 1998 el origen de la enantioselectividad en la adición de dialquilzinc a benzaldehído catalizada por β -amino alcoholes mediante estudios computaciones de los estados de transición a nivel PM3.¹¹⁸ En presencia de β -amino alcoholes, un equivalente de dietilzinc reacciona con el alcohol para liberar etano y formar un alcoxilato de zinc coordinado grupo amino. Este alcoxilato cataliza la reacción de adición de un segundo equivalente de dietilzinc a aldehídos formando los complejos supramoleculares indicados en la Figura 2.29. Estos autores compararon la geometría de las dos estructuras de los TS obtenidas a nivel PM3 con las obtenidas mediante cálculos *ab initio* a nivel HF/3-21G (cabe destacar que dado que el amino alcohol no es quiral, hay solamente dos estructuras para el TS en lugar de cuatro) y observaron una concordancia razonable en las estructuras de los TS, aunque había unas diferencias significativas en varias distancias de enlace, fundamentalmente en los enlaces Zn-O y en el enlace C-C que estaba formando. Los cálculos *ab initio* predecían que el TS *anti* es 2.9 kcal/mol más estable que el TS *syn*, mientras que los cálculos PM \cdot predecían una diferencia energética de 6.8 kcal/mol.


Figura 2.29. Estados de transición caracterizados por Goldfuss y Houk.

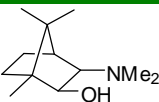
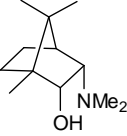
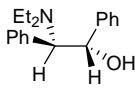
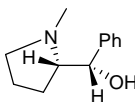
¹¹⁸ Goldfuss, B.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8998-9003.

La comparación de la metodología PM3 y los niveles de teoría publicados anteriormente resulta interesante desde una perspectiva metodológica. Sin embargo, para mostrar la validez del método, Goldfuss y Houk compararon los datos obtenidos a nivel PM3 con datos experimentales. En concreto, a partir de las diferencias energéticas entre los diferentes TS calcularon el exceso enantiomérico del producto asumiendo una distribución de Boltzmann a 273K.

Desde un punto de vista teórico, es bastante fácil hacer predicciones en los casos en los que sólo se observa la formación de un único enantiómero, sin embargo, cuando se dice que experimentalmente se observa un único enantiómero, significa que con el método de detección empelado, se observa un solo enantiómero, lo que significa que no se alcanza exceso superior a 20:1 del producto observado.¹¹⁹ A 298 K, esto implica que el TS de menor energía sea al menos 2 kcal/mol más estable que el resto de TSs. Un exceso enantiomérico de 0%, resulta de TS con la misma energía, un e.e. del 82% implica una diferencia de energía de 1.4 kcal/mol, y en un e.e. del 98%, la diferencia entre los TSs es de 2.8 kcal/mol.

Goldfuss y Houk analizaron las geometrías de varios TS de diferentes β -amino alcoholes y obtuvieron resultados teóricos a nivel PM3 en gran concordancia con los resultados experimentales como puede verse en la Tabla 2.4.

Tabla 2.4. Comparación de los excesos enantioméricos obtenidos a nivel PM3 y a nivel experimental para la adición de dietilzinc a benzaldehído.

β -Amino alcohol	Configuración	e.e. (%)	
		PM3	Experimental
	S	100	99
	R	99	95
	S	100	94
	R	82	72

¹¹⁹ Estos resultados deben tenerse en cuenta asumiendo que las diferencias de energía entre los estados de transición deben expresarse formalmente en valores de $\Delta\Delta G^\ddagger$.

Pericàs también estudió a nivel PM3 el origen de la enantioselectividad de β -amino alcoholes quirales con grupos alquilo de gran impedimento estérico en la adición de dietilzinc a diferentes aldehídos.¹²⁰ En este trabajo, se sintetizó una familia de (1*S*,2*R*)-1-alkuil-2-(dialquilamino)-3-(*R*-oxi)-1-propanoles con sustituyentes voluminosos (*t*-butil o 1-adamantil) en las cadenas a partir de los correspondientes epoxi alcoholes enantiopuros.

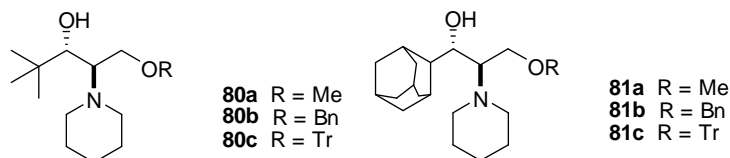


Figura 2.30. Ligandos de tipo amino alcohol sintetizados por Pericàs *et al.*

Tal y como se dedujo de estudios anteriores, para obtener una catálisis eficiente, es necesaria la presencia de un grupo protector voluminoso (R) en el hidroxilo primario.¹²¹ Como muestran los resultados de la Tabla 2.5, al llevar a cabo la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído en presencia de un 5% molar del ligando quiral, el ligando **80b** (O-bencilado) muestra un comportamiento atípico, ya que la enantioselectividad observada es inferior a la proporcionada por el ligando **80a**, que está O-metilado. El ligando que tiene un mejor comportamiento catalítico es el ligando **80c** (O-tritilado). Sin embargo, el efecto voluminoso del grupo es más claro en los ligandos que contienen el grupo 1-adamantilo (**81a-c**), ya que los tres parámetros estudiados (conversión, selectividad y enantioselectividad) aumentan con el tamaño del grupo protector.

Tabla 2.5. Actividad catalítica de los ligandos en la adición de dietilzinc a benzaldehído.

Ligando	Conversión (%)	Selectividad (%)	e.e. (%)
80a	71	99	94 (S)
80b	65	99	88 (S)
80c	99	99	95 (S)
81a	30	96	94 (S)
81b	39	97	94 (S)
81c	99	98	94 (S)

La enantioselectividad inducida por estos ligandos quirales en la adición de dietilzinc a benzaldehído se explica considerando las energías relativas de los cuatro

¹²⁰ Jimeno, C.; Pastó, M.; Riera, A.; Pericàs, M. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 3130-3138.

¹²¹ (a) Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4970-4982.

(b) Puigjaner, C.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7902-7911.

estados de transición diastereoméricos (*anti*-(*S*), *anti*-(*R*), *syn*-(*S*) y *syn*-(*R*)) representados en la Figura 2.31.

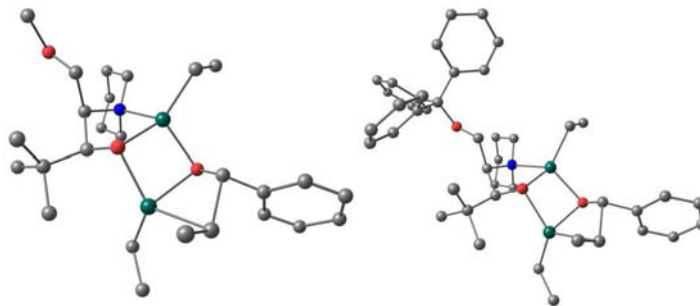


Figura 2.31. Estados de transición para la adición de dietilzinc a benzaldehído.

El sentido de la enantioselectividad inducida por estos tres β -amino alcoholes quirales está basado correctamente en la mayor estabilidad del TS de configuración *anti*-(*S*) y para cada ligando, la diferencia energética entre los TSs para los ataques *R* y *S* concuerda razonablemente con la enantioselectividad observada experimentalmente. En la Tabla 2.6 se muestran las energías relativas para los 4 estados de transición caracterizados para cada ligando.

Tabla 2.6. Energías relativas para los estados de transición.

Estructura	R= Me	R = Bn	R = Tr
<i>Anti</i> -(<i>S</i>)	0.0	0.0	0.0
<i>Anti</i> -(<i>R</i>)	8.1	7.5	13.5
<i>Syn</i> -(<i>S</i>)	12.9	-----	13.2
<i>Syn</i> -(<i>R</i>)	8.7	8.1	11.5

Quintero y Juaristi llevaron a cabo un estudio similar utilizando el método semiempírico PM3 para estudiar el efecto de una sal de litio sobre la enantioselectividad de la adición de dietilzinc a benzaldehído en presencia de β -amino alcoholes quirales derivados del óxido de ciclohexeno.¹²² En este trabajo se empleó el método semiempírico PM3 para optimizar las estructuras de los complejos organometálicos, y el método híbrido BP/DN** para determinar las correspondientes energías de los complejos formados con los ligandos quirales (*S*, *S*, *S*)-**82** y (*R*, *R*, *S*)-**82**.

¹²² Sosa-Rivadeneira, M.; Muñoz-Muñiz, O.; Anaya de Parrodi, C.; Quintero, L.; Juaristi, E. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 2369-2375.

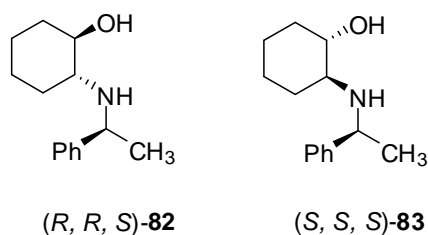


Figura 2.32. Ligandos de tipo amino alcohol sintetizados por Quintero y Juarista.

En el estudio se vio que en presencia del ligando quiral (S, S, S) -**82**, la alquilación de la cara *pro*-(*R*) del benzaldehído estaba favorecida 1.12 kcal/mol respecto a la alquilación de la cara *pro*-(*S*). Esta diferencia de energía corresponde a una relación 87:13 del producto de alquilación *R* y *S*; lo que equivale a un exceso enantiomérico de 74%. Experimentalmente, se obtiene el alcohol secundario de configuración *R* con una enantioselectividad del 57%. Sin embargo, al llevar a cabo la reacción en presencia de ligando quiral (R, R, S) -**1**, el ataque de la cara *pro*-(*S*) es 0.92 kcal/mol es más favorable, dando lugar a una relación entre el alcohol secundario *R* y *S* de 17:83 y una enantioselectividad calculada del 66%. Estos resultados están en acuerdo con los resultados obtenidos experimentalmente, ya que el ligando quiral (R, R, S) -**82** induce la formación de alcohol de configuración *S* con un e.e. del 50%.

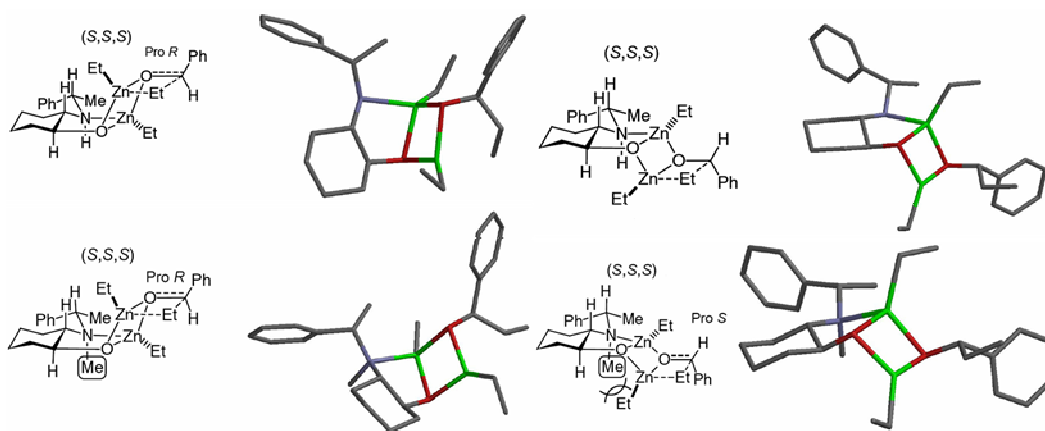


Figura 2.33. Estados de transición caracterizados por Juaristi.

El estudio del impedimento estérico en torno al átomo de nitrógeno en la estructura del β -amino alcohol demostró que dicho impedimento aumenta la enantioselectividad de la adición de dietilzinc a benzaldehído. Así, al metilar con yoduro de metilo los ligandos (S, S, S) -**82** y (R, R, S) -**82**, se obtienen los correspondientes ligandos *N*-metilados (S, S, S) -**83** y (R, R, S) -**83**. Los cálculos BP86/DN**//PM3 predicen que el ligando (S, S, S) -**83** induce preferentemente la adición del grupo etilo por la cara *pro*-(*R*) del benzaldehído, dando lugar a un exceso enantiomérico del 96%, lo que significa un aumento de la enantioselectividad respecto al ligando N-H (S, S, S) -**82**. Experimentalmente, se obtiene el alcohol secundario de

configuración *R* con un exceso enantiomérico del 81%. De modo similar, el ligando *N*-metilado (*R, R, S*)-**83** favorece la formación del alcohol de configuración *S* por 1.97 kcal/mol, es decir, con un exceso enantiomérico el 92%. De este modo, se probó la eficacia de los cálculos teóricos BP86/DN**//PM3 para reproducir los resultados experimentales de la adición de dietilzinc a benzaldehído mediante la activación con los β-amino alcoholes (*S, S, S*)-**83** y (*R, R, S*)-**82**.

A pesar de la relativamente reciente aparición de los métodos QM/MM en 1995, los métodos IMOMM y ONIOM han sido extremadamente productivos en la modelización y estudio de catalizadores homogéneos.¹²³ Pericàs y Maseras estudiaron la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído en presencia de (*R*)-2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol mediante un procedimiento IMOMM empleando una descripción RHF para la parte QM de los cálculos y un campo de fuerza mm3(92) para la parte MM.¹²⁴ Evidentemente, cuanto más grande sea la parte QM, se obtienen unos resultados de mayor calidad, pero esto hace que el coste computacional sea mucho más elevado. De hecho, la mejor situación sería trabajar con un único nivel de cálculo QM sobre el sistema estudiado, pero esto requeriría un total de 508 funciones de base. La partición QM/MM con la que se realiza el estudio, reduce la parte a 169 funciones de base.

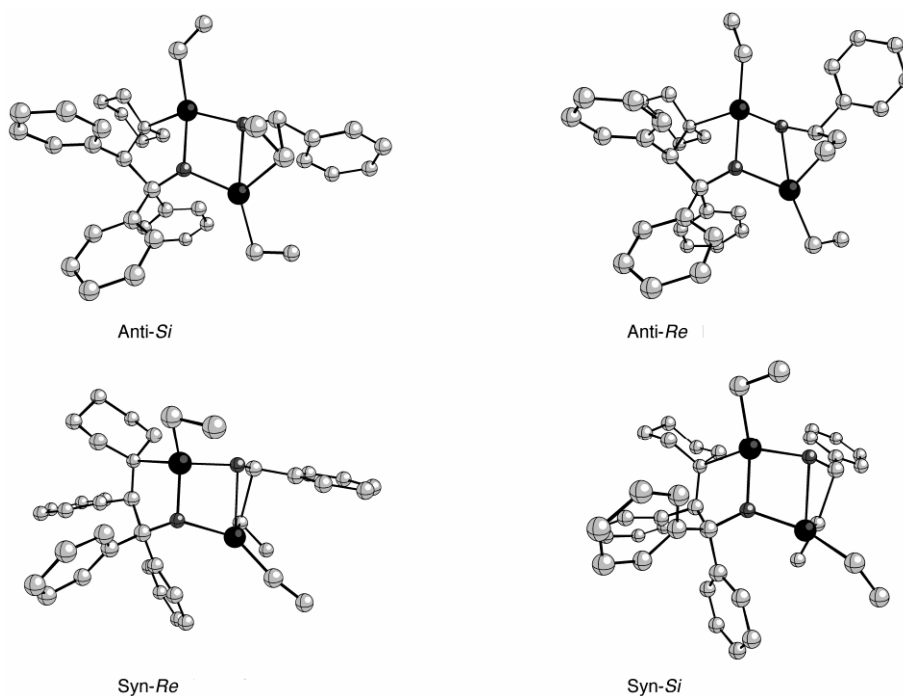


Figura 2.34. Estados de transición caracterizados por Pericàs y Lledós.

¹²³ Maseras, F. *Chem. Commun.* **2000**, 1821-1827.

¹²⁴ Vázquez, J.; Pericàs, M. A.; Maseras, F.; Lledós, A. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7303-7309.

Los cuatro estados de transición de la figura anterior corresponden a los cuatro estados de transición tradicionales propuestos por Yamakawa y Noyori, *anti-Si*, *anti-Re*, *syn-Si*, y *syn-Re*. Las energías relativas IMOMM de los cuatro estados de transición se muestran en la Tabla 2.7 Como puede verse, el estado de transición más estable corresponde a la disposición *anti-Si*.

Tabla 2.7. Energías relativas calculadas para los estados de transición.

Estructura	QM	MM	IMOMM
<i>Anti-Si</i>	0.00	0.00	0.00
<i>Anti-Re</i>	3.01	1.63	4.66
<i>Syn-Re</i>	7.29	-1.43	5.86
<i>Syn-Si</i>	5.87	-3.23	2.65

Goldfuss y colaboradores demostraron mediante cálculos ONIOM la importancia de las trimetilsilil sustituciones en los fenquil alcoholes en su aplicación como ligandos en las reacciones de adición de dietilzinc a benzaldehído.¹²⁵ El ligando **84** cataliza la adición de dietilzinc a benzaldehído con un rendimiento del 56% y una enantioselectividad del producto de adición de configuración *S* del 26%, mientras que ligando **85** trimetilsililado permite obtener el alcohol secundario en un 66% y con un 63% de exceso enantiomérico del enantiomero *R*.

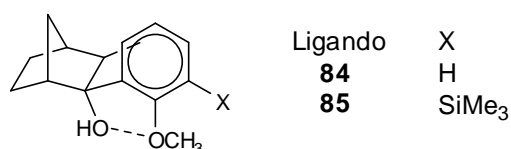


Figura 2.35. Ligandos estudiados por Goldfuss y colaboradores.

En el estudio computacional llevado a cabo por Goldfuss demostraron que el TS más estable para el ligando **84** es el de configuración *syn-S*, mientras que para el ligando trimetilsililado **85** el TS *anti-R* resulta ser el más estable. Este cambio de estabilidad en los TS se debe a que las sustituciones trimetilsilil provocan unas distorsiones en la estructura de los TSs que estabilizan el TS *anti-R* respecto al *syn-S*.

¹²⁵ Goldfuss, B.; Steigelmann, M.; Rominger, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 1785-1792.

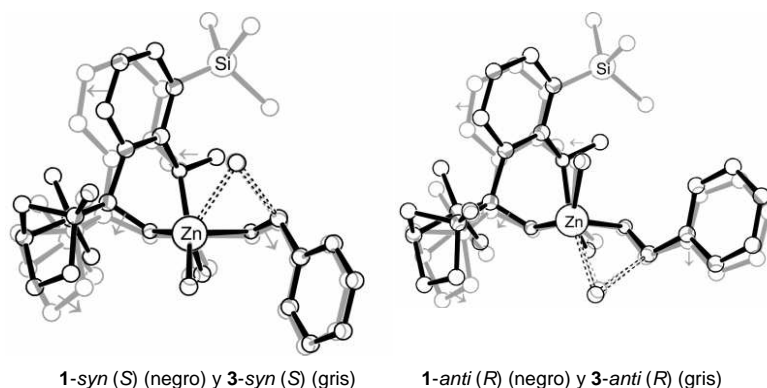


Figura 2.36. Superposición de estructuras para el ligando **84** (en negro) y para el ligando trimetilsililado **85** (en gris) de los TS de configuración *anti-R* y *syn-S*.

En la Figura 2.36 se muestran las geometrías obtenidas a partir de un análisis ONIOM (RHF/LanL2DZ:UFF) de los estados de transición. En ella se superponen las estructuras para el ligando **84** (en negro) y para el ligando trimetilsililado **85** (en gris) para los TS de configuración *anti-R* y *syn-S*. Las superposiciones de las estructuras *anti-R* y *syn-S* muestra una distorsión al llevar a cabo la trimetilsilil sustitución, desfavoreciendo la transferencia del grupo alquilo al alejar el benzaldehído del grupo alquilo que se transfiere en el estado de transición *syn-S*, mientras que en el TS para el ataque *anti-R*, hay una compresión estructural que aproxima el benzaldehído a la cara del anillo Zn₂O₂ que se encuentra en posición opuesta al grupo trimetilsilil, favoreciendo la transferencia del grupo alquilo.

Tabla 2.8. Energías relativas calculadas para los estados de transición.

Estructura	84	85
<i>Anti-S</i>	9.8	11.1
<i>Anti-R</i>	0.4	0.0
<i>Syn-R</i>	17.8	12.7
<i>Syn-S</i>	0.0	1.1

La introducción de los trimetilsilil grupos en la posición orto del grupo del alcohol modifica la enantioselectividad del producto de adición mayoritario, así como la reactividad en la adición de dietilzinc a benzaldehído, lo cual permite ejercer un stereocontrol dual sobre la reacción, al estabilizar el estado de transición de configuración *anti-R*.

2.5. EFECTOS NO LINEALES EN CATÁLISIS ASIMÉTRICA.

Como ya se ha mencionado anteriormente, la síntesis asimétrica constituye uno de los campos más ampliamente utilizados en los laboratorios de investigación y en la industria, siendo especialmente importante en la industria farmacéutica, en la que se precisa preparar pequeñas cantidades de candidatos a fármacos con una configuración bien definida para llevar a cabo los ensayos biológicos. En la síntesis o la catálisis asimétrica, se precisa de un auxiliar quiral, que puede obtenerse a partir de un producto natural o un compuesto obtenido mediante la resolución de una mezcla racémica. En muchos casos, es difícil obtener el auxiliar quiral de forma enantiopura. Por ejemplo, el α -pineno comercial, que se emplea como material de partida para preparar muchos reactivos de borano, tiene generalmente una pureza enantiomérica de 70–90%, y alcanzar purezas del 99% supone una operación muy costosa.¹²⁶

Durante los últimos años, se ha producido un aumento importante en el número de artículos publicados en relación con reacciones de catálisis asimétrica, donde la enantioselectividad del producto obtenido no guarda una relación de proporcionalidad con el exceso enantiomérico del ligando quiral utilizado.¹²⁷ Estos efectos no lineales pueden asumirse considerando ciertas propiedades físicas y químicas que presentan las mezclas de enantiómeros en disolución, tales como la formación de especies diastereoméricas o aglomerados de órdenes superiores. Wynberg y Feringa propusieron que este comportamiento no ideal podía tener implicaciones cuando la reacción se llevaba a cabo en presencia de una mezcla enantiomérica.¹²⁸ Este efecto no lineal fue descrito cuantitativamente por Kagan *et al.* en el año 1986 mediante estudios teóricos.¹²⁹

En el trabajo pionero de 1986 Kagan *et al.* estudiaron tres sistemas de catálisis asimétrica utilizando auxiliares quirales en forma no enantiopura. En este estudio se consideró la epoxidación de Sharpless del geraniol mediante cantidades catalíticas de (*R,R*)-(+)-tartrato de dietilo (DET). Los valores del e.e. del epóxido obtenido fueron superiores a los calculados para una correlación lineal basada en el e.e. del (*R,R*)-(+)-DET. Este tipo de desviación de la correlación lineal fue llamada efecto lineal positivo [(+)-NLE].¹³⁰ Este efecto fue interpretado mediante la presencia de complejos diméricos diastereoméricos similares a los propuestos por Finn y Sharpless,¹³¹ asumiendo que el dímero heteroquiral era más estable y menos activo que las especies homoquirales. De

¹²⁶ Brown, H. C.; Ramachandran, P. V. *J. Organomet. Chem.* **1995**, *500*, 1-19.

¹²⁷ Satyanarayana, T.; Abraham, S.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 456-494.

¹²⁸ Wynberg, H.; Feringa, B. *Tetrahedron* **1976**, *32*, 2831-2834.

¹²⁹ Puchot, C.; Samuel, O.; Dunach, E.; Zhao, S.; Agami, C.; Kagan, H.B. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 2353-2357.

¹³⁰ Mikami, K.; Terada, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5671-5680.

¹³¹ Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 11-126.

este modo, el dímero heteroquiral elimina parte del DET racémico del ciclo catalítico, produciendo un aumento de la concentración del (*R,R*)-(+)-DET enriquecido, que formará parte del ciclo catalítico, dando lugar a un (+)-NLE.

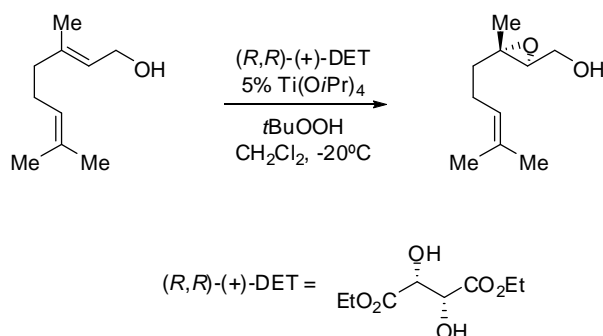


Figura 2.37. Epoxidación de Sharpless del geraniol catalizada por (*R,R*)-(+)-DET.

En el mismo artículo, también se estudió la oxidación de sulfuros a sulfóxidos mediante el reactivo de Sharpless en medio acuoso en presencia de (*R,R*)-(+)-DET.¹³² Sorprendentemente, los valores del exceso enantiomérico del producto obtenido fueron menores que los calculados asumiendo una correlación lineal con el e.e. del DET. Este fenómeno se llamó efecto lineal negativo [(-)-NLE].¹³⁰ Para este sistema se observó un (-)-NLE hasta un valor del e.e. del DET del 70%, obteniéndose una relación lineal a partir de este valor. Los autores postularon la existencia de un complejo formado por al menos dos ligandos de tartrato, como especie activa que participaba en el ciclo catalítico. La participación de dímeros heteroquirales más reactivos que sus homólogos homoquirales fue propuesta para explicar el (-)-NLE observado.

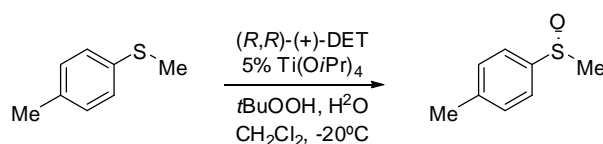


Figura 2.38. Superposición de estructuras para el ligando **1** (en negro) y para

La anulación asimétrica de Robinson de la tricetona de la Figura 2.39 utilizando la (*S*)-prolina en forma no enantiopura como catalizador quiral también fue investigada. En este caso, se observó un ligero (-)-NLE al representar el e.e. del producto obtenido frente al e.e. de la prolina. Para explicar este efecto se sugirió la participación de dos moléculas de prolina en el ciclo catalítico.

¹³² Pitchen, P.; Dunach, E.; Deshmukh, M. N.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188-8193.

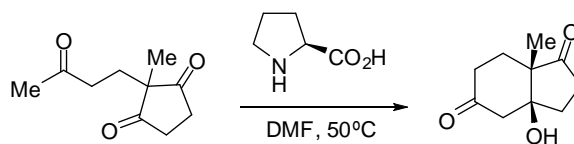


Figura 2.39. Anulación asimétrica de Robinson en presencia de (*S*)-prolina

Oguni y colaboradores, al estudiar el proceso de adición de dietilzinc a benzaldehído utilizando amino alcoholes de diferentes purezas enantioméricas, observaron que el exceso enantiomérico del ligando utilizado y el del producto obtenido presentaban una relación no lineal.¹³³ Este fenómeno fue descrito también por Noyori cuando estudiaba el mecanismo de la reacción de adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos en presencia de cantidades catalíticas de (-)-DAIB (**19**).¹³⁴

La hipótesis aceptada hasta entonces de que el exceso enantiomérico del producto ($e.e._{prod}$) de una síntesis asimétrica tenía una relación lineal con el exceso enantiomérico del auxiliar quiral ($e.e._{aux}$), comenzaba a ser cuestionada debido a la observación de ciertas desviaciones de este comportamiento lineal. La fórmula general para obtener una estimación del valor del exceso enantiomérico experimental ($e.e._{prod}$), decía que el máximo exceso enantiomérico del producto se obtenía con un auxiliar o catalizador quiral totalmente enantiopuro; y este valor venía dado por la Ecuación (1). Esta relación lineal viene dada por:

$$e.e._{prod} = e.e._o \cdot e.e._{aux} \quad (1)$$

donde para un valor de $e.e._o = 1$ se obtiene la Curva A en la Figura 2.40, que representa el comportamiento lineal. La ecuación 1 sólo tiene en cuenta que la mayor enantioselectividad obtenida ($e.e._o$) se alcanza con el auxiliar quiral. Este comportamiento lineal no se daba en sistemas donde estaban presentes otros fenómenos, tales como las interacciones entre las especies catalíticas.

¹³³ Oguni, N.; Matsuda, Y.; Kaneko, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1988**, *110*, 7877-7878.

¹³⁴ (a) Kitamura, M.; Okada, S.; Noyori, R.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1989**, *111*, 4028-4036. (b) Noyori, R.; Kitamura, M.; Suga, S.; Oka, H.; *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, *120*, 9800-9809.

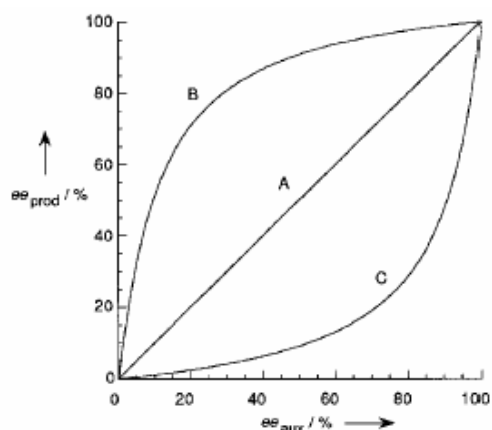


Figura 2.40. Curvas típicas para efectos no lineales positivos (B) y negativos (C).

Cuando dos catalizadores quirales se mezclan en diferentes cantidades, la predicción del exceso enantiomérico del producto vendrá dada por la ecuación 1, siempre que la mezcla no introduzca interacciones adicionales entre ellos. La presencia de los dos enantiómeros de un mismo catalizador generará especies diastereoméricas (heteroquirales) que no se encuentran presentes en los sistemas homquirales y que provocan una desviación de dicho comportamiento lineal.

Si consideramos un complejo metálico (M) con dos ligandos (L) representado por ML_2 , los dos complejos homquirales que podrá formar con los ligandos (L_R y L_S) serán del tipo ML_RL_R o ML_SL_S . Si el ligando no se encuentra en forma enantioméricamente pura, puede formarse un complejo heteroquiral (de tipo *meso*) ML_RL_S además de los dos complejos homquirales ML_RL_R y ML_SL_S . El complejo de tipo *meso* es un diastereómero de los dos complejos homquirales, y dará lugar a una mezcla racémica del producto y su actividad catalítica puede ser diferente a la presentada por los complejos homquirales. Este fenómeno introduce una perturbación que no puede predecirse mediante la ecuación empleada para los complejos homquirales y se obtiene una desviación del comportamiento lineal.

Un efecto no lineal positivo [(+)-NLE] caracteriza la situación representada por la curva B (Figura 2.40), en la que el exceso enantiomérico del producto es mayor que el exceso enantiomérico dado por el comportamiento lineal (curva A). Por el contrario, un efecto no lineal negativo [(-)-NLE] se corresponde con la curva C, donde el exceso enantiomérico del producto es menor del valor esperado.

Noyori justificó que cuando se obtiene una relación no lineal, entre el exceso enantiomérico del ligando (en este caso, un amino alcohol) y el del producto de adición, estos complejos diastereoméricos presentan propiedades claramente diferenciadas. El complejo heteroquiral es termodinámicamente muy estable, lo que hace que sea

prácticamente inactivo, mientras que el dímero homoquiral es mucho menos estable y entra fácilmente en el ciclo catalítico. La amplificación asimétrica (efecto no lineal positivo) puede explicarse mediante la participación de especies catalíticas diméricas catalíticamente inactivas, que se encuentran en equilibrio con el catalizador activo. Los complejos monoméricos de zinc se conoce que actúan como las especies activas en las adiciones de dietilzinc a benzaldehído, mientras que los dímeros no presentan ninguna reactividad. En una mezcla racémica (*R* y *S*), la dimerización homoquiral conduce a la formación de dímeros *S-S* y *R-R* y la agregación heteroquiral forma el complejo heteroquiral *R-S*. Si el complejo heteroquiral es más estable termodinámicamente que la forma homoquiral, éste actúa como especie de reserva; lo que se manifiesta en la obtención de un producto rico en un monómero (*R* o *S*) y da lugar a la amplificación asimétrica. Si por el contrario, el complejo homoquiral es más estable termodinámicamente que el dímero heteroquiral, se observa una depleción asimétrica (efecto no lineal negativo).¹³⁵

¹³⁵ Blackmond, D.G. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 402-411.

Capítulo 3

α -Amino amidas en catálisis asimétrica

3.1. INTRODUCCIÓN.

La síntesis asimétrica representa un campo de actuación ampliamente utilizado en los laboratorios de investigación y sobre todo, en la industria.¹ Esta metodología es especialmente importante en la industria farmacéutica, en la que se precisa preparar pequeñas cantidades de productos farmacológicos con una configuración definida.

En el campo de la Química Orgánica, uno de los principales retos para los investigadores del siglo XXI lo constituye el desarrollo de procesos químicos compatibles y respetuosos con el medio ambiente. En este sentido, la catálisis asimétrica representa una de las aproximaciones más atractivas dentro de lo que en la actualidad se conoce como Química Sostenible.² No es de extrañar que gran parte de los esfuerzos estén enfocados hacia la preparación de compuestos enantioméricamente puros mediante procesos catalíticos altamente selectivos. Tradicionalmente estos catalizadores deben de ser fáciles de preparar a partir de materiales de partidas económicamente accesibles, capaces de promover la reacción con rendimientos cuantitativos y elevada quimio y enantioselectividad, y que puedan ser preparados en ambas formas enantioméricas.³ Una alternativa a este último aspecto es el desarrollo de sistemas capaces de ejercer un esterocontrol dual, es decir, que a partir de un único enantiómero puedan llegar a obtenerse, variando las condiciones del proceso, uno u otro enantiómero del producto deseado.⁴

Los aminoácidos naturales representan uno de los componentes esenciales de lo que se denomina “*chiral pool*”, es decir, el conjunto de compuestos orgánicos quirales que pueden obtenerse con relativa facilidad a partir de fuentes naturales y que permiten acceder, utilizándolos como elementos estructurales clave o materiales de

¹ Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. J. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734-2793.

² Anastas, P. T.; Warner, J. C. *Green Chemistry. Theory and Practice*. Oxford University Press, Oxford, **1998**.

³ Blaser, H. U.; Schmidt, E. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*, Wiley, New York, **2004**.

⁴ Tanaka, T.; Hayashi, M. *Synthesis* **2008**, *21*, 3361-3376.

partida en la preparación de otros productos ópticamente activos.⁵ Si nos centramos en el campo de mayor interés para nosotros, el empleo de catalizadores quirales en síntesis enantioselectiva, se puede observar que algunos derivados de los aminoácidos, como los β -amino alcoholes, se han empleado de modo frecuente como auxiliares quirales o como ligandos en la preparación de catalizadores enantioselectivos. Esto nos llevó a estudiar otros derivados de los aminoácidos, las α -amino amidas, que también pueden actuar como catalizadores quirales eficientes en reacciones de síntesis asimétrica. Las α -amino amidas disponen de algunos rasgos estructurales comunes con los amino alcoholes, tales como la presencia de un grupo amino dado unido al carbono estereogénico y en β con respecto a un heteroátomo que posee un hidrógeno ácido. En medio básico, la desprotonación de este hidrógeno dará lugar a la formación de un anión fuertemente coordinante capaz de formar complejos quelatos estables. En este sentido se seleccionaron como estructuras clave para nuestro trabajo las α -amino amidas derivadas de algunos aminoácidos naturales. Este tipo de estructuras pueden prepararse con relativa facilidad a partir de aminoácidos naturales o sintéticos y se trata por tanto, de productos que son relativamente económicos y accesibles y que pueden prepararse en ambas formas enantioméricas.

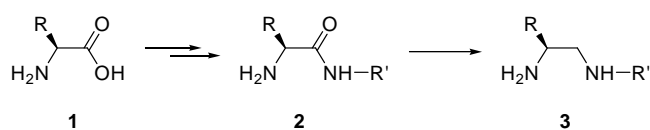


Figura 3.1. Preparación de α -amino amidas y diaminas.

La presencia de dos átomos de nitrógeno con diferente acidez y capacidad de coordinación, tales como los grupos amina y amida, es una propiedad muy importante en la formación de los complejos metálicos y en la reacción de adición. Las propiedades catalíticas de los complejos metálicos derivados de algunas amidas o derivados de sulfonamidas con simetría C_2 , tales como las 1,2-diaminas **5** y **6**, han sido ampliamente estudiadas.⁶

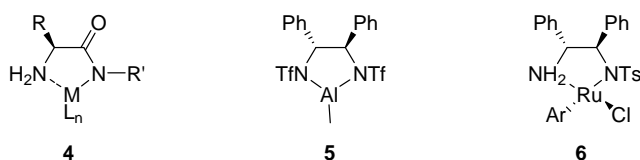


Figura 3.2. Complejos metálicos.

⁵ Seyden-Penne, *J. Chiral Auxiliaries and Ligands in Asymmetric Synthesis*, Wiley, New York, **1995**.

⁶ Pavlov, V. A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1147-1179.

Como se ha dicho anteriormente, las α -amino amidas poseen una estructura que permite modular las características de un catalizador bien por efectos estéricos o bien por efectos electrónicos, mediante la presencia de diferentes grupos (R, R' y R''). Así, podemos modificar la estructura de la α -amino amida en función del grupo R que viene dado por el aminoácido utilizado en la síntesis de la α -amino amida, el grupo R' que puede variarse en función de la amina empleada en la síntesis y finalmente el grupo R'' que se puede introducir alquilando la amina de la estructura de la α -amino amida.

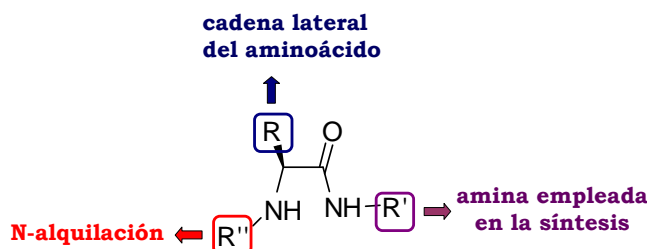


Figura 3.3. Estructura de una α -amino amida.

Recientemente se ha demostrado que los complejos de Cu (II) de α -amino amidas tienen aplicaciones potenciales como sensores químicos fluorescentes capaces de detectar ácido cítrico a concentraciones más bajas y de modo más rápido y barato que los sensores ópticos actuales.⁷ Estos complejos funcionan como indicadores luminosos, de manera que emiten luz fluorescente de mayor o menor intensidad según la cantidad de ácido cítrico presente en la muestra. Una de las principales ventajas de los nuevos sensores diseñados es su elevada sensibilidad, ya que pueden detectar mediante fluorescencia una molécula de ácido cítrico entre millones de moléculas de agua. Los sistemas actuales para el análisis óptico del ácido cítrico, principalmente el método enzimático de la citrato liasa, son entre 100 y 1000 veces menos sensibles.

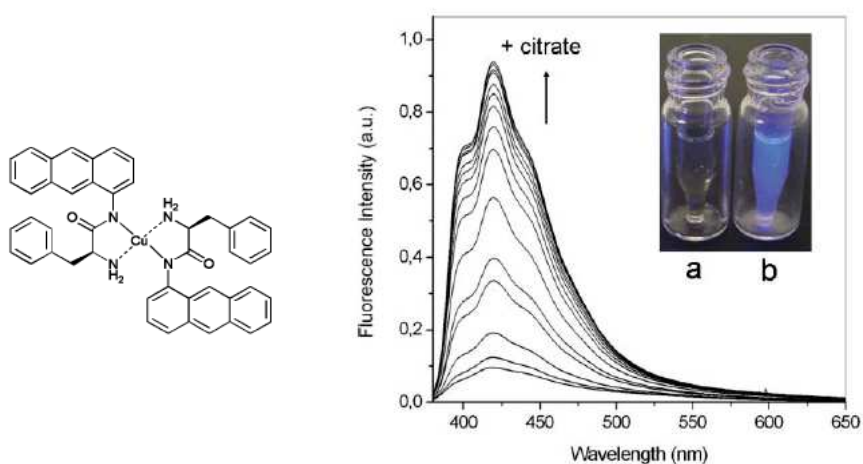


Figura 3.4. Sensor de ácido cítrico derivado de un complejo de Cu (II) de una α -amino amida.

⁷ Burguete, M. I.; Galindo, F.; Luis, S. V.; Vígara, L. *Dalton Trans.* **2007**, 4027-4033.

Las α -amino amidas se han utilizado recientemente en el campo de la catálisis asimétrica como ligandos en la reacción de transferencia de hidrógeno a acetofenona catalizada por Ru (II) en presencia de isopropanol y KOH con excelentes enantioselectividades y elevados valores TOF, llegando a alcanzar valores de 1680h^{-1} .⁸

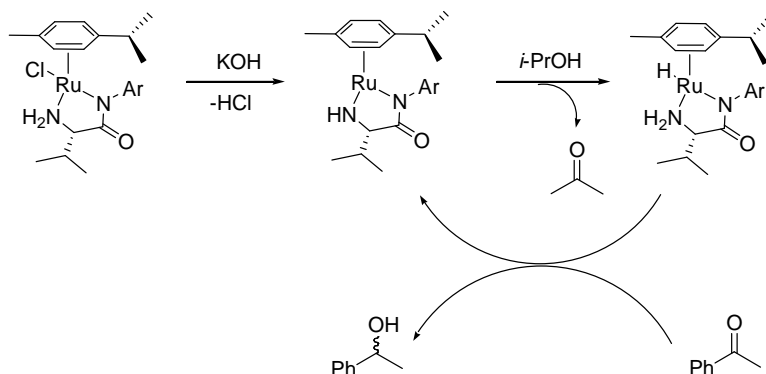


Figura 3.5. Reacción de transferencia de hidrógeno a acetofenona a partir de *i*-PrOH.

⁸ (a) Pelagatti, P.; Carcelli, M.; Calbiani, F.; Cassi, C.; Elviri, L.; Pelizzi, C.; Rizzotti, U.; Rogolino, D. *Organometallics* **2005**, *24*, 5836-5844. (b) Zaitsev, A. B.; Adolfsson, H. *Org. Lett.* **2006**, *22*, 5129-5132. (c) Wettergren, J.; Zaitsev, A. B.; Adolfsson, H. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2556-2562.

3.2. OBJETIVOS.

Como se describe en el apartado anterior, la búsqueda de nuevos ligandos quirales para reacciones de catálisis asimétrica es uno de los aspectos más importantes de la catálisis homogénea. La síntesis de ligandos quirales a partir de sustratos naturales como los aminoácidos constituye una metodología con reconocidas ventajas.

Nuestro grupo de investigación posee experiencia en la síntesis de ligandos quirales sintetizados a partir de aminoácidos comerciales, que poseen puntos de interacción adecuados para interaccionar con metales de transición, dando lugar a catalizadores activos y enantioselectivos con aplicación en diferentes reacciones dentro del campo de la catálisis asimétrica.⁹ Basándonos en el interés de este tipo de compuestos, y continuando con dicho tema de investigación, en esta Tesis Doctoral, se plantean los siguientes objetivos:

- Sintetizar nuevos ligandos derivados de aminoácidos con estructura de α -amino amida, y caracterizarlos mediante espectroscopia de FT-IR, espectrometría ESI-MS, resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , análisis elemental y espectroscopia de absorción UV-Vis.
- Sintetizar y caracterizar complejos metálicos derivados de α -amino amidas capaces de actuar como catalizadores quirales en reacciones enantioselectivas de formación de enlaces C-C.
- Estudiar el comportamiento catalítico de los compuestos sintetizados en reacciones de adición de dialquilzinc a aldehídos.
- Estudiar los factores que gobiernan la actividad y selectividad para optimizar las condiciones de reacción de adición de dialquilzinc a aldehídos

⁹ (a) Altava, B.; Burguete, M. I.; Collado, M.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V.; Salvador, R. V.; Vicent, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1673-1675. (b) Burguete, M. I.; Fraile, J. M.; García, J. I.; García-Verdugo, E.; Herrerias, C. I.; Luis, S. V.; Mayoral, J. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8893-8901. (c) Burguete, M. I.; García-Verdugo, E.; Vicent, M. J.; Luis, S. V.; Pennemann, H.; von Keyserling, N. G.; Martens J. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3947-3950. (d) Burguete, M. I.; Collado, M.; García-Verdugo, E.; Vicent, M. J.; Luis, S. V.; von Keyserling, N. G.; Martens, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1797-1804. (e) Burguete, M. I.; Cornejo, A.; Garcia-Verdugo, E.; Gil, M. J.; Luis, S. V.; Mayoral, J. A.; Martínez-Merino, V.; Sokolova, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4344-4350. (f) Burguete, M. I.; Cornejo, A.; García-Verdugo, E.; García, J.; Gil, M. J.; Luis, S. V.; Martínez-Merino, V.; Mayoral, J. A.; Sokolova, M. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1091-1096.

(temperatura, disolvente, porcentaje de catalizador, etc.), con el objetivo de optimizar la enantioselectividad del producto de adición.

- Realizar un estudio de la influencia de los parámetros estructurales de las α -amino amidas con el objetivo de modular sus propiedades catalíticas y optimizar su actividad catalítica.
- Extender el estudio catalítico de los compuestos sintetizados a otras reacciones de formación de enlaces C-C.

3.3 RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

3.3.1. Síntesis de α -amino amidas.

Un objetivo central de nuestro trabajo ha consistido en el diseño ligandos quirales capaces de ser empleados en la formación de complejos con metales de transición. La metodología sintética empleada para la obtención de α -amino amidas quirales consta de tres pasos principales que se detallan a continuación (Figura 3.6).

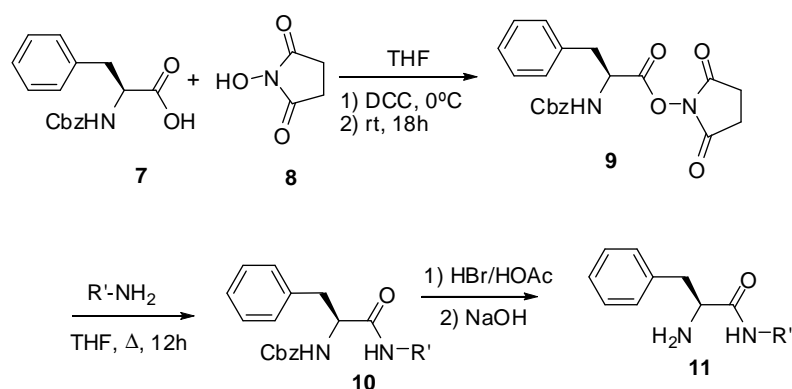


Figura 3.6. Síntesis de α -amino amidas.

Teniendo en cuenta la experiencia de nuestro grupo con los sistemas relacionados descritos anteriormente,¹⁰ el aminoácido N-Cbz protegido se hizo reaccionar con N-hidroxisuccinimida en presencia de dicitohexilcarbodiimida (DCC) para dar el éster activado del aminoácido correspondiente. Se seleccionó como aminoácido activado el correspondiente éster de N-hidroxisuccinimida debido a su gran facilidad de cristalización y a la elevada reactividad observada de estos compuestos, sin que las condiciones de reacción provoquen reacciones secundarias de epimerización en los centros estereogénicos presentes. La posterior reacción del éster activado de la fenilalanina con diferentes aminas, tanto alifáticas como aromáticas, condujo a la obtención de α -amino amidas N-Cbz protegidas con un rendimiento elevado. En un intento de obtener mayores rendimientos y optimizar el proceso se calentó a reflujo la reacción, siguiendo el transcurso de la misma por cromatografía de capa fina. Esto condujo a unos tiempos de reacción menores y a unos rendimientos más elevados, casi cuantitativos en muchos casos. Cabe destacar que los tiempos de reacción para las aminas alifáticas son menores que los correspondientes a las aminas aromáticas. Así, por ejemplo, se observó que para las aminas alifáticas la reacción se completó en unas pocas horas. Sin embargo, para las aminas aromáticas se necesitaron tiempos

¹⁰ (a) Becerril, J.; Bolte, M.; Burguete, M. I.; Galindo, F.; Garcia-España, E.; Luis, S. V.; Miravet, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6677-6686. (b) Alfonso, I.; Bolte, M.; Bru, M.; Burguete, M. I.; Luis, S. V.; Rubio, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6137-6144. (c) Alfonso, I.; Bolte, M.; Bru, M.; Burguete, M. I.; Luis S. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, 8879-8891.

de reacción más largos, aproximadamente 12 horas. Esta diferencia en los tiempos de reacción puede atribuirse a que las aminas alifáticas son más nucleófilas que las aromáticas y por tanto se muestran más reactivas frente a los ésteres activados de N-hidroxisuccinimida.


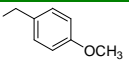

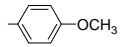

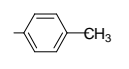

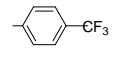
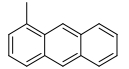
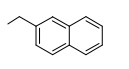


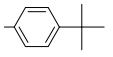


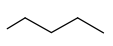
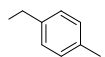
La desprotección del grupo benciloxycarbonilo se llevó a cabo utilizando una disolución de HBr en ácido acético al 33% según el procedimiento habitual, aislando el compuesto en forma de su bromhidrato.¹¹ El carbamato de bencilo de la α -amino amida reacciona con el ácido bromhídrico en ácido acético para dar el correspondiente bromhidrato de la α -amino amida, dióxido de carbono y bromuro de bencilo, siendo el rendimiento de la reacción casi cuantitativo. El bromohidrato formado cristaliza en éter seco. Para obtener la α -amino amida libre correspondiente se hizo un tratamiento básico de una disolución acuosa de dicho bromohidrato, y posteriormente se extrajo el producto deseado con cloroformo o diclorometano. Tras el secado de esta fase orgánica, la α -amino amida se obtuvo finalmente por evaporación del disolvente. La metodología seguida para la obtención de α -amino amidas es sencilla y no presentó ninguna complicación de tipo sintético (Figura 3.6).

La reacción de desprotección puede seguirse fácilmente mediante la técnica de RMN, observando la desaparición de la señal correspondiente al grupo protector Cbz aproximadamente hacia 67 ppm en el RMN de ¹³C y hacia 5.1 ppm en el caso del RMN de ¹H. La espectroscopia de FT-IR de estos compuestos, proporciona una información cualitativa y complementaria sobre la desprotección de las α -amino amidas. De este modo, en las α -amino amidas desprotegidas se aprecia la desaparición de la banda intensa del C=O del carbamato hacia 1680 cm⁻¹ y la aparición de una banda ancha y compleja correspondiente a la amina a 3210 cm⁻¹.

Los rendimientos globales en la obtención de cada una de las α -amino amidas quirales **11a-q** a partir de la fenilalanina oscilan entre el 80-89% (Tabla 3.1). De este modo, mediante esta metodología sintética, hemos podido obtener una familia de α -amino amidas enantioméricamente puras de configuración (S).

¹¹ (a) Ben-Ishai, D.; Berger, A. *J. Org. Chem.* **1952**, *17*, 1564-1570. (b) Bodanszky, M.; Vigneaud, V. *J. Am. Chem. Soc.* **1959**, *81*, 5688-5691.

Tabla 3.1. Rendimientos globales en las síntesis de α -amino amidas.

R'	Ligando	Rendimiento (%)	R'	Ligando	Rendimiento (%)
	11a	80		11j	87
	11b	86		11k	85
	11c	85		11l	81
	11d	87		11m	82
	11e	80		11n	84
	11f	85		11o	80
	11g	87		11p	81
	11h	82		11q	80
	11i	89			

Los desplazamientos químicos observados en CDCl_3 para las señales de los protones de la amida en las α -amino amidas se corresponden con los valores esperados para sistemas con enlaces de hidrógeno fuertes como puede verse en la Tabla 3.2 (valores δ experimentales). La variación del desplazamiento químico de las señales en función de la concentración de la muestra permite comprender los procesos de asociación de distintos sistemas. La espectroscopia de RMN de ^1H es una de las técnicas más habituales para estudiar estos procesos principalmente por dos motivos. En primer lugar, proporciona información de un modo sencillo y preciso, y en segundo lugar, los datos de desplazamiento químico permiten obtener información estructural de los distintos agregados.¹² Estos valores de desplazamiento químico son prácticamente insensibles a los cambios de concentración, indicando que el enlace de hidrógeno tiene lugar intramolecularmente. Cabe destacar que los protones de amidas aromáticas aparecen a valores más altos de ppm que para los ligandos derivados de aminas bencílicas y alifáticas.

¹² Martin, R. B. *Chem. Rev.* **1996**, 96, 3043-3064.

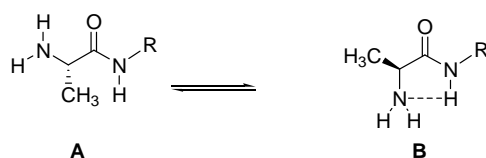


Figura 3.7. Enlaces de hidrógeno posibles en α -amino amidas.

El estudio se llevó a cabo con las α -amino amidas **11b**, **11h** y **11o**. Para ello se preparó un stock de la α -amino amida en cloroformo deuterado. El cloroformo se había neutralizado previamente con carbonato potásico y se guardó sobre tamiz molecular. A partir de esta disolución stock se prepararon tubos de RMN con concentraciones decrecientes y se observó la variación del desplazamiento químico de las señales correspondientes al H del NH de amida. En la Figura 3.8 se representa esta variación frente a la concentración en escala logarítmica.

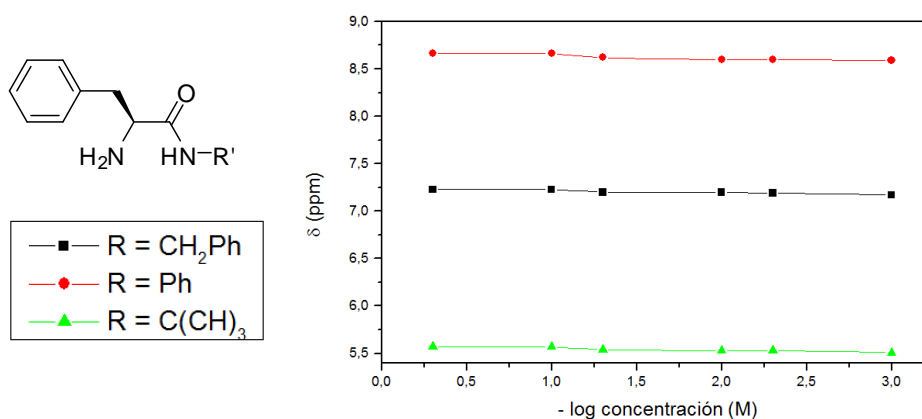


Figura 3.8. Variación del desplazamiento químico de las señales de amida para la α -amino amidas **11b** (rojo), **11h** (negro) y **11o** (verde).

La ausencia de un desapantallamiento del H del NH de amida al variar la concentración estaría de acuerdo con la participación de este protón en un enlace de hidrógeno intramolecular similar al observado en macrociclos peptidomiméticos de ciclofanos.¹³

En las α -amino amidas, el enlace de hidrógeno intramolecular tiene lugar entre el par solitario del átomo de nitrógeno del grupo amina y el átomo de hidrógeno del grupo amida (Figura 3.7). En este caso, el desplazamiento químico de los protones correspondientes al grupo amida aparecen a valores más alto que en moléculas sin enlaces de hidrógeno intramoleculares.

¹³ Alfonso, I.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2242-2250.

Para un estudio más detallado, se llevaron a cabo una serie de cálculos DFT para obtener los espectros simulados de RMN de ^1H de α -amino amidas sin enlaces de hidrógeno intramoleculares (A) y con enlaces de hidrógeno intramoleculares (B).¹⁴ Las estructuras optimizadas fueron obtenidas mediante cálculos teóricos a nivel DFT¹⁵ utilizando un conjunto de bases 6-31G**.¹⁶ Los cálculos se llevaron a cabo con el funcional B3LYP, en el que se aplicaron los funcionales de correlación de Lee-Yang-Parr.¹⁷ Los cálculos DFT se han realizado usando el programa Gaussian 03.¹⁸

Tabla 3.2. Desplazamientos químicos calculados para protones de amida.

R	Calculado DFT (B3LYP)		Experimental
	A δ (ppm)	B δ (ppm)	δ (ppm)
-C(CH ₃) ₃	4.44	7.16	7.23
-C ₆ H ₅	5.92	8.56	8.66
-CH ₂ -C ₆ H ₅	4.63	7.73	7.57

Los cálculos DFT llevados a cabo con tres α -amino amidas de características diferentes, muestran una variación superior a 2.50 ppm cuando existen estos enlaces de hidrógeno intramoleculares. Sin embargo, los desplazamientos químicos observados para los protones de las aminas aparecen siempre a campos más altos y no muestran la variación observada en los protones de amida, y aparecen en un rango menos amplio, comprendido entre 1.55 y 1.70 ppm. Así, como puede verse en la Figura 3.9, correspondiente a la α -amino amida **11h**, dichos protones aparecen a 1.61 ppm, mientras que los correspondientes a la amida aparecen a campos más bajos, 7.59 ppm debido a su participación en enlaces de hidrógeno. Cabe destacar, que la hibridación del nitrógeno (sp^2) puede afectar más que los posibles puentes de hidrógeno NH de amida o amina.

¹⁴ Ebead, Y.; Wróblewska, A.; Krzyminiński, K.; Rak, J.; Blazejowski, J. *J. Phys. Org. Chem.* **2005**, *18*, 870–879.

¹⁵ Labanowski, J. K.; Andzelm, J.W. *Density Functional Methods in Chemistry*. Springer Verlag, New York, **1991**.

¹⁶ Hehre, W. J.; Radom, L.; Schleyer, P. V. R.; Pople, J. A. *Ab initio Molecular Orbital Theory*. Wiley, New York, **1986**.

¹⁷ Lee, C.; Yang, W.; Parr, R.G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785–789.

¹⁸ Gaussian 03, Revision D.01, Frisch, M. J. *et al.* Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.

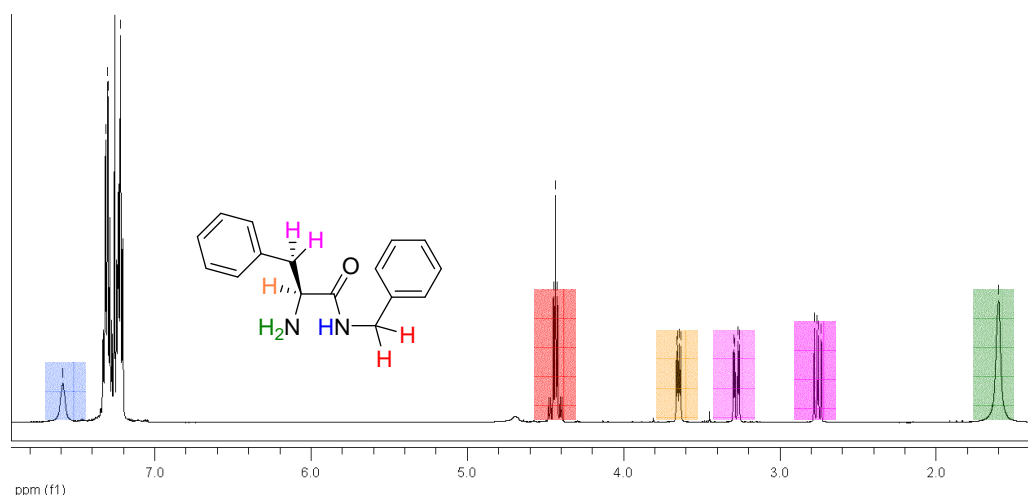


Figura 3.9. Espectro de RMN de ^1H de la α -amino amida **11h**.

3.3.2. Estudio del efecto de la amina empleada en la síntesis de α -amino amidas.

Con esta familia de α -amino amidas disponíamos de una cierta variedad estructural en los ligandos para estudiar su capacidad coordinante con distintas sales de metales de transición. Así, una vez obtenidas y caracterizadas las α -amino amidas, procedimos a evaluar su capacidad coordinante frente a diferentes sales metálicas y así, preparar toda una batería de catalizadores y enantioméricamente puros de estequiometría 1:1 (metal:ligando) y estudiar su actividad catalítica. Como en la mayoría de los casos de la literatura, se tomó la adición de dietilzinc a benzaldehído como reacción modelo.¹⁹ El estudio preliminar se llevó a cabo con la α -amino amida **11h**, que posee dos centros estereogénicos.

Inicialmente, la reacción se llevó a cabo en presencia de 0.1 equivalentes de ligando y 2.2 equivalentes de Et_2Zn (1.1 M en tolueno) en tolueno a 0 °C (Tabla 3.3). Desafortunadamente, se comprobó que la reacción no presentaba actividad catalítica alguna. Por ello, seguidamente, se formó inicialmente el correspondiente complejo de Zn (II) por tratamiento con $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ y se ensayó su actividad catalítica. Bajo estas nuevas condiciones (1.2 equivalentes de Et_2Zn , tolueno, 0 °C) la reacción tuvo lugar con buen rendimiento pero con una baja selectividad y sin ninguna enantioselectividad. Aun así, se estudió el efecto de otras sales metálicas en la reacción con el fin de mejorar los resultados obtenidos.

¹⁹ (a) Noyori, R.; Kitamura, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 49-69. (b) Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833-856. (c) Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757-824. (d) Dimitrov, V. Kostova, K.; *Lett. Org. Chem.* **2006**, *3*, 176-182. (e) Hatano, M.; Miyamoto, T.; Ishihara, K. *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 127-157.

Así, se estudiaron tanto las sales de Cu (II) como de Ni (II) quirales derivadas del ligando **11a**. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.3. Cuando el ligando se hizo reaccionar con Cu(OAc)₂ en una relación molar de 1:1, se observó actividad catalítica pero sin ningún control enantioselectivo. Los resultados obtenidos contrastan con los encontrados para estas mismas sales metálicas utilizando ligandos de tipo mandelamida.²⁰ Finalmente, para el complejo con Ni (II) se pudo obtener una excelente conversión y selectividad y una moderada enantioselectividad.

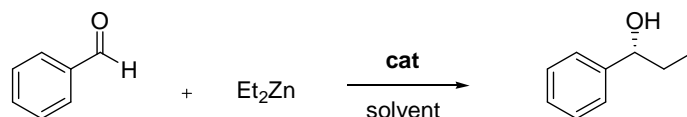


Figura 3.10. Reacción de adición de Et₂Zn a benzaldehído.

Tabla 3.3. Adición de Et₂Zn a benzaldehído con diferentes complejos metálicos de la α -amino amida **11a**.

Sal metálica	% mol cat	Conversión (%) ^a	Selectividad (%) ^a	e.e. (%) ^b
----	10	----	----	----
Zn(OAc) ₂	10	99	67	0
Cu(OAc) ₂	10	99	70	0
Ni(OAc) ₂	10	99	85	67 (S)

^a Determinada por RMN. ^b Determinado por HPLC (Chiracel OD).

Los resultados obtenidos muestran que este tipo de ligando cataliza la transformación del benzaldehído en una mezcla de los alcoholes (*R*) y (*S*)-1-fenil-1-propanol y junto a ellos aparecía el alcohol bencílico como subproducto. La formación del alcohol bencílico se puede explicar mediante los procesos que se muestran en la Figura 3.11, lo que produce una disminución de la selectividad en la conversión del benzaldehído a 1-fenil-1-propanol.

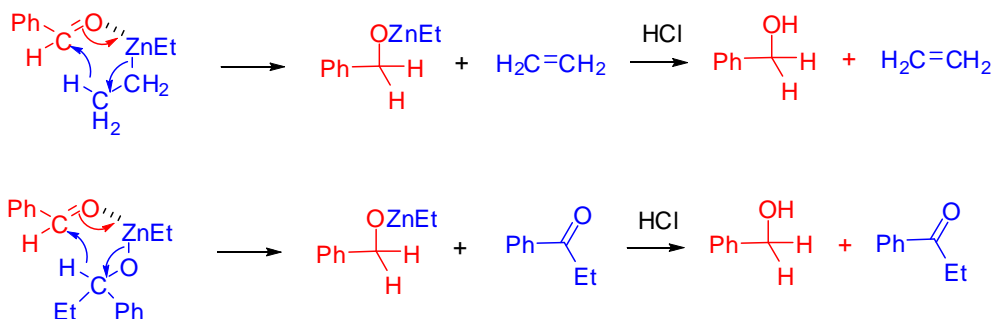


Figura 3.11. Formación del alcohol bencílico.

²⁰ Blay, G.; Fernández, I.; Hernández-Olmos, V.; Marco-Aleixandre, A.; Pedro, J. R. *Tetrahedron Asymmetry* **2005**, *16*, 1953-1958.

El grado de selectividad en esta transformación para la formación de 1-fenil-1-propanol se expresa como:

$$\text{Selectividad (\%)} = \frac{([R]+[S])}{([R]+[S]+[\text{PhCH}_2\text{OH}])} \times 100$$

La determinación de la conversión de la reacción de adición de Et_2Zn a benzaldehído se realiza mediante espectroscopia de RMN de ^1H , comparando la integración de las señales correspondientes al benzaldehído, 1-fenil-1-propanol y alcohol bencílico. La señal que aparece alrededor de 10 ppm corresponde al hidrógeno unido al grupo carbonilo del benzaldehído, y aparece como un singulete. A campos más altos aparece la señal correspondiente al producto formado en la reacción de adición, el 1-fenil-1-propanol, para el cual se observa un triplete aproximadamente a 4.60 ppm correspondiente al hidrógeno enlazado al carbono asimétrico. También se observa una señal hacia 4.70 ppm debida al subproducto de la reacción, el alcohol bencílico. Este compuesto da un singulete atribuible a los dos hidrógenos alifáticos (Figura 3.12)

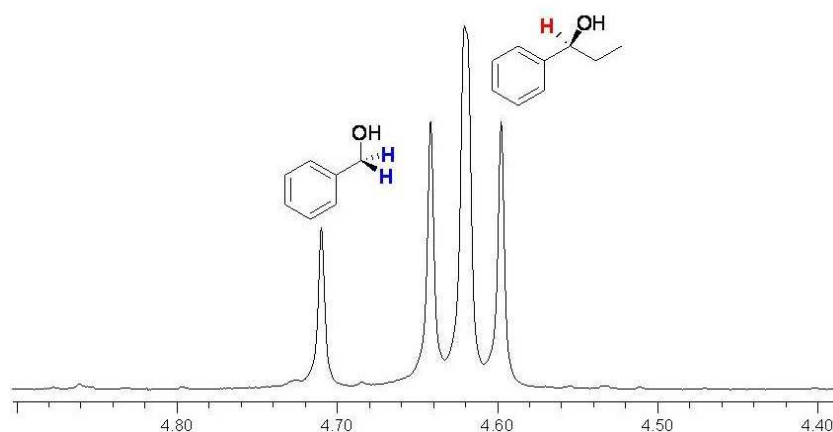


Figura 3.12. Determinación de la selectividad de la adición de Et_2Zn a benzaldehído mediante RMN de ^1H .

La determinación del exceso enantiomérico se hizo mediante HPLC con una columna quirral (Chiracel OD) y una mezcla de hexano:isopropanol 97:3 como eluyente, siendo los tiempos de retención de 10.40 minutos para el (*R*)-1-fenil-1-propanol y de 12.64 minutos para el (*S*)-1-fenil-1-propanol. En la Figura 3.13 se muestra el cromatograma obtenido tras la separación por HPLC de los enantiómeros del 1-fenil-1-propanol mediante una columna quirral (Chiracel OD).

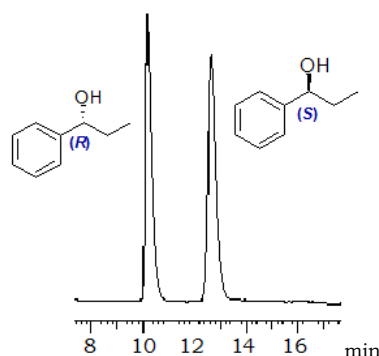


Figura 3.13. Cromatograma de HPLC de los enantiómeros del 1-fenil-1-propanol

A partir de estos resultados preliminares se estudió la aplicación de los complejos de níquel (II) de las distintas α -amino amidas como catalizadores enantioselectivos para el proceso considerado, dada su actividad catalítica y su enantioselectividad. Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, al suspender 1 equivalente de acetato de níquel (II) y 1 equivalente de la α -amino amida en medio básico (KOH en metanol) y dejar la mezcla en agitación, a temperatura ambiente y bajo atmósfera de nitrógeno durante unos minutos, la suspensión desapareció y se formó una disolución de color amarillo-anaranjado. Tras mantener la agitación durante 2 horas a temperatura ambiente la complejación fue total. Al evaporar el metanol a presión reducida obtuvimos sólidos de color anaranjado con rendimiento cuantitativo. Los sólidos obtenidos resultaron estables al aire y se pudieron almacenar sin que se deterioren durante meses.

En primer lugar se estudió la actividad catalítica de los complejos de Ni (II) de α -amino amidas derivadas de aminas bencílicas. Los resultados obtenidos tras 18 horas de reacción se muestran en la Tabla 3.4.

Tabla 3.4. Adición de Et_2Zn a benzaldehído para diferentes α -amino amida bencílicas.^a

R'	Ligando	Conversión (%)^b	Selectividad (%)^b	e.e. (%)^c
	11a	99	85	67 (S)
	11h	99	94	97 (S)
	11i	99	90	80 (S)
	11j	99	92	78 (S)
	11n	99	90	81 (S)




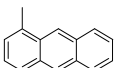

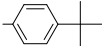
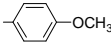
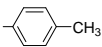
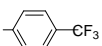
^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et_2Zn y complejo de Ni (II) de 1:1.2:0.10.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

Como puede observarse en la Tabla 3.4, para las α -amino amidas derivadas de aminas bencílicas, se obtuvo una actividad catalítica y una enantioselectividad elevada para el ligando **11b** ($R' =$ bencil) (rendimiento 94%, e.e. 97%), derivada de la N-bencilamina. La utilización de ligandos derivados de aminas más voluminosas (**11i**, **11j** y **11n**) condujo a la obtención de complejos con enantioselectividades menores. El efecto estérico en la posición *para* del fenilo de la amida provoca una disminución del exceso enantiomérico debido probablemente a la congestión estérica causada por los sustituyentes del ligando.

Las α -amino amidas derivadas de aminas aromáticas también presentaron unas actividades catalíticas y elevadas enantioselectividades.

Tabla 3.5. Adición de Et_2Zn a benzaldehído para diferentes α -amino amidas aromáticas.^a

R'	Ligando	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
	11b	99	92	85 (S)
	11c	99	79	18 (S)
	11d	99	90	86 (S)
	11e	99	60	51 (S)
	11f	99	93	5 (S)
	11g	99	82	17 (R)
	11k	99	90	52 (S)
	11l	99	91	63 (S)
	11m	99	87	17 (S)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et_2Zn y complejo de Ni (II) de 1:1.2:0.10.




^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

Como se muestra en la Tabla 3.5, se obtuvieron muy buenas actividades catalíticas y enantioselectividades para los ligandos **11b** ($R' =$ fenil) (e.e. 85%) y **11d** ($R' =$ naftil) (e.e. 86%), ambos derivados de aminas simples que contienen grupos aromáticos sin sustituir. La utilización de ligandos derivados de aminas más voluminosas (**11c** y **11e**) condujo a la obtención de complejos con actividades y enantioselectividades menores. Asimismo con aminas aromáticas con grupos en la posición *para* del fenilo de la amida, se observa una disminución en la enantioselectividad de la reacción (**11c**, **11k** y **11l**) respecto a la α -amino amida derivadas de la N-anilina (**11b**). Para la α -amino amida **11f**, se obtuvo el peor resultado en cuanto a la enantioselectividad (e.e. 5%).

Esta falta de enantioselectividad puede deberse a la presencia de un grupo ácido que se puede desprotonar y participar por tanto en la coordinación del complejo que controla el proceso enantioselectivo. Un resultado sorprendente fue el observado para la α -amino amida **11g** preparada a partir de la 4-*t*-butilanilina. En este caso se obtuvo una actividad catalítica moderada y una inducción asimétrica baja (e.e. 17%), pero con la particularidad de que el isómero mayoritario obtenido tenía una configuración absoluta *R*, es decir, la configuración opuesta a la observada en el resto de los casos. Aunque el valor del exceso enantiomérico para la α -amino amida **11g** es bajo, este resultado sugiere que se puede conseguir un control enantioselectivo dual utilizando este tipo de ligandos y mediante las posibilidades que ofrecen los posibles grupos R y R' en la estructura de las α -amino amidas.

Finalmente, para las α -amino amidas derivadas de aminas alifáticas como la N-propilamina (**11q**), la N-*sec*-butilamina (**11p**) y la N-*t*-butilamina (**11o**), el exceso enantiomérico del producto disminuyó al aumentar el impedimento estérico de la amina. Los resultados obtenidos tras 18 horas se muestran en la Tabla 3.6.

Tabla 3.6. Adición de Et₂Zn a benzaldehído para diferentes α -amino amidas alifáticas.^a

R'	Ligando	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
	11o	99	87	52 (<i>S</i>)
	11p	99	85	61 (<i>S</i>)
	11q	99	90	69 (<i>S</i>)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et₂Zn y complejo de Ni (II) de 1:1.2:0.10.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

Tras el estudio llevado a cabo sobre la influencia en la actividad catalítica de la estructura de la amina empleada en la síntesis, podemos concluir que la variación tanto en el tipo y estructura del ligando quiral, como en la naturaleza del metal empleado, o de las condiciones de reacción puede producir cambios significativos en la enantioselectividad del proceso. Como se ha demostrado, modificando la estructura de la α -amino amida mediante el uso de diferentes aminas con características estéricas y electrónicas diferentes, podemos controlar la enantioselectividad de la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído e incluso conseguir un estereocontrol dual sobre dicha reacción controlando parámetros estructurales en este tipo de ligandos. Existen algunos ejemplos que demuestran que cambiando los sustituyentes del ligando, puede obtenerse una inversión en la enantioselectividad del proceso estudiado.²¹

²¹ (a) Beliczey, J.; Giffels, G.; Kragl, U.; Wandrey, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, 8, 1529-1530. (b) Evans, D. A.; Kozłowski, M. C.; Murry, J. A.; Burgey, C. S., Campos, K. R.; Connell, B.

Para ampliar el campo de aplicación de estos ligandos como catalizadores quirales en la adición de dietilzinc a aldehídos, se probó la actividad catalítica de la α -amino amida que mejor resultado dió en la adición al benzaldehído, la derivada de la N-bencilamina (**11h**), frente a diversos aldehídos. Los resultados obtenidos tras 18 horas de reacción se muestran en la Tabla 3.7.

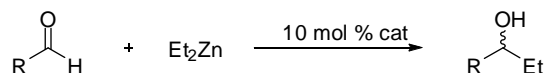

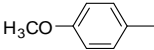


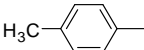
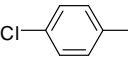
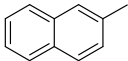
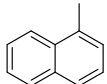
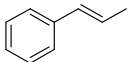
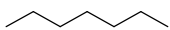



Tabla 3.7. Adición de Et_2Zn a aldehídos en tolueno a 0°C catalizada por el complejo de Ni (II) de **11h**.^a

R	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
	99	94	97
	99	97	96
	99	90	82
	99	96	80
	99	95	83
	99	93	90
	99	96	82
	99	96	89
	89	75	49
	84	79	73
	78	68	66

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et_2Zn y complejo de Ni (II) de 1:1.2:0.10.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

T.; Staples, R. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 669-685. (c) Martyn, L. J. P.; Pandiaraju, S.; Yudin, A. K. *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 98-104. (d) Boyd, E.; Coumbarides, G. S.; Eames, J.; Hay, A.; Jones, R. V. H.; Stenson, R. A.; Suggate, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 9465-9468. (e) Berkessel, A.; Mukherjee, S.; Lex, J. *Synlett* **2006**, 41-44. (f) Wang, B.; Bu, F.; Wang, Y.; Liu, X.; Deng, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 768-769.

En todos los casos, la reacción se realizó en tolueno a 0°C y, en presencia de 1.2 equivalentes de Et_2Zn , obteniéndose el correspondiente alcohol de configuración absoluta (S) como producto mayoritario con unos valores elevados de los excesos enantioméricos. Para los aldehídos aromáticos se observaron altas enantioselectividades como se muestra en la Tabla 3.7, sin embargo, la adición a aldehídos α,β -insaturados y alifáticos tales como el 3-fenilpropionaldehído y el ciclohexanocarbaldehído, respectivamente, la reacción fue menos rápida y selectiva y se obtuvo un exceso enantiomérico menor que en el resto de los casos (e.e. 49 y 76%, respectivamente). Esta baja actividad frente a aldehídos alifáticos ha sido observada por varios autores y puede explicarse en base a la baja reactividad de los aldehídos alifáticos frente a los reactivos de dialquilzinc. Entre los aldehídos alifáticos, al aumentar el impedimento estérico en las proximidades del grupo carbonilo se observa una disminución de los rendimientos y de los excesos enantioméricos.

3.3.3. Estudio de los complejos metálicos de Ni (II) de α -amino amidas.

3.3.3.1. Estudio de la desprotonación de las α -amino amidas en la formación del complejo metálico de Ni (II).

Los resultados anteriores nos animaron a profundizar en el estudio de estos compuestos, de modo que para intentar comprender los resultados experimentales se llevó a cabo un estudio mediante espectrofotometría de UV-Vis. Para empezar este estudio espectrofotométrico se realizaron una serie de ensayos preliminares, que se exponen a continuación. Para ello se seleccionaron dos α -amino amidas, siendo una de ellas derivada de una amina aromática (**11e**) y otra bencílica (**11m**), que contenían grupos cromóforos con gran absorbancia (Figura 3.14).

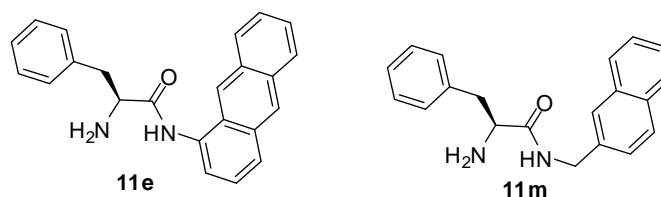


Figura 3.14. α -Amino amidas estudiadas mediante espectroscopia de UV-Vis.

Ambas α -amino amidas seleccionadas para este estudio forman complejos cuadrado-planos de níquel (II) en presencia de un equivalente de $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ y KOH en metanol, con bandas de absorción a 447 y 436 nm, respectivamente, típicas de los complejos cuadrado planos. El uso del metanol fue debido a la gran solubilidad de las especies en dicho disolvente, ya que eran tan sólo ligeramente solubles en tolueno,

disolvente en el que se llevaron a cabo las reacciones de adición. Este hecho nos da una idea de que lo que realmente proponemos es un modelo que nos ayude a comprender e interpretar los hechos experimentales.

Inicialmente, se procedió a comprobar experimentalmente mediante medidas de absorción que para la formación de los complejos metálicos era necesaria una desprotonación de los grupos amida. Para ello se, se disolvieron en metanol las α -amino amidas y acetato de níquel (II) (ambos en concentraciones 0.3 mM) en una celda espectrofotométrica y se fueron añadiendo alícuotas de base (KOH en metanol).

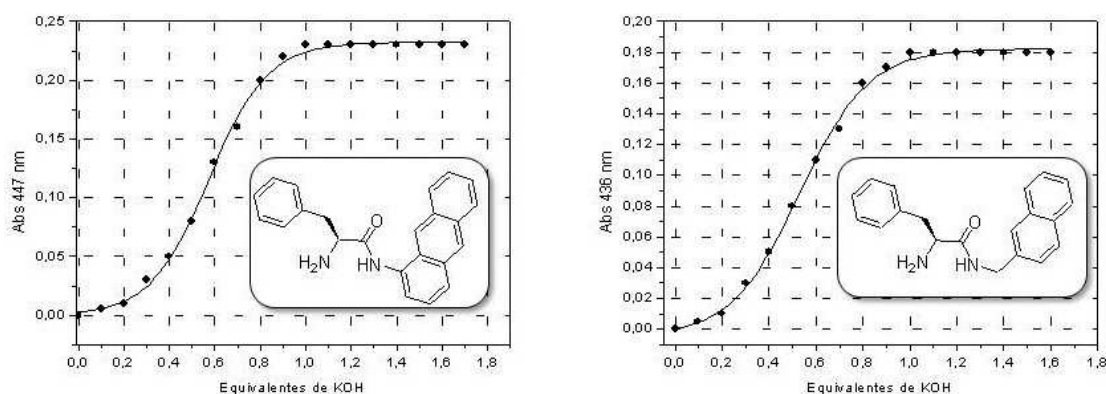


Figura 3.15. Variación de las absorbancia de los complejos Ni(II) a 447 y 436 nm.

En la Figura 3.15 se representan las absorbancias de la bandas correspondientes a los complejos cuadrado planos, 447 y 436 nm, respectivamente, frente a los equivalentes de KOH añadidos. Tal como se muestra, la absorbancia de ambos complejos crece conforme aumenta la concentración de base en el medio, hasta alcanzar un máximo para la adición de un equivalente de base, no produciéndose aumentos significativos de la absorbancia de los complejos al adicionar mayores excesos de base.

Los hechos experimentales reflejados en la Figura 3.15 pueden interpretarse de forma relativamente satisfactoria suponiendo la progresiva desprotonación del nitrógeno del grupo amida presente en el ligando. La desprotonación y participación de este centro de la molécula lleva consigo el cambio de coordinación del níquel, lo que se refleja por el cambio de color que se observa a simple vista, desde un color verde a otro anaranjado.

Los resultados obtenidos demuestran inequívocamente que es necesaria la desprotonación de los grupos amida para la formación de los complejos metálicos de níquel (II). Con la finalidad de confirmar la participación de los grupos amida desprotonados se estudiaron los desplazamientos de las bandas de carbonilo mediante

espectroscopia de FT-IR. En la Figura 3.16 se muestran los espectro de FT-IR del ligando **11h** (línea roja) y del mismo ligando tras la adición de un equivalente de Ni^{2+} en medio básico (KOH en metanol) (línea azul).

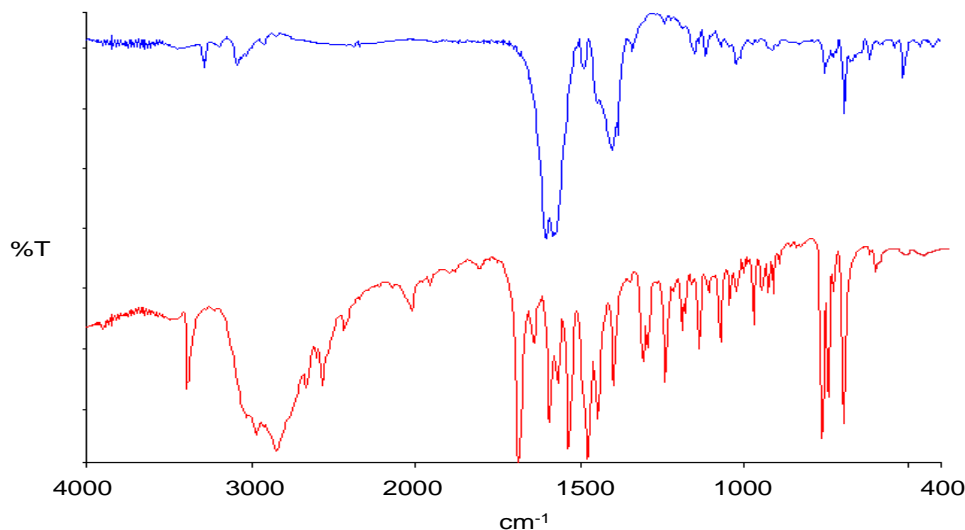


Figura 3.16. Espectros de FT-IR de **11h** (línea roja) y tras la adición de Ni^{2+} y base (línea azul).

En los espectros se observaron tres características que nos indican la formación del complejo de níquel. En primer lugar, la banda correspondiente al enlace C=O de amida se desplaza desde 1667 cm^{-1} hasta 1590 cm^{-1} , lo que nos indica la formación del anión correspondiente (Figura 3.16). Este hecho se encuentra en concordancia con el escrito por autores como Burrows,²² Polt²³ y Fenton²⁴ en la formación de complejos metálicos con ligandos con estructura de α -amino amida. En segundo lugar aparece una banda a 440 cm^{-1} correspondiente al enlace covalente Ni-N. Finalmente se observa la aparición de otra banda significativa correspondiente al enlace dativo Ni-N a 610 cm^{-1} aproximadamente.²⁵

3.3.3.2. Determinación de la estequiometría de los complejos de Ni (II) en disolución mediante el método de las variaciones continuas (“Job-Plot”).

Para la determinación de la estequiometría del complejo formado con una α -amino amida aromática se realizó el estudio espectrofotométrico utilizando la α -amino amida

²² Wagler, T. R.; Fang, Y.; Burrows, C. J. *J. Org. Chem.* **1989**; *54*, 1584-1589.

²³ Dangel, B.; Clarke, M.; Haley, J.; Sames, D.; Polt, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10865-10866.

²⁴ Weeks, C. L.; Turner, P.; Fenton, R. R.; Lay, P. A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2002**, 931-940.

²⁵ Nakamoto, K. *Infrared and Raman Spectra of Inorganic and Coordination Compounds*, Wiley, New York: **1997**.

derivada del 1-aminoantraceno como ligando modelo, ya que presentaba el cromóforo con mayor absorbancia de los que se disponía de las diversas α -amino amidas aromáticas sintetizadas, el antraceno ($\epsilon = 6.6 \times 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ a $\lambda = 365 \text{ nm}$ en metanol).

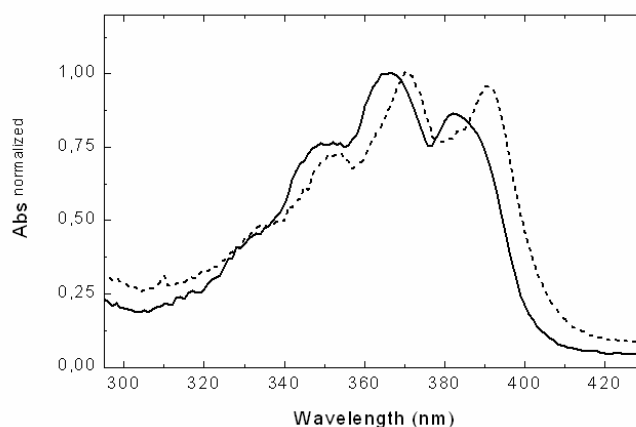
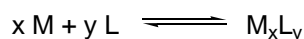


Figura 3.17. Espectro de absorción UV-Vis normalizado de **11e** en metanol y con 1 equivalente de KOH. (a) sin la sal metálica (— línea continua) y (b) tras la adición de 1 equivalente de acetato de Ni(II) (- - - línea discontinua).

En primer lugar se registró el espectro de absorción UV-Vis de la α -amino amida derivada del 1-aminoantraceno **11e** ($3.2 \times 10^{-5} \text{ M}$ en MeOH y 1.1 equivalentes de KOH para favorecer la desprotonación de la α -amino amida) en presencia y en ausencia de níquel con el fin de seleccionar la longitud de onda óptima para llevar a cabo las medidas de absorción. A la vista de los resultados obtenidos se eligió una $\lambda = 400 \text{ nm}$, ya que para esta longitud de onda, la absorbancia de los complejos (línea discontinua) era mucho mayor que la del ligando libre (línea continua).

Para la determinación de la estequiometría del complejo formado entre la α -amino amida derivada del 1-aminoantraceno y níquel (II), se empleó el método de las variaciones continuas o método de Job (“Job-plot”).²⁶ Este método se fundamenta en que, dado un equilibrio donde se forma un complejo de estequiometría M_xL_y entre un ligando L y un metal M:



la representación gráfica de la variación de la absorbancia a 400 nm frente a la fracción molar del ligando L da lugar a una curva con un máximo situado en:

$$x_{\max} = \frac{1}{\frac{x}{y} + 1}$$

²⁶ (a) Schneider, H. J.; Yatsimirsky, A. *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley: New York, **2000**. (b) Job, P. *Ann. Chim.* **1928**, 9, 113-203.

Por consiguiente, cuando se trata de un complejo de estequiometría 1:1, el máximo aparece centrado en $x_L = 0.5$ ($x = y = 1$), en el caso de una estequiometría 2:1, ($x = 2$, $y = 1$), el máximo está centrado en $X_L = 0.67$.

Para llevar a cabo este experimento se prepararon 10 disoluciones que contenían dicho ligando (L) y acetato de níquel (M) de tal modo que $L+M$ permanecía constante e igual a 3.2×10^{-5} M, pero aumentando la concentración de L, añadiendo en cada caso 1.1 equivalentes de KOH en relación al ligando para favorecer la desprotonación del grupo amida. De este modo, cada disolución está caracterizada por una fracción molar de ligando, que viene definida mediante la expresión $f_L = L / (L+M)$. Las disoluciones una vez preparadas se dejaron a temperatura ambiente durante 30 minutos y transcurrido este tiempo se realizaron las medidas de absorción. El espectro de UV-Vis de dichas disoluciones en las que se varía la fracción molar de ligando, de menor a mayor, $f_L = 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0$ se muestra en la Figura 3.18.

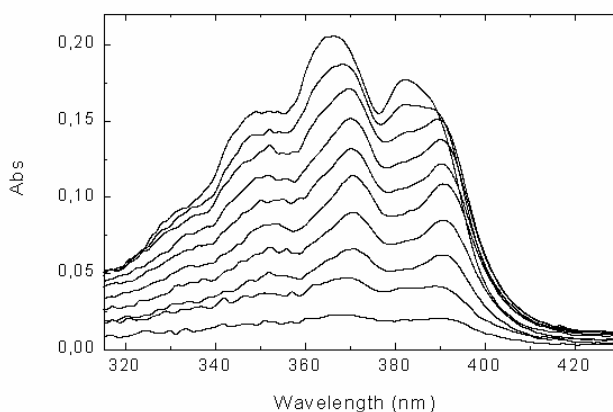


Figura 3.18. Espectro de absorción de disoluciones con el ligando 4e (L) y acetato de níquel (M) con $L+M$ constante e igual a 3.2×10^{-5} M, y aumentando los valores de L.

Finalmente, la absorbancia a 400 nm se representó frente a la fracción molar f (Figura 3.19) dando lugar a una curva con dos máximos (línea superior, puntos blancos). Como el ligando libre presenta cierta absorbancia a 400 nm (línea discontinua, medida en un experimento independiente) los valores correspondientes fueron corregidos para dar finalmente el “Job-plot” con dos picos claros para los valores de 0.5 y 0.7 (línea inferior, puntos negros). El valor de 0.5 implica una relación $L/M = 1$ que puede asignarse a un complejo 1:1 mientras que el valor 0.7 puede aproximarse al de 0.66 que representa a una relación $L/M = 2$, que correspondería a un complejo de estequiometría 2:1.

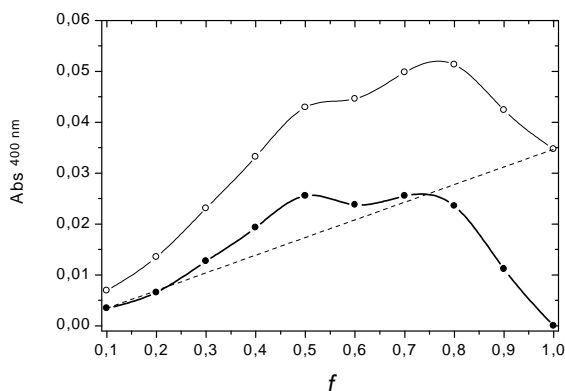


Figura 3.19. Absorbancias a 400 nm frente a la fracción molar de ligando.

De modo que en disolución tenemos un equilibrio entre el complejo 1:1 y el complejo 2:1, aunque en un estudio posterior se ha visto que este equilibrio puede evolucionar hacia el complejo 2:1 con el tiempo. De modo que en condiciones de control termodinámico, se obtiene mayoritariamente el complejo 2:1. Es por tanto razonable pensar que puede existir un equilibrio entre las especies en disolución, tal y como describieron Dallavalle y colaboradores en un estudio de α -amino amidas en presencia de Cu (II) en disolución.²⁷

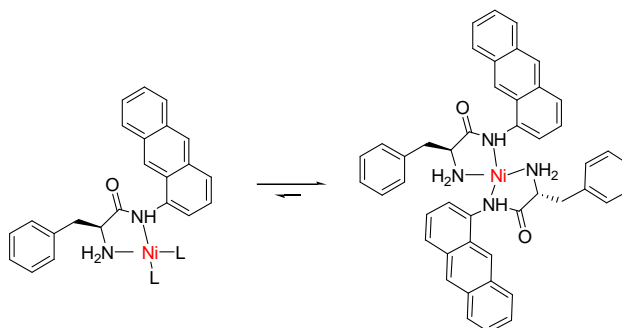


Figura 3.20. Equilibrio entre las formas 1:1 y 2:1 para los complejos de níquel del ligando **11e**.

En la siguiente figura se muestran diferentes representaciones de “Job Plot” para el sistema N-antranilamino amida y níquel (II), a diferentes tiempos de medida (1 hora, 1 día y 4 días) para estudiar la evolución de dicho equilibrio.

²⁷ Dallavalle, F.; Fiscaro, E.; Corradini, R.; Marchelli, R. *Helv. Chim. Acta* **1989**, *72*, 1479-1485.

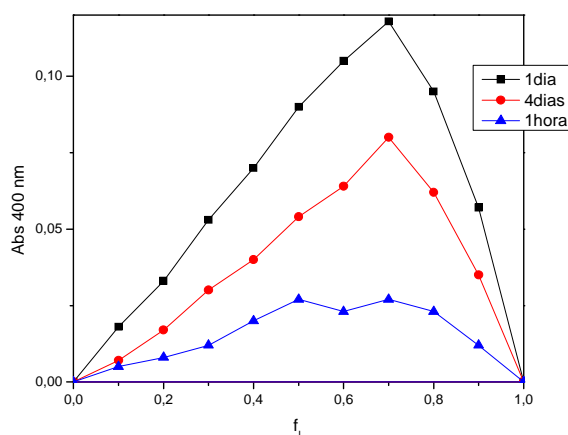


Figura 3.21. Evolución de los complejos 1:1 y 2:1 en el tiempo para **11e**.

Como se deduce de la representación gráfica de la Figura 3.21, cuando se realiza la medida al cabo de una hora, existe un equilibrio entre el complejo de estequiometría 1:1 (que viene dado por una $f_L = 0.5$) y el complejo de estequiometría 2:1 (dado por una $f_L = 0.67$, en la figura $f_L \sim 0.7$). De modo que en disolución coexisten las dos especies metálicas, pero con el tiempo el equilibrio se desplaza hacia la especie de estequiometría 2:1, como puede verse para las representaciones de 1 día y 4 días, siendo mucho más estable por tanto el complejo de estequiometría 2:1. No obstante parece que para tiempos cortos y utilizando estequiometrías 1:1, se puede llegar a aislar mayoritariamente el complejo de estequiometría 1:1.

Tabla 3.8. Parámetros del estudio realizado por “Job plot” de **11e**.

Conc. Total L+M (M)	Conc. NaOH (M)	Tiempo de estabilización	Máximos de f_i
$3.2 \cdot 10^{-5}$	$3.2 \cdot 10^{-4}$	1 hora	0.5 y 0.7
10^{-4}	10^{-3}	1 día	0.7
$6.6 \cdot 10^{-5}$	$6.6 \cdot 10^{-4}$	4 días	0.7

La estabilidad del complejo de estequiometría 2:1 parece estar especialmente favorecida para las α -amino amidas derivadas de aminas aromáticas; sin embargo, al llevar a cabo el mismo experimento para el caso de una amina alifática, se observó la coexistencia de ambos complejos y la estabilidad cinética del complejo 1:1. Para realizar el estudio, se eligió la α -amino amida **11m**, derivada de la 2-metilnaftilamina, puesto que contiene un cromóforo con una gran absorbancia, el naftaleno. En este caso se seleccionó la longitud de onda de 409 nm, ya que para esta longitud de onda, la absorbancia del complejo era mucho mayor que la del ligando libre. En la Figura

3.22 se muestran diferentes representaciones de “Job Plot” para la α -amino amida **11m** y níquel (II), a diferentes tiempos de medida (1 hora, 1 día y 4 días)

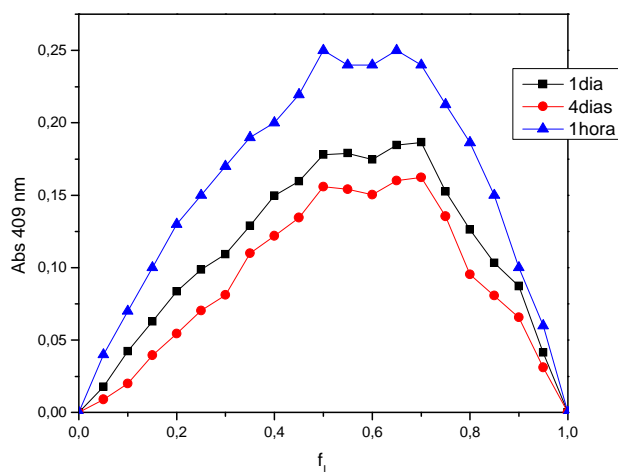


Figura 3.22. Evolución de los complejos 1:1 y 2:1 en el tiempo para **11m**.

Como puede verse en la figura anterior, ambos complejos pueden identificarse incluso para tiempos relativamente largos (1 y 4 días).

Tabla 3.9. Parámetros del estudio realizado por “Job plot” de **11m**.

Conc. Total L+M (M)	Conc. NaOH (M)	Tiempo de estabilización	Máximos de f_i
$3.0 \cdot 10^{-5}$	$3.0 \cdot 10^{-4}$	1 hora	0.5 y 0.7
10^{-4}	10^{-3}	1 día	0.5 y 0.7
$6.0 \cdot 10^{-5}$	$6.0 \cdot 10^{-4}$	4 días	0.5 y 0.7

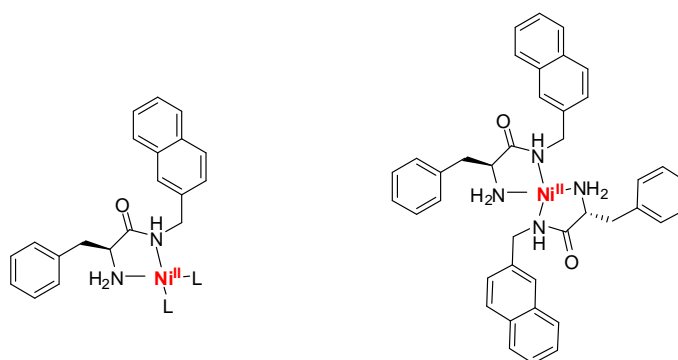


Figura 3.23. Complejos 1:1 y 2:1 del ligando **11m** con Ni (II).

3.3.3.3. Estudio por espectrometría de masas.

Esta estabilidad de los complejos de estequiometría 2:1 en el caso de las α -amino amidas derivadas de aminas aromáticas también se comprobó mediante espectrometría de masas ESI-MS. La espectrometría de masas ESI-MS permite la detección de especies en disolución a bajas concentraciones, y resulta especialmente atractiva en la detección de moléculas con átomos metálicos.

Las α -amino amidas utilizadas para llevar a cabo el estudio de la formación de los correspondientes complejos de níquel (II) mediante esta técnica se muestran en la Figura 3.24, siendo las α -amino amidas derivadas de la 2,5-dimetilanilina (**11c**) y la *N*-*p*-tolilmetilamina (**11i**). La naturaleza de estos complejos de níquel (II) se ha establecido de manera inequívoca mediante espectrometría de masas ESI-MS. El estudio del patrón isotópico correspondiente al pico molecular muestra que éste se adapta al simulado para el compuesto cargado con níquel (II).

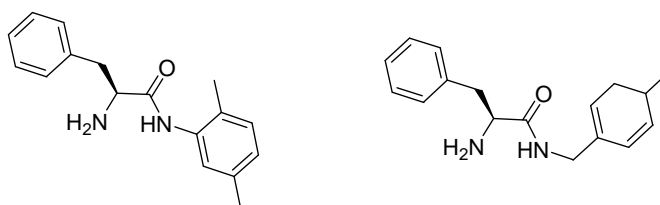


Figura 3.24. α -Amino amidas **11c** y **11i**

Dichos complejos de níquel (II) han podido monitorizarse por espectrometría de masas ESI-MS, sin embargo en los cuatro espectros registrados, es decir los de los complejos 1:1 y 2:1, para cada una de las dos α -amino amidas se pudo observar un pico a $m/z = 593$. Como se muestra en la Figura 3.25, el espectro muestra una señal central a $m/z = 593$, que se atribuye al complejo 2:1 $[2L + Ni + H^+]^+$ y una señal a $m/z = 269$, atribuible al ligando libre $[L + H^+]^+$. La comparación del patrón isotópico de los picos correspondientes a los complejos metálicos en los espectros de ESI-MS, con el patrón isotópico simulado revela inequívocamente la presencia del níquel en la estructura.

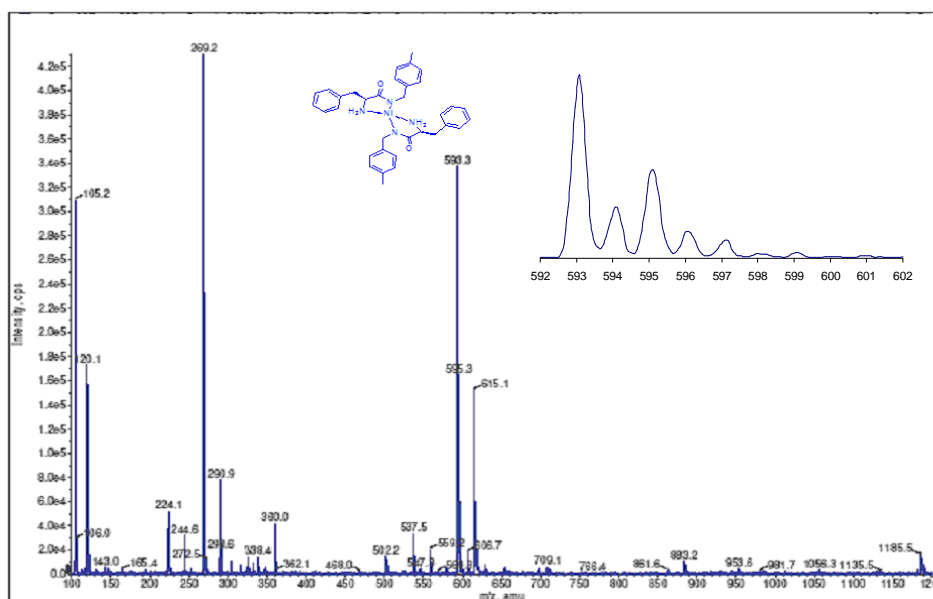
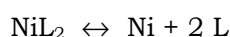


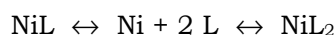
Figura 3.25. Espectro de ESI-MS para el complejo 2:1 de **11i**.

El mismo experimento fue llevado a cabo con un ligando que contenía una α -amino amida aromática, la 2,5-dimetil-anilina, que es un isómero de la *p*-metilbencilamino amida. De este modo se obtuvo un espectro similar al anterior, con la señal central a $m/z = 593$, que se atribuye al complejo 2:1 $[2L + Ni + H]^+$, aunque no se detectó la señal a $m/z = 269$ correspondiente al al ligando libre.

Este resultado indica que los complejos 2:1 son más estables en las α -amino amidas derivadas de aminas aromáticas, dado que en las condiciones de formación de complejos 2:1 no se observa ligando libre. Por el contrario, cuando se trabaja con aminas alifáticas, los complejos 2:1 son menos estables y en las condiciones de formación del complejo, se observa en espectrometría de ESI-MS una señal correspondiente al ligando libre. De modo que cabe pensar que existe una disociación en condiciones ESI:



Para las condiciones de formación de complejos 1:1, tanto para aminas aromáticas como alifáticas, la disociación debe ser más fácil, de modo que acaba formándose exclusivamente el complejo 2:1.



Cabe señalar que en nuestras condiciones de trabajo, el equilibrio anterior no se establece, al menos para las α -amino amidas derivadas de aminas alifáticas, posiblemente como consecuencia de la cinética lenta de sustitución del níquel (II).

Cabe tener en cuenta que cuando se forma un complejo de tipo 2:1 con un átomo metálico, pueden observarse dos geometrías diferentes, donde los ligandos pueden adoptar una configuración *cis* o *trans*. A partir del análisis de rayos X, se pudo observar una configuración *trans* de los ligandos. Como puede verse en la Figura 3.26, las configuraciones de tipo *trans* pueden ser más estables que la configuración de tipo *cis* debido a efectos estéricos y electrónicos. Las configuraciones de tipo *cis* parecen ser menos estables debido a la disposición *cis* de los enlaces N-Ni “ricos” en electrones.

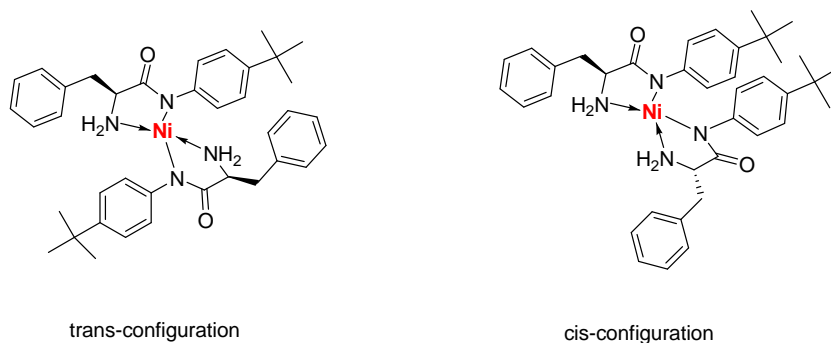


Figura 3.26. Configuraciones geométricas para los complejos de níquel 2:1.

Para estudiar la estabilidad de los compuestos *cis* y *trans* de estequiometría 2:1 se calculó la estabilidad relativa de los ligandos de las α -amino amidas representadas en la Figura 3.27. Como aproximación para facilitar los cálculos teóricos se ha utilizado una α -amino amida simple, en este caso derivada de la alanina y utilizando la N-metilamina para la formación del grupo amida.

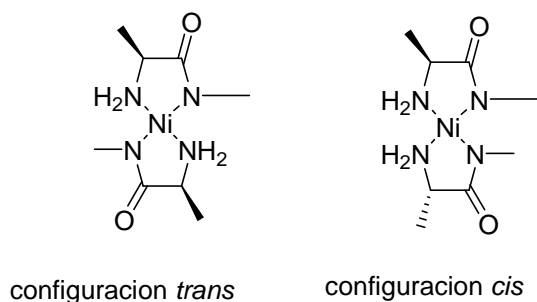


Figura 3.27. Complejos de níquel (II) estudiados teóricamente.

Los complejos anteriores fueron optimizados utilizando el software de cálculos teóricos *Spartan'04*²⁸ con una geometría de optimización empleando métodos pseudopotenciales de una base de cálculo RB3LYP/LACVP*. Los mínimos locales energéticamente accesibles para las configuraciones *cis* y *trans* posibles se muestran en la Tabla 3.10, observándose que las configuraciones de tipo *trans* son mucho más estables que las configuraciones de tipo *cis*.

²⁸ Spartan '04; Wavefunction, Inc.: Irvine, CA, 2004.

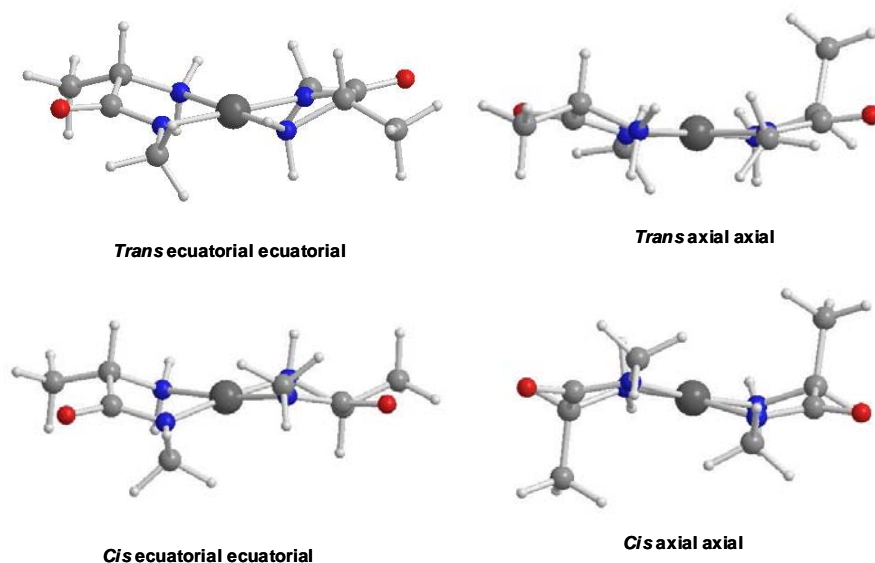


Figura 3.28. Geometrías optimizadas RB3LYP/LACVP*.

En la Tabla 3.10 se muestran las energías relativas de las geometrías optimizadas a nivel RB3LYP/LACVP.

Tabla 3.10. Energías relativas de las geometrías optimizadas RB3LYP/LACVP*.

Complejo	E rel. (kcal/mol)
<i>Trans</i> eq eq	0.00
<i>Trans</i> ax ax	1.47
<i>Cis</i> eq eq	7.45
<i>Cis</i> ax ax	9.30

Como puede observarse a partir de los cálculos teóricos, existe una mayor estabilidad para la geometría *trans* con los sustituyentes en posición ecuatorial (eq) respecto a las posiciones axiales (ax). Si asumimos una distribución de Boltzmann con las cuatro geometrías optimizadas, la contribución de las geometrías *cis* es prácticamente despreciable. De modo que mediante los resultados obtenidos están de acuerdo con los resultados obtenidos en la espectroscopia de RMN y especialmente con la difracción de rayos X en monocristal.

Como se ha visto anteriormente, la estabilidad del complejo de estequiometría 2:1 parece estar especialmente favorecida para las α -amino amidas derivadas de aminas aromáticas. Así, únicamente se obtuvieron cristales apropiados para la difracción de rayos X en monocristal al mezclar una disolución de Ni(OAc)₂ con una disolución racémica del ligando derivado de la de la 4-*t*-butilanilina (**11g**), utilizando una relación molar de ligando y níquel (II) de 1:1. Los cristales obtenidos fueron estudiados por difracción de rayos X en monocristal y se observó una estructura correspondiente al

complejo cuadrado-plano de tipo *meso* formado por dos moléculas de la α -amino amida y un átomo de níquel (Figura 3.25). Este complejo de estequiometría 2:1 (relación ligando:metal 2:1) presenta centro de inversión y una desprotonación total del nitrógeno de la amida. El complejo de estructura 2:1 presenta una geometría cuadrado-plana característica de los complejos de Ni(II) con unas distancias de enlace Ni-N de 1.89 Å.²⁹ Este complejo metálico de níquel (II) con estructura 2:1 fue caracterizado mediante análisis elemental, y los resultados concuerdan con una estructura de tipo 2:1.

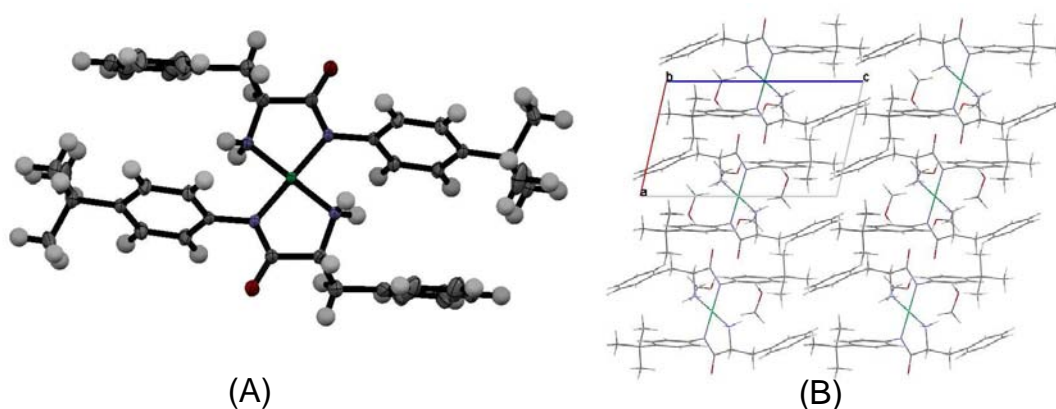


Figura 3.29. (A) Diagrama de ORTEP del complejo *meso* 2:1 de la α -amino amida **11g** y celda unidad a lo largo del eje cristalográfico *b*.

3.3.3.4. Estudio mediante espectroscopia de RMN.

Los complejos cuadrado-planos de níquel (II) pueden ser diamagnéticos o pueden tener dos electrones no apareados, según que la diferencia entre las energías de los orbitales d superiores sea mayor o menor que la energía necesaria para causar el apareamiento de los electrones. Los resultados experimentales indican que sólo en presencia de dos moléculas adicionales que sean relativamente buenas dadoras, la separación de energías llega a ser suficientemente pequeña como para que se origine un complejo paramagnético. De este modo, todos los complejos verdaderamente cuadrado-planos (con índice de coordinación igual a 4), son de spin bajo, es decir diamagnéticos. Esta característica hace que puedan estudiarse por resonancia magnética nuclear, mientras que los compuestos paramagnéticos presentan ciertas dificultades y las señales observadas por RMN de ^1H son muy anchas.

Con la finalidad de obtener más información sobre el proceso de formación de complejos de estequiometría 2:1 en disolución recurrimos a la espectroscopia RMN. La

²⁹ Blanchard, S.; Neese, F.; Bothe, E.; Bil, E.; Weyhermuller, T.; Wieghardt, K. *Inorg. Chem.* **2005**, *44*, 3636-3656.

Figura 3.30 muestra el espectro de RMN de ^1H para el complejo de níquel de estequiometría 2:1 derivado de la N-4-metoxianilina en DMSO. La claridad de las señales obtenidas es un indicativo del diamagnetismo de este complejo cuadrado-plano de níquel (II). Si comparamos con el espectro RMN de ^1H de la α -amino amida podemos apreciar que ha habido un cambio sustancial en el desplazamiento químico de cada una de las señales, indicativo de la complejación con el níquel. Los cambios más característicos se pueden ver en la Figura 3.30B, en la cual se puede ver como las señales de los hidrógenos correspondientes a la amina se desplazan a campos más altos y que las señales de los hidrógenos de la amida desaparecen debido a la complejación con el níquel. La señal correspondiente al $-\text{CH}_3$ de los grupos metoxi unido al anillo aromático presenta un desplazamiento de 0.42 ppm una vez formado el complejo metálico.

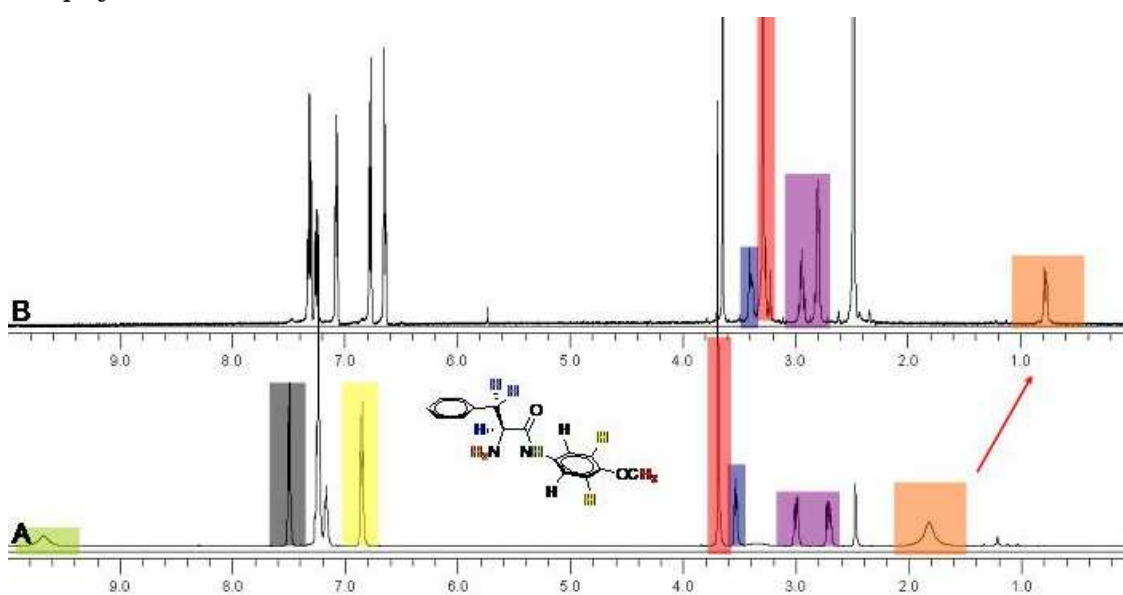


Figura 3.30. Espectros de ^1H del ligando **11k** (A) y del correspondiente complejo de níquel de estequiometría 2:1 (B), ambos en DMSO.

Con la finalidad de proponer un modelo del complejo metálico se llevaron a cabo una serie de experimentos de correlación (RMN 2D), es decir, experimentos bidimensionales de tipo COSY (Espectroscopía de Correlación Homonuclear), que proporcionan relaciones entre átomos en función de la conectividad molecular de los enlaces intermedios, y de tipo NOE (*Nuclear Overhauser Effect*)³⁰ que proporcionan información sobre la localización de protones próximos en el espacio, en moléculas de pequeño y mediano tamaño. En la Figura 3.31 se muestra el espectro bidimensional 2D COSY.

³⁰ Overhauser, A. W. *Phys. Rev.* **1953**, *92*, 411-415.

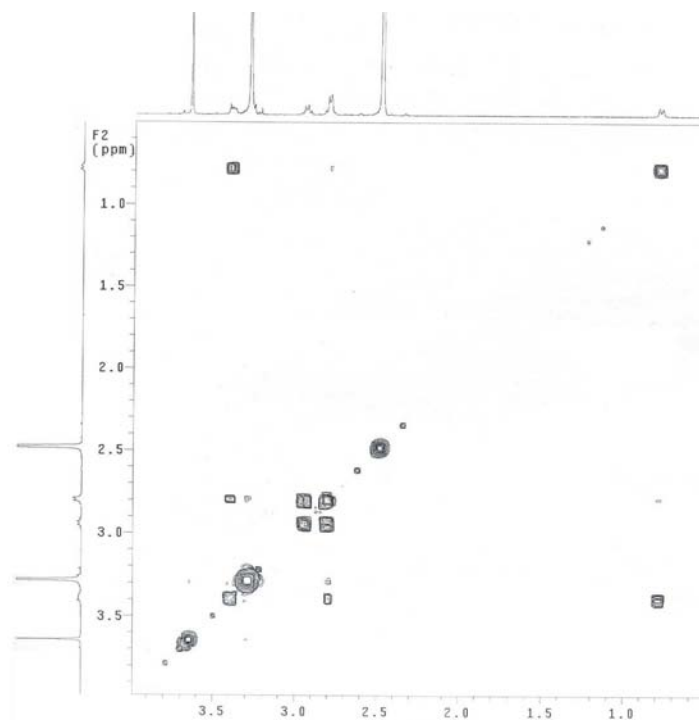


Figura 3.31. Ampliación del espectro COSY del complejo de níquel de estequiometría 2:1 derivado de **11k** en DMSO.

Con el objeto de obtener efectos NOE unívocos, se realizaron experimentos 1D y 2D ROESY (Rotating Frame Overhauser Effect Spectroscopy).³¹ En dicho experimento, la magnetización se bloquea en el plano XY, y, en consecuencia, el efecto ROE que se mide en el sistema de coordenadas de rotación, resulta positivo. La presencia de efectos ROE implica que los protones se encuentren a una distancia de contacto inferior a 5 Å. Como se observa en la Figura 3.32, existe un efecto NOE entre el hidrógeno en posición 2 del grupo 4-*t*-butilfenilo (representado en color azul en la Figura 3.33) con los hidrógenos de la amina (color rosa) y con el hidrógeno del carbono estereogénico (color verde). Para que se observen estos contactos, el complejo de níquel de estequiometría 2:1 debe tener una configuración *trans*, ya que en una configuración *cis* no se observarían dichos acoplamientos.

³¹ (a) Bothner-By, A. A.; Stephens, R. L.; Lee, J.; Warren, C. D.; Jeanloz, R. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 811-813. (b) Davis, D. G.; Bax, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 7197-7198.

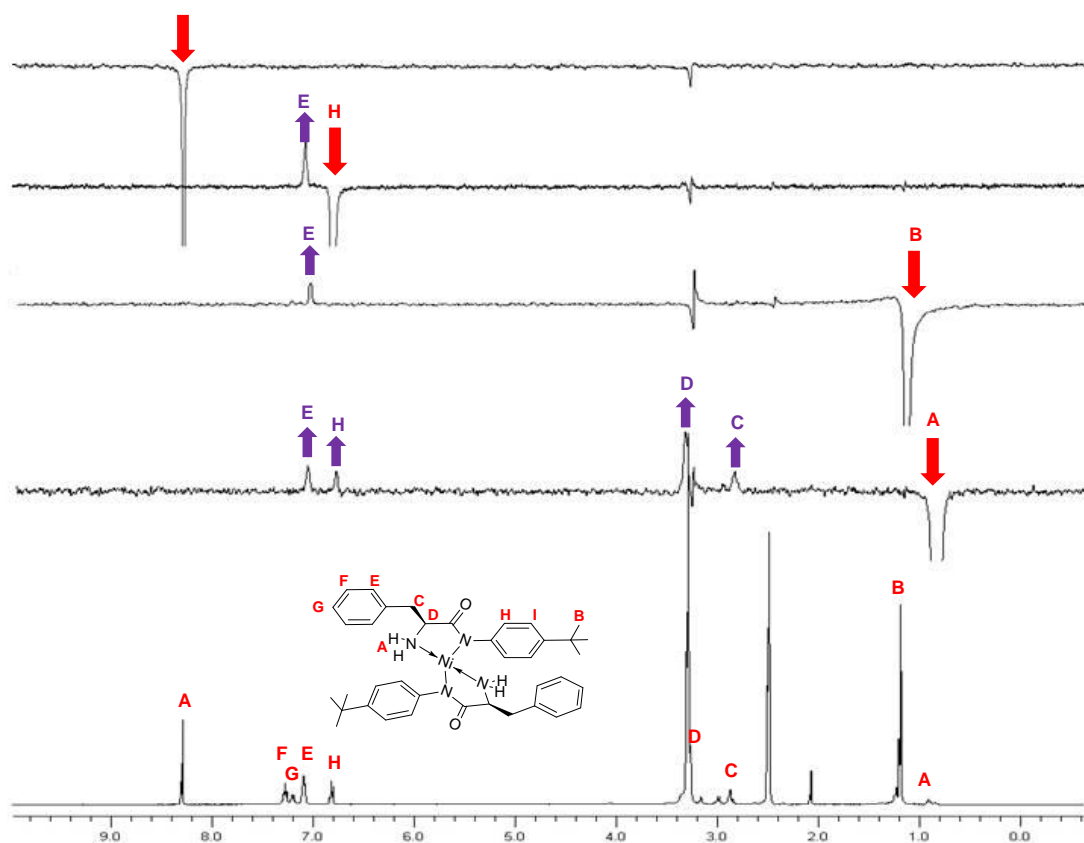


Figura 3.32. Espectro 2D ROESY del complejo de níquel de estequiometría 2:1 derivado de la N-4-*t*-butilanilina en DMSO.

Así, la configuración *trans* observada en estado sólido parece estar presente igualmente en disolución. En la Figura 3.33 pueden verse los contactos entre los H en la molécula del complejo de níquel que se observaron al realizar el experimento NOE.

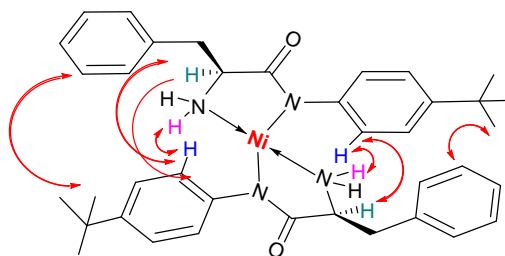


Figura 3.33. Contactos observados en el experimento NOE.

3.3.3.6. Estudio mediante espectroscopia de UV-Vis.

La existencia de complejos de níquel (II) con estequiometrías variadas nos incitó a estudiar con detalle los distintos complejos mediante espectroscopia de UV-Vis. Los compuestos de metales de transición que tienen capas d incompletas absorben determinadas longitudes de onda en la región visible del espectro. Estas absorciones suelen extenderse, casi siempre, a las regiones del infrarrojo próximo y dependen de la

energía de los orbitales d, de su degeneración y del número de electrones distribuidos en ellos, que vienen condicionados por el estado de oxidación del metal, el número y clase de los ligandos y la geometría de los complejos.

Los parámetros importantes que caracterizan las bandas en los espectros son el coeficiente de extinción molar ϵ y la longitud de onda λ . Una correcta interpretación de un espectro, puede proporcionar una considerable información sobre el número de coordinación y la geometría del complejo metálico.

El ion Ni (II) presenta una configuración [Ar] 3d⁸ con un estado fundamental ³F. Este ion forma un gran número de complejos, la mayoría de ellos con coordinaciones que van de 4 a 6, pudiendo presentar todo tipo de estructuras.³² Además de las estructuras más comunes, existen a menudo estructuras intermedias, resultantes de diversos equilibrios.

La inmensa mayoría de los compuestos tetracoordinados de Ni (II), prefieren la geometría cuadrado plana. Estos compuestos presentan una gran variedad de colores, rojo, amarillo o naranja, debido a la presencia de una banda de absorción entre 450-650 nm de intensidad media ($\epsilon = 50\text{-}500 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$). Una segunda banda más intensa, se observa entre 300-430 nm, a menudo debida a transferencias de carga. A diferencia de los complejos octaédricos, este tipo de complejos no presenta absorciones por encima de 1000 nm.

En primer lugar se estudió el tipo de coordinación del metal en el complejo. Así, se registraron los espectros UV-Vis del acetato de níquel en metanol, línea negra de la Figura 3.34 y el de la α -amino amida **11i** y el acetato de níquel junto en una relación molar de (1:1) y (2:1), también en metanol en ausencia de base, líneas roja y azul de la Figura 3.34, observándose en ambos casos los picos característicos de complejos octaédricos (máximos a 390 y 670 nm).³³ Cabe destacar que se observa un desplazamiento de las bandas hacia longitudes de onda más bajas, y este desplazamiento puede atribuirse a la coordinación de la α -amino amida al níquel (II). El desdoblamiento de la banda de 670 nm de los espectros de UV-Vis se debe al acoplamiento spin-orbital que mezcla los estados ³T_{1g} (³F) y ¹E_g, cuyas energías para el valor de Δ_0 dado por las cuatro moléculas de agua están muy próximos, mientras que al reemplazarlos por ligandos de campo alto, las energías están más separadas y no se produce la mezcla de los estados al menos en forma significativa. Esto nos indica que la α -amino amida se está coordinando al níquel (II) desplazando a los ligandos aquo.

³² Cotton, F. A.; Wilkinson, G. *Advanced Inorganic Chemistry*; 6th ed. Wiley, New York, **1999**.

³³ Weeks, J. M.; Taylor, M. R., Wainwright, K. P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans*, **1997**, 317-322.

En la Figura 3.34 puede verse que que al añadir la α -amino amida el desdoblamiento de la banda central es menor.

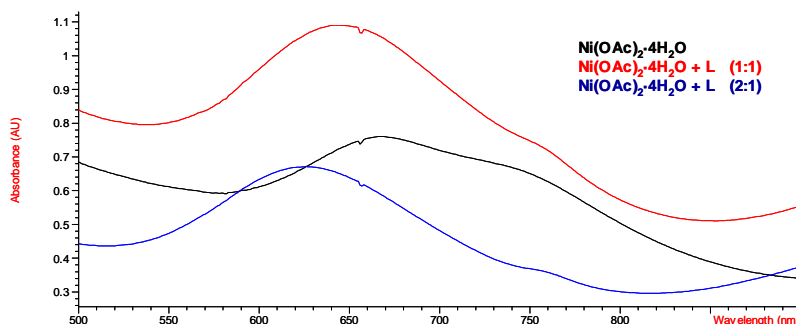


Figura 3.34. Espectros de complejos del acetato de níquel y la α -amino amida **11i**.

Como puede observarse en la figura anterior, la banda de absorción correspondiente al níquel (II) centrada a 670 nm en presencia de uno o dos equivalentes de la α -amino amida **11i** se desplaza a 654 y 629 nm, respectivamente. De los espectros de UV-Vis anteriores puede deducirse que el complejo cuadrado-plano no llega a formarse en ausencia de una base; de modo que es necesaria la presencia de una base para desprotonar los hidrógenos del grupo amida.

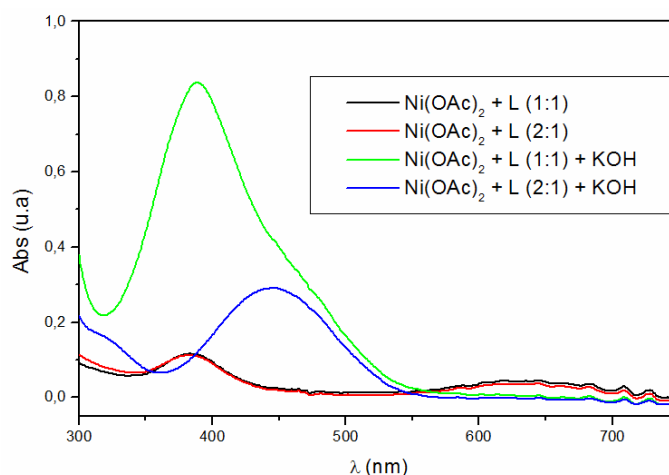


Figura 3.35. Espectros de complejos del acetato de níquel y el formado por éste y la amino amida **11i** en presencia de KOH.

Si estudiamos con detalle el espectros de absorción para las el complejo de estequiometría 1:1, podemos observar una mezcla de complejo octaédrico y cuadrado plano. Por tanmto, para determinar el porcentaje de complejo octaédrico y cuadrado plano presente, se descompusieron los espectros mostrados en la Figura 3.35, entre 400 y 1000 nm (región donde se concentran las bandas de absorción de los complejos

metálicos) en dos curvas gaussianas centradas a 460 nm (cuadrado plano) y a 390 nm (octaédrico).

Para ello se supuso que el tanto por ciento de cada forma de coordinación venía representado por las áreas de las curvas obtenidas tras la descomposición de la curva original. Ahora bien, como ambos complejos no poseen el mismo coeficiente de extinción molar, $\epsilon = 42$ (**CuValA2**), 51 (**CuValA3**) y 47 (**CuValA4**) $M^{-1} cm^{-1}$ para el complejo octaédrico y $\epsilon = 106$ (**CuValA2**), 113 (**CuValA3**) y 108 (**CuValA4**) $M^{-1} cm^{-1}$ para el complejo cuadrado plano,³⁴ el tanto por ciento de cada complejo viene dado en función de la siguiente expresión:

$$\% \text{ Oct} = \frac{C_{\text{oct}}}{(C_{\text{oct}} + C_{\text{cp}})} = \frac{\left[\frac{A_{\text{oct}}}{\epsilon_{\text{oct}}} \right]}{\left[\frac{A_{\text{oct}}}{\epsilon_{\text{oct}}} + \frac{A_{\text{cp}}}{\epsilon_{\text{cp}}} \right]}$$

siendo: C_{oct} = concentración del complejo octaédrico.

C_{cp} = concentración del complejo cuadrado-plano.

A_{oct} = % del área bajo la curva del complejo octaédrico.

A_{cp} = % del área bajo la curva del complejo cuadrado-plano.

ϵ_{oct} = coeficiente de extinción molar del complejo octaédrico.

ϵ_{cp} = coeficiente de extinción molar del complejo cuadrado-plano.

Del mismo modo se puede obtener la expresión equivalente para el tanto por ciento de complejo cuadrado plano presente. Además, se cumple que la suma de ambos porcentajes debe ser igual a cien, con lo cual una vez determinamos el porcentaje de uno de los complejos el otro queda determinado de forma automática. podemos calcular el porcentaje de complejo cuadrado plano presente en el equilibrio, obteniéndose para este caso alrededor de un 60% (frente a un 40 % de octaédrico).

En primer lugar que existe un equilibrio entre las formas de coordinación octaédrica y cuadrada plana en el complejo entre el níquel y el ligando, es decir, los resultados pueden racionalizarse según que este equilibrio se encuentre más o menos desplazado hacia la forma cuadrada plana del complejo catalítico formado. Por otra parte se pone de manifiesto que para que se alcance esta coordinación se necesita una base en el medio de reacción capaz de desprotonar al grupo amida presente en el ligando. En las

³⁴ Polt, R.; Kelly, B. D.; Dangel, B. D.; Tadikonda, U. B.; Ross, R. E.; Raitsimring, A. M.; Astashkin, A. V. *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 566-574. (b) Autzen, S.; Korth, H.-G.; Boese, R.; De Groot, H.; Sustmann, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 1401-1410.

condiciones de la reacción estudiada, esta función la desempeña el dietilzinc utilizado en exceso para la reacción de adición.

La adición de 1 equivalente de base (KOH en metanol) provoca un cambio de color en la disolución de verde a naranja y la formación de un precipitado anaranjado que corresponde al complejo metálico. Así mismo, la adición de la base provoca un desplazamiento de las bandas a 435 nm, lo cual nos indica la formación de un complejo cuadrado-plano. Como se observa en la Figura 3.35, al formarse el complejo se aprecia como decrecen las bandas correspondientes al complejo octaédrico a 390 y 700 nm y como crece la banda sobre 450 nm, correspondiente al complejo cuadrado plano de níquel (II).

Teniendo en cuenta la existencia de complejos metálicos con diferente estequiometría, la α -amino amida **11h** se hizo reaccionar con $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ a temperatura ambiente en metanol en presencia de un exceso de base (KOH) para formar los correspondientes complejos de níquel (II). Así, mediante la cantidad de ligando y metal utilizada en la síntesis del complejo metálico, se puede controlar la formación de complejos de estequiometría 1:1 y 1:2. De este modo, cuando se emplea una relación molar entre la α -amino amida y el acetato de níquel (II) de 1:1, se obtiene el complejo de estequiometría 1:1; mientras que una relación molar 2:1 da lugar al complejo 2:1. Como se ha visto anteriormente, la desprotonación del hidrógeno de la amida es necesaria para la formación del complejo de níquel, y ésta se produce en presencia de base (KOH) como se confirma por los experimentos de IR mediante un desplazamiento significativo de la banda C=O. Para este experimento se utilizó la α -amino amida **11h** ya que, de acuerdo con los experimentos de “Job-plot”, se había observado que, en este caso, los complejos 1:1 no se transforman en los correspondientes 2:1 con el tiempo.

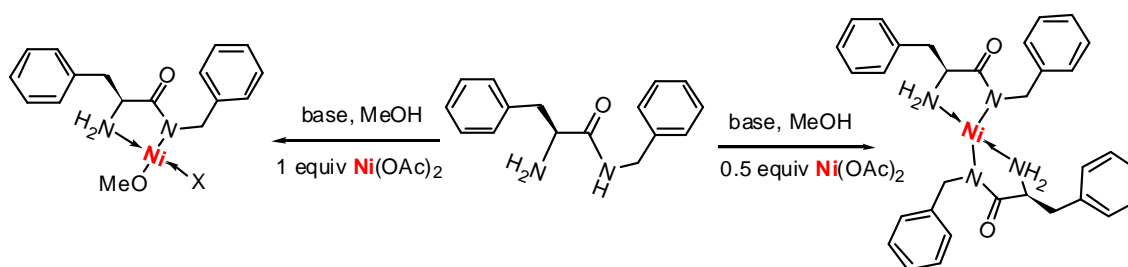
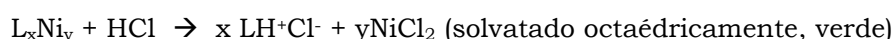


Figura 3.36. Formación de complejos metálicos de níquel (II) de **11h**.

Para un estudio más detallado, los complejos anteriores fueron preparados mediante la metodología en unas condiciones muy controlada (1:1 y 2:1). En primer lugar se preparan disoluciones de ligando y de níquel (II) con una concentración de 10^{-2} M en metanol. A continuación se preparan muestras de 10 mL con fracciones

molares de ligando (f_L) de 0.5 (que corresponde al complejo de estequiometría 1:1) y de 0.65 (que se corresponde con el complejo 2:1). Las muestras se agitan y se dejan reposar, obteniéndose una disolución de color verde pálido. A continuación se añaden 300 μ L de KOH 1 M en metanol, observándose un cambio de color del verde pálido a naranja. La mezcla se agita y se deja en reposo, observando la aparición de un precipitado naranja pálido para las muestras con una $f_L = 0.5$ (1:1); mientras que en las muestras con una $f_L = 0.65$ (2:1) se forman unos pequeños cristales anaranjados (siendo de un color naranja más intenso que en el caso del precipitado de la f_L de 0.5). Finalmente, se seca el sólido obtenido y se lava con tolueno frío y metanol frío. Los cristales de estequiometría 2:1 han sido estudiados por difracción de rayos X y se ha observado la existencia de maclas en la red cristalina, dificultando el fenómeno de la difracción e impidiendo así un estudio adecuado. En este caso puede observarse visualmente que la base es necesaria para la formación del complejo cuadrado-plano de níquel (II) al observar un cambio de color del verde pálido a naranja.

Puesto que no es posible siempre realizar análisis elementales consistentes o espectros de masas para estos complejos, en particular para los obtenidos para una estequiometría 1:1, se utilizó la espectroscopia UV-Vis para cuantificar la presencia tanto de níquel (II) como de ligando en estos complejos. De modo que se empleó la espectroscopia de absorción UV-Vis para cuantificar la absorbancia de la zona aromática y la zona correspondiente a la transición d-d en el centro metálico. Para ello se destruye el complejo en medio ácido (HCl 1% en metanol), pudiendo de esta manera cuantificar independientemente cada zona (aromática y metálica).



Como primer paso se ha determinado el coeficiente de extinción molar (ϵ) del cromóforo a medir, en este caso la α -amino amida derivada de la N-bencilamina y por otro lado el del níquel (II) en metanol más 1% de HCl.

Para determinar el coeficiente de extinción molar correspondiente al ligando, se prepararon disoluciones del ligando con diferentes concentraciones y se midió la absorbancia de las mismas a 260 nm. Se seleccionó la longitud de onda de 260 nm, ya que a esta longitud de onda está el máximo de absorción del ligando. Los valores obtenidos para diferentes concentraciones de ligando (rango 5-50 mM) en metanol se presentan en la Tabla 3.12.

Tabla 3.12. Absorbancias a 260 nm para el ligando.

[L] (M)	Abs 260 nm
---------	------------

0.0005	0.24683
0.0010	0.37871
0.0015	0.61782
0.0020	0.79821
0.0030	1.14820
0.0040	1.56460
0.0050	1.92080

La ley de Lambert-Beer indica que la absorción de luz a una determinada longitud de onda es directamente proporcional a la concentración de una disolución de un compuesto. La determinación gráfica del coeficiente de extinción molar se realiza representando los valores de absorbancia obtenidos en ordenadas frente a los correspondientes de concentración (abcisas).

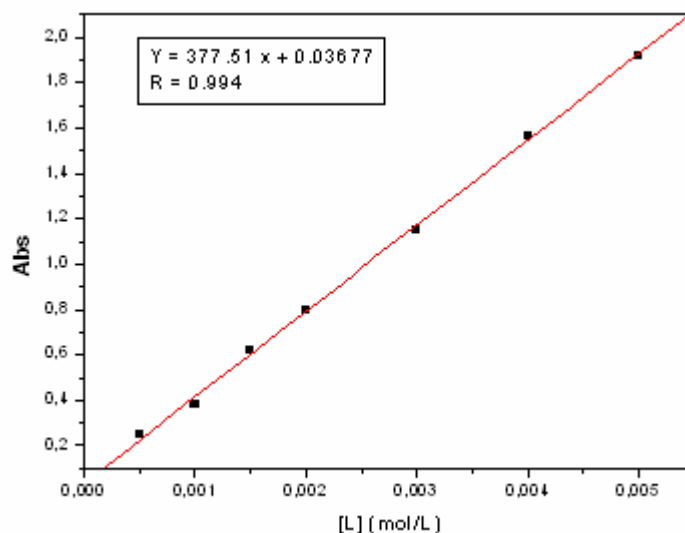


Figura 3.37. Determinación del coeficiente de extinción molar de la α -amino amida.

De la representación gráfica se deduce que el coeficiente de extinción molar de la α -amino amida a 260 nm es de $377.51 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$.

En cuanto al níquel (II), es conocida la formación de complejos octaédricos con Cl^- en medio polar, caracterizados por bandas d-d aproximadamente a 400, 750 y 1100 nm, con muy bajos ϵ (típicamente de $1\text{-}20 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$). Al igual que para la α -amino amida, se determinó la absorción de NiCl_2 en el rango 5-40 mM en metanol + 1% de HCl (Figura 3.38). A la vista de la representación de la absorbancia, se decidió determinar los coeficientes de extinción molar del níquel (II) para 412 y 752 nm ya que coinciden con los máximos de absorción del metal.

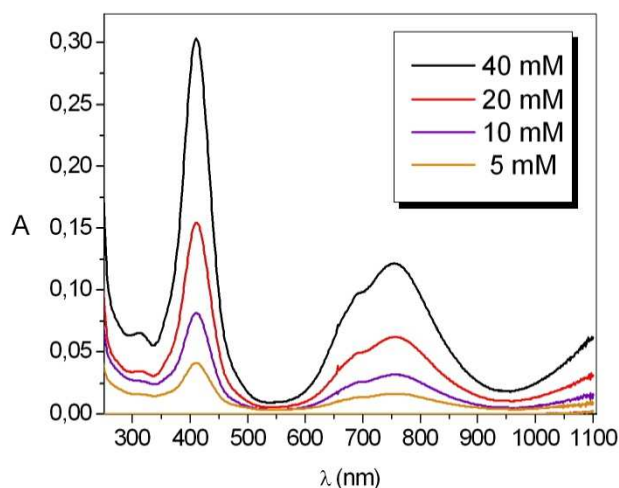


Figura 3.38. Espectros de absorción de las transiciones d-d en Ni^{2+} octaédrico en MeOH + 1% HCl (se parte de NiCl_2).

Finalmente se representaron los valores de absorbancia obtenidos en ordenadas frente a los correspondientes de concentración y se obtuvieron unos coeficientes de extinción molar con valores de $7.6 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ (para 412 nm) y $3.0 \text{ M}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$ (para 752 nm).

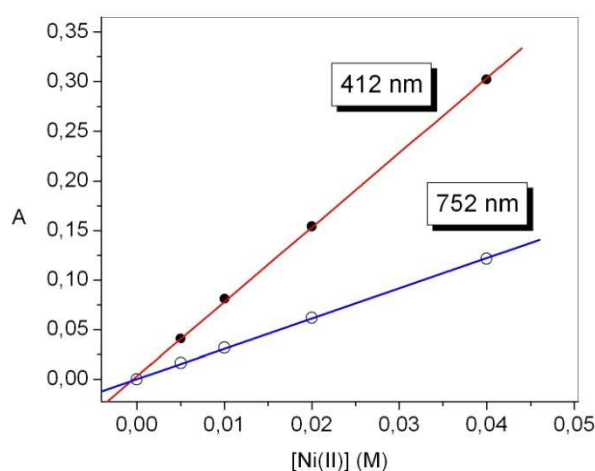


Figura 3.39. Determinación del coeficiente de extinción molar de las transiciones d-d en Ni^{2+} octaédrico en MeOH + 1% HCl. Se obtiene $7.6 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (412 nm) y $3.0 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ (752 nm).

Una vez determinados los coeficientes de extinción molar del ligando (a 260 nm) y de la parte metálica (a 412 y 752 nm), pudimos cuantificar independientemente cada zona (aromática y metálica). Para ello se prepararon dos disoluciones de complejos metálicos derivados de la α -amino amida derivada de la N-becilamina con estequiometrías 1:1 y 2:1 en metanol, respectivamente. Como los complejos son bastante insolubles en metanol, se adicionó 1 mL HCl 1% en metanol, destruyendo

así el complejo y pudiendo de esta manera cuantificar independientemente cada zona (aromática y metálica).

Finalmente se midió en el espectrofotómetro de UV-Vis y se obtuvo un espectro como el representado en la Figura 3.40, en el que se midió la absorbancia a 260 nm correspondiente a la zona aromática del ligando, y la absorbancia a 412 y 752 nm correspondiente a ion metálico.

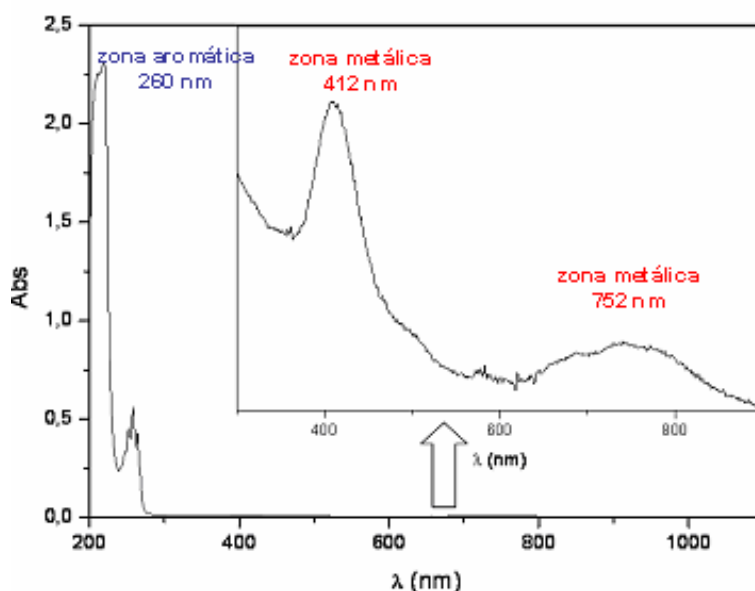


Figura 3.40. Espectro de absorción UV-vis del complejo 1:1 de níquel (II) de **11h**.

Como puede verse en la siguiente tabla, cuantificando la absorbancia de de la zona aromática (260 nm) y la del metal (412 nm), se obtuvieron unas relaciones L/M acordes con las estequiometrias 1:1 y 2:1 para los complejos metálicos formados. Los métodos de análisis son correctos puesto que se obtiene un balance de masas en torno al 100 %, lo cual nos indica un alto grado de pureza para los complejos metálicos.

Tabla 3.13. Análisis por UV-Vis de los complejos metálicos de **11h**.

Complejo Ni	Balance masas	Relación L/M
1:1	101%	0.95
2:1	99.8%	2.05

Esta metodología se aplicó a los complejos obtenidos con la familia de α -amino amidas sintetizada, y en todos los casos se obtuvo una relación L/M con valores razonables con errores inferiores al 5% para los complejos de estequiometría 1:1 y 2:1. De este modo disponíamos de una colección de complejos de diferente estequiometría perfectamente caracterizados.

Los análisis elementales indicaron que para los complejos de níquel de α -amino amidas con estequiometría 2:1 los resultados son aceptables, en cambio para los complejos 1:1 suele haber mayor variabilidad en los resultados.

Cuando se hace reaccionar el acetato de níquel (II) tetrahidratado en metanol con un exceso de base, en este caso, KOH, se forma el hidróxido de níquel (II), Ni(OH)₂, que se trata de un gel verde, voluminoso que se transforma en cristalino por calentamiento prolongado. Es un compuesto fácilmente soluble en ácidos y también en disoluciones acuosas de amoníaco, debido a la formación de aminas complejas; sin embargo es insoluble en disolventes orgánicos (THF, CH₂Cl₂, hexano, CHCl₃, tolueno). El hidróxido de níquel (II) no cataliza la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído, ya que el dietilzinc reduce el níquel (II) a níquel (0), el cual precipita y es inactivo. La contaminación con este compuesto puede estar presente en muchos de los complejos de estequiometría 1:1 dada su menor estabilidad y la presencia de un medio básico.

3.3.4. Adición enantioselectiva de compuestos de dialquilzinc a aldehídos catalizada por complejos de Ni (II) de α -amino amidas.

Los complejos de níquel (II) derivados de la α -amino amida **11h** fueron estudiados en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído y ambos mostraron excelentes selectividades y enantioselectividades. Como se muestra en la Tabla 3.11, bajo las mismas condiciones de reacción (tolueno, 0°C), la reacción llevada a cabo empleando un 10 % del complejo 1:1 da lugar al producto de adición con un rendimiento del 99% y una enantioselectividad del 97% del (*S*)-1-fenil-1-propanol, mientras que cuando se emplea el complejo 2:1 como catalizador (10% molar), se observó una alta enantioselectividad en el otro enantiómero del producto de adición (e.e. 92% de (*R*)-1-fenil-1-propanol).

Tabla 3.11. Resultados de la adición para los complejos 1:1 y 2:1 de **11h**.^a

Complejo	% mol cat	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. prod (%) ^c
1:1	10	99	94	97 (<i>S</i>)
2:1	10	99	94	92 (<i>R</i>)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et₂Zn y complejo de Ni (II) de 1:1.2:0.10.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

De modo que para las α -amino amidas quirales derivadas de aminoácidos simples, los complejos de níquel de estos ligando bidentados pueden adoptar dos estequiometrías diferentes (1:1 y 2:1), dando lugar a productos de adición de configuración opuesta. Esta propiedad nos permite ejercer un estereocontrol dual en

la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído en función de la relación estequiométrica del ligando y el metal. Un comportamiento similar fue descrito por Imamoto y colaboradores en la alilación asimétrica de 1,3-difenil-1-acetoxi-2-propeno con malonato de dietilo catalizada por complejos de Pd.³⁵ Estos autores observaron que la configuración absoluta del producto de alilación podía controlarse cambiando la relación paladio/ligando entre 1/1 y 1/2.

A continuación se llevó a cabo un estudio para ver si existía una influencia de la sal metálica utilizada en el proceso de formación del complejo de níquel. De modo que los ligandos derivados de la N-bencilamina se hicieron reaccionar con diferentes sales metálicas de níquel (NiBr₂ y NiCl₂) a temperatura ambiente y en metanol en presencia de un exceso de base (KOH) para dar finalmente el correspondiente complejo de níquel (II). Cuando se investigó la actividad catalítica de estos complejos en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído, se obtuvieron las mismas enantioselectividades que al utilizar el acetato de níquel (II) inicial como sal metálica. Además, se analizó la presencia de bromuro en los complejos de níquel utilizando un electrodo selectivo de bromuros pero los resultados mostraron una ausencia de bromuro en la estructura del complejo metálico.

Los complejos de níquel con estequiometría 2:1 son más estables que los complejos 1:1 bajo las condiciones de reacción (tolueno), lo que puede ser explicado en términos de la formación de agregados para el caso de los complejos 1:1. De hecho, el complejo 1:1 es insoluble en tolueno, mientras que el complejo 2:1 es bastante más soluble en dicho disolvente. Tras la adición de una disolución de dietilzinc (1.1 M en tolueno), el complejo 1:1 se solubiliza parcialmente en la mezcla de reacción aunque parte de él continua siendo insoluble; pudiendo ser una pequeña cantidad de Ni(OH)₂ la que permanece insoluble. Por el contrario, el complejo 2:1 se solubiliza totalmente dando una disolución anaranjada. Finalmente tras la adición del benzaldehído, en ambos casos se obtiene una disolución amarillenta. Cuando se disuelven ambos complejos en benzaldehído (sin la adición de dietilzinc), el complejo se disuelve totalmente y se obtiene una disolución amarilla. En este caso, el benzaldehído se coordina al complejo de níquel a través del par de electrones solitario del átomo de oxígeno. En nuestro caso, los datos parecen indicar que tras la adición del dietilzinc el complejo paramagnético de Ni²⁺ octaédrico que se forma con bandas de UV-Vis a 390, 650 y 1020 nm, se convierte en un complejo cuadrado plano diamagnético de color naranja con un máximo de absorción a 445 nm.

³⁵ Danjo, H.; Higuchi, M.; Yada, M.; Imamoto, T. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 603-606.

Como se ha indicado anteriormente, en función de la relación ligando:metal utilizada en la formación de los complejos metálicos, podemos obtener dos complejos claramente diferenciados y con propiedades catalíticas distintas, ya que cada uno da lugar a un enantiómero diferente y permite ejercer un estereocontrol dual de la reacción.

3.3.4.1. Optimización de las condiciones de reacción.

En primer lugar se llevó a cabo un proceso de optimización de las condiciones de reacción, incluyendo el estudio de diferentes variables, tales como la temperatura, el disolvente y la relación molar del catalizador. A la vista de los resultados inicialmente obtenidos (ver Tabla 3.11) decidimos operar con la α -amino amida derivada de la bencilamina y utilizar la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído como reacción patrón para optimizar las condiciones de reacción. Para ello, modificamos gradualmente todos los parámetros de la reacción patrón en busca del máximo rendimiento químico y enantioselectividad alcanzables.

3.3.4.1.1. Estudio del efecto del disolvente y la temperatura.

El primer parámetro que modificamos fue el disolvente, dada la dependencia de la enantioselectividad en las reacciones de alquilación de aldehídos frente a los disolventes empleados.³⁶ Cabe destacar que todos los disolventes empleados en el estudio, se utilizaron anhidros y recién destilados.

En primer lugar se optimizaron las condiciones de reacción para los complejos de estequiometría 1:1. Inicialmente, la reacción se llevó a cabo utilizando 0.1 equivalentes de catalizador y 1.2 equivalentes de Et_2Zn (1.1 M en tolueno) en una disolución de hexano a 0 °C. De los datos experimentales obtenidos observamos la superioridad del tolueno frente a los otros disolventes ensayados, principalmente, en términos de enantioselectividad. Al trabajar con disolventes apolares como el hexano, no se observó ninguna mejora en la enantioselectividad, sino una ligera disminución, aunque la conversión se mantuvo en valores cuantitativos. El empleo de disolventes con capacidad coordinante, tales como, acetonitrilo o THF, condujo a una disminución significativa tanto en la conversión como en los excesos enantioméricos. Así, podemos observar que la capacidad coordinante del disolvente empleado en las reacciones de

³⁶ (a) Soai, K.; Ookawa, A.; Kaba, T.; Ogawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7111-7115. (b) Gou, S. A.; Judeh, Z. M. A. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 281-283.

complejación puede influir notablemente en la enantioselectividad de la reacción ensayada.

Habiendo establecido el tolueno como el disolvente más efectivo para este sistema catalítico, seguidamente se estudió con este disolvente la influencia de la temperatura. El efecto de la temperatura se investigó dado que es conocido que las adiciones de dialquilzinc a aldehídos alcanzan generalmente una máxima enantioselectividad a una determinada temperatura, que se conoce como temperatura de inversión.³⁷ En nuestro caso, observamos un incremento progresivo de la enantioselectividad al operar a temperaturas más bajas, mientras eran necesarios tiempos de reacción más largos para completar la reacción. Al llevar a cabo la reacción a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, se observó una ligera disminución en la velocidad de reacción (conversión 74%) y, se precisaron 24 horas para completa la reacción, mientras que la enantioselectividad fue similar a la obtenida a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ (e.e. 98%). Por otra parte, al llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente la enantioselectividad se redujo ligeramente (e.e. 90%). De acuerdo con estos resultados, las mejores condiciones para llevar a cabo la adición enantioselectiva de Et_2Zn a benzaldehído en presencia de complejos de níquel (II) de estequiometría 1:1 implican el empleo de tolueno a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Tabla 3.14. Adición de Et_2Zn a benzaldehído en diferentes disolventes catalizada por el complejo 1:1.^a

Disolvente	Temperatura ($^{\circ}\text{C}$)	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
Hexano	0	99	93	93 (S)
Tolueno	0	99	94	97 (S)
CH_3CN	0	85	87	76 (S)
THF	0	80	88	78 (S)
CH_2Cl_2	0	99	93	91 (S)
Tolueno	-20	74	98	98 (S)
Tolueno	25	99	81	90 (S)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et_2Zn y complejo de Ni (II) de 1:1.2:0.10.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

El mismo estudio se repitió para el complejo de estequiometría 2:1, obteniendo unos resultados similares. Como puede verse en la Tabla 3.15, al llevar a cabo la reacción en disolventes con capacidad coordinante disminuye la enantioselectividad del proceso. Al cambiar la temperatura de la reacción a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$, la conversión disminuyó hasta el 69%; sin embargo, el exceso enantiomérico (e.e. 94%) se

³⁷ (a) Yus, M.; Ramón, D. J.; Prieto, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1629-1644. (b) Balsells, J.; Davis, T. J.; Carroll, P.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10336-10348.

incrementó ligeramente respecto a los resultados obtenidos a 0 °C. A temperatura ambiente la conversión fue prácticamente idéntica pero la selectividad y el exceso enantiomérico fueron inferiores a las obtenidas a 0 °C.

Tabla 3.15. Adición de Et₂Zn a benzaldehído en diferentes disolventes catalizada por el complejo 2:1.^a

Disolvente	Temperatura (°C)	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
Hexano	0	99	93	88 (<i>R</i>)
Tolueno	0	99	94	92 (<i>R</i>)
CH ₃ CN	0	85	87	74 (<i>R</i>)
THF	0	80	88	71 (<i>R</i>)
CH ₂ Cl ₂	0	99	93	86 (<i>R</i>)
Tolueno	-20	69	99	94 (<i>R</i>)
Tolueno	25	99	77	86 (<i>R</i>)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et₂Zn y complejo de Ni (II) de 1:1.2:0.10.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

Por tanto, las condiciones que conducen a mejores resultados en cuanto a conversión y enantioselectividad fueron 0°C y tolueno como disolvente.

3.3.4.1.2. Estudio de la relación molar del catalizador.

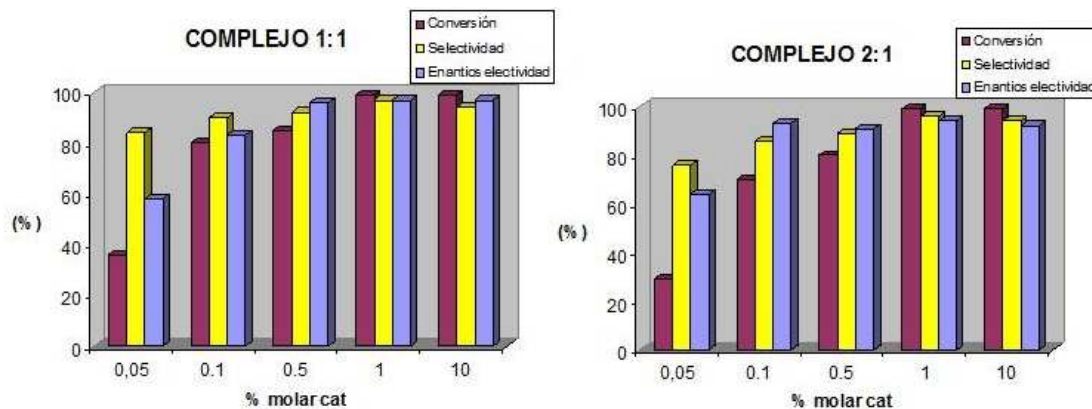
Una vez se comprobó que la temperatura óptima y el mejor disolvente para llevar a cabo la reacción era el tolueno, se analizó el efecto de la relación molar del catalizador sobre el rendimiento y la enantioselectividad de la reacción. Así, diferentes relaciones molares de los complejos de níquel derivados de la α -aminobencil amida fueron examinados en la adición de dietilzinc a benzaldehído a 0°C. Los resultados se muestran en la Tabla 3.16. Bajo las mismas condiciones de reacción (18 horas de reacción), la adición enantioselectiva utilizando un 10 mol % del complejo de níquel tiene lugar con una elevada conversión, selectividad y enantioselectividad dando el 1-fenil-1-propanol como producto principal. Al disminuir la relación molar de catalizador al 1%, se aumenta la selectividad de la reacción. Sin embargo, para cantidades menores de catalizador, tales como, 0.5 y 0.1 % molar, el rendimiento disminuye sustancialmente al igual que la selectividad y el exceso enantiomérico. Los mismos resultados se obtuvieron al trabajar tanto con el complejo 1:1 como con el complejo 2:1.

Tabla 3.16. Adición de Et_2Zn a benzaldehído para diferentes cantidades de complejos.

Complejo	% mol cat	Conversión (%) ^a	Selectividad (%) ^a	e.e. (%) ^b
1:1	10	99	94	97 (S)
1:1	1	99	97	97 (S)
1:1	0.5	85	92	96 (S)
1:1	0.1	80	90	83 (S)
1:1	0.05	36	84	64 (S)
2:1	10	99	94	92 (R)
2:1	1	99	96	94 (R)
2:1	0.5	80	89	91 (R)
2:1	0.1	70	86	93 (R)
2:1	0.05	29	76	58 (R)

^a Conversión y selectividad determinadas por RMN. ^b Determinado por HPLC (Chiracel OD).

Así, se puede concluir que el empleo de un 1 % molar del complejo de níquel (bien con estequiometría 1:1 o 2:1) conduce a los mejores resultados en términos de conversión, selectividad y enantioselectividad tras 18 horas de reacción. Es evidente que los resultados son excelentes, ya que los catalizadores siguen siendo activos incluso a cantidades del 0.1 % molar, lo cual nos indica que son catalizadores extremadamente activos.


Figura 3.41. Estudio de la relación molar del catalizador.

3.3.4.1.3. Estudio de la velocidad de reacción.

El siguiente paso fue el analizar la velocidad de la reacción de adición en presencia del complejo de níquel (II). La reacción de benzaldehído con un exceso de dietilzinc (relación molar 1:2.2) en presencia de una cantidad catalítica de un complejo de níquel (II) de la α -amino amida **11h**, tras la hidrólisis de la mezcla de reacción, da lugar al 1-fenil-1-propanol y alcohol bencílico. El alcohol bencílico resulta de la reducción del benzaldehído y se obtiene como producto minoritario.

El estudio de la velocidad de reacción fue llevado a cabo empleando un 1% molar de los catalizadores 1:1 y 2:1 derivados de la α -amino amida **11h**. El estudio nos ha mostrado que el complejo de estequiometría 1:1 es más activo que el complejo 2:1, es decir, la velocidad de reacción es mucho más rápida. Así, para el complejo 1.1, la reacción se ha completado prácticamente tras 8 horas con agitación a temperatura ambiente. Sin embargo, cuando se emplea el complejo de estequiometría 2:1, fueron necesarias aproximadamente 16-18 horas. En la Tabla 3.17 se muestran las concentraciones relativas de los reactivos y los productos de la reacción de adición calculados a partir de las integrales de los protones mediante RMN de ^1H para el complejo 1:1.

Tabla 3.17. Estudio de la velocidad de adición para el complejo 1:1 de la α -amino amida **11h**.

Tiempo (h)	Benzaldehído	Alcohol bencílico	1-fenil-1-propanol
0.0	100.00	0.00	0.00
0.5	73.25	3.56	23.19
1.0	65.12	3.59	31.29
1.5	58.96	4.12	36.92
2.0	50.24	5.89	43.87
2.5	37.45	5.45	57.10
3.0	30.55	6.01	63.44
3.5	26.12	5.47	68.41
4.0	21.45	4.99	73.56
4.5	16.32	4.52	79.16
5.0	10.77	4.87	84.36
5.5	5.67	5.08	89.25
6.0	4.89	5.12	89.99
6.5	2.34	4.56	93.09
7.0	1.20	4.12	94.68
8.0	1.32	2.87	95.81
18.0	0.00	3.89	96.11

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et_2Zn y complejo 1:1 de 1:1.2:0.01.

^b Conversión y selectividad determinadas por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

Como se observa en la Tabla 3.17, la reacción se completa aproximadamente al cabo de 8 horas y el alcohol bencílico se forma al inicio de la reacción. Ello puede ser debido a que al inicio de la reacción hay un gran exceso de dietilzinc en la mezcla de reacción, y por tanto el benzaldehído puede reducirse a alcohol bencílico con mayor facilidad.

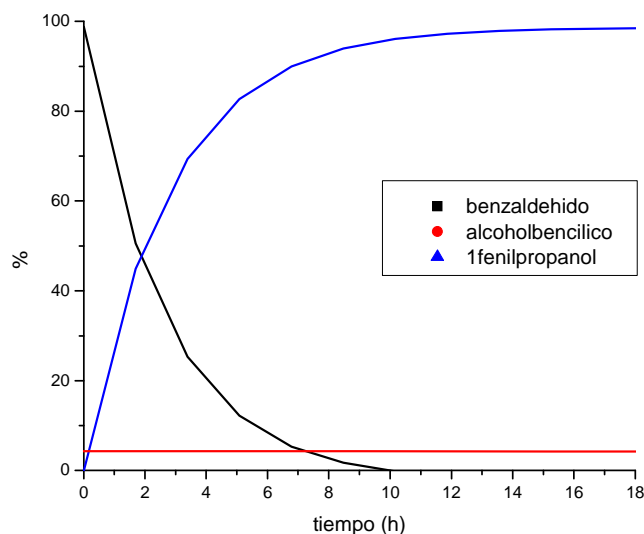


Figura 3.42. Velocidad de reacción para el complejo 1:1 empleando un 1% molar.

Tabla 3.18. Estudio de la velocidad de adición para el complejo 2:1 de la α -amino amida **11h**.

Tiempo (h)	Benzaldehído	Alcohol bencílico	1-fenil-1-propanol
0.0	100.00	0.00	0.00
0.5	89.45	3.76	6.79
1.0	73.18	4.25	22.57
1.5	65.95	5.50	28.55
2.0	59.37	7.85	32.78
2.5	48.24	9.58	42.18
3.0	40.59	9.36	50.05
3.5	37.43	9.89	52.68
4.0	35.20	8.00	56.8
5.0	29.27	8.89	61.84
5.5	25.8	8.58	65.62
6.0	22.5	6.61	70.89
6.5	19.39	4.39	76.22
7.0	17.38	4.50	78.12
8.0	14.19	3.46	82.35
18.0	0.00	3.59	96.41

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et_2Zn y complejo 2:1 de 1:1.2:0.01.

^b Conversión y selectividad determinadas por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

Para el complejo 2:1 la reacción es más lenta y en este caso el alcohol bencílico también se forma al inicio de la reacción debido al exceso de dietilzinc presente en la

mezcla de reacción. En este caso, la reacción es mucho más lenta y se precisan unas 18 horas para completar la reacción.

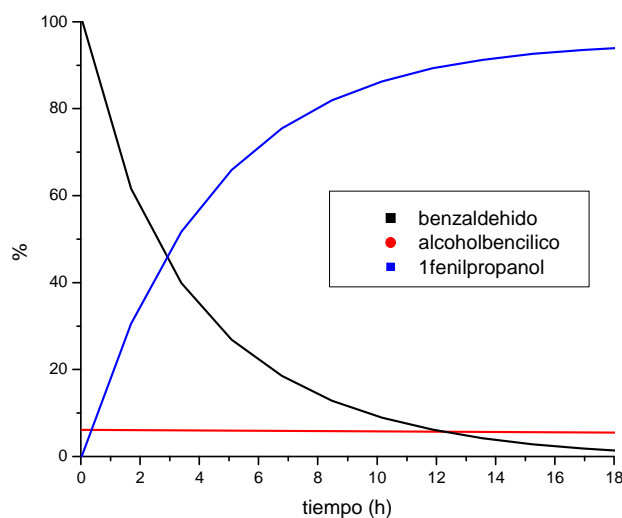


Figura 3.43. Velocidad de reacción para el complejo 2:1 empleando un 1% molar.

En principio parece lógico pensar que una especie de níquel (II) peor coordinada y con menor impedimento estérico, como es el caso del complejo 1:1; sea más reactiva que el complejo de estequiometría 2:1, donde el níquel (II) está “mejor” coordinado y con un impedimento estérico mayor.

3.3.4.2. Estudio de los efectos no lineales.

Puesto que el estudio de los efectos no lineales proporciona información sobre las especies catalíticas que actúan en la reacción enantioselectiva,³⁸ se decidió realizar un estudio de los efectos no lineales de los complejos de níquel (II) en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído. Así los dos enantiómeros de la fenilalanina N-Cbz protegida se convirtieron en los correspondientes ésteres activados de N-hidroxisuccinimida por reacción con N-hidroxisuccinimida en presencia de DCC. Estos ésteres activados se hicieron reaccionar con N-benzilamina y la N-Cbz α -bencilamino amida se obtuvo con elevados rendimientos. Finalmente la desprotección con HBr/AcOH fue prácticamente cuantitativa y permitió la obtención de ambos productos con buenos rendimientos.

El siguiente paso fue la preparación de mezclas de ligandos con diferentes excesos enantioméricos de ligando, para ello se mezclaron las α -amino amidas derivadas de la

³⁸ Satyanarayana, T.; Abraham, S.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 456-494.

L-fenilalanina y *D*-fenilalanina en las proporciones correspondientes y se formaron los correspondientes complejos de níquel (II) por reacción con acetato de níquel (II) y en presencia de base.

El estudio de los efectos no lineales para los complejos de estequiometría 1:1 y 2:1 mostró resultados diferentes en la reacción estudiada. En el caso del complejo 1:1, se observó un efecto no lineal negativo en la formación del (*S*)-1-fenil-1-propanol como producto de adición, lo que sugiere la formación de un agregado. En la Tabla 3.19 se muestran las conversiones, las selectividades y los excesos enantioméricos obtenidos al utilizar mezclas de diferente exceso enantiomérico de catalizador de níquel (II).

Tabla 3.19. Adición de dietilzinc para el complejo 1:1 derivado de **11h**.^a

e.e. cat (%)	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. prod <i>S</i> (%) ^c
0	99	88	0
10	99	91	1
20	99	90	3
30	99	88	5
40	99	88	10
50	99	93	15
60	99	86	29
70	99	89	40
80	99	92	55
90	99	90	67
100	99	94	97

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et₂Zn y complejo 1:1 de 1:1.2:0.01.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

El efecto no lineal negativo puede explicarse considerando la formación de especies intermedias del tipo (LM)_n, donde las especies heteroquirales son menos estables que las homoquirales. El catalizador-(*R*)-Ni y el catalizador-(*S*)-Ni reaccionan en solución para dar los oligómeros homoquirales (*R*)-(*R*) y (*S*)-(*S*) y la especie heteroquiral (*R*)-(*S*). Si los oligómeros homoquirales son más estables que el oligómero heteroquiral y la reacción transcurre a través de las especies monoméricas, puesto que la disociación del oligómero heteroquiral es más rápida; la mayor parte del monómero proviene de oligómero heteroquiral, lo que contribuye a disminuir el exceso enantiomérico del producto porque hay mezclas R/S.³⁹ En la Figura 3.44 se muestra las estructuras de

³⁹ (a) Mikami, K.; Terada, M. *Tetrahedron* **1992**, *48*, 5671-5680. (b) Finn, M. G.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 113-126. (c) Pitchen, P.; Dunach, E.; Deshmukh, M. N.; Kagan, H.

los posibles dímeros para los complejos de Ni (II) basándonos en los dímeros propuestos por Noyori para los complejos de los complejos de Zn (II) de DIAB.⁴⁰

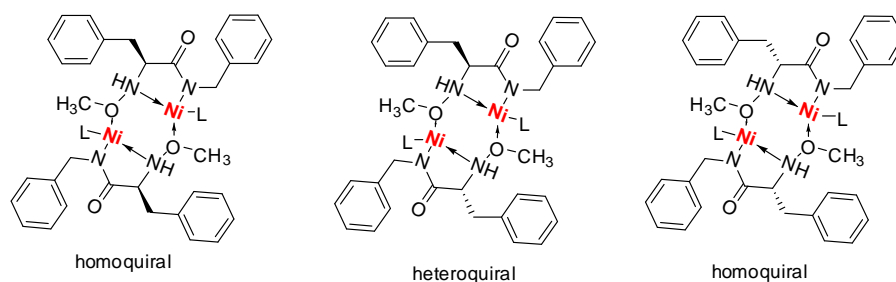


Figura 3.44. Posibles dímeros formados en disolución entre los complejos de α -amino amidas.

Por otro lado, en el caso de un sistema con dos ligandos quirales, cuando el ligando no se encuentra de forma enantiopura, pueden formarse al menos dos tipos de especies diastereoméricas, que pueden ser homoquirales o heteroquirales. Teniendo en cuenta este modelo, los complejos homoquirales y el complejo *meso* generan, respectivamente, productos enantiopuro y una mezcla racémica. Al igual que para los complejos de estequiometría 1:1, en primer lugar se prepararon mezclas de ligandos con diferentes excesos enantioméricos de ligando y finalmente se preparó el complejo de níquel en las condiciones de formación de complejos 2:1. Los resultados de la adición se muestran en la Tabla 3.20.

Tabla 3.20. Adición de dietilzinc para el complejo 2:1 derivado de **11h**.^a

e.e. cat (%)	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. prod R (%) ^c
0	99	88	0
10	99	89	9
20	99	91	16
30	99	87	27
40	99	85	35
50	99	90	45
60	99	95	57
70	99	89	66
80	99	85	78
90	99	90	85
100	99	94	94

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et₂Zn y complejo 2:1 de 1:1.2:0.01.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

B. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 8188-8193. (d) Guillaneux, D.; Zhao, S. H.; Samuel, O.; Rainford, D.; Kagan, H. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 9430-9439.

⁴⁰ Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, **1994**, p. 255-297.

El estudio de los efectos no lineales para los complejos de estequiometría 2:1 muestra una correlación lineal entre el exceso enantiomérico del producto y el exceso enantiomérico del ligando.

En la Figura 3.45 se muestran los posibles complejos homoquirales y heteroquirales que se pueden formar en el caso de los complejos 2:1. En este caso pueden formarse los dos tipos de complejo homoquirales, con configuración *RR* y *SS*, respectivamente. Por otra parte, puede formarse el complejo heteroquiral *RS*. Cabe destacar que el complejo 2:1 homoquiral de configuración (*R,R*) favorece la formación del (*R*)-1-fenil-1-propanol (92% e.e.), mientras que su enantiomero (*S,S*) favorece la formación del alcohol secundario de configuración *S*. Por otra parte, el complejo heteroquiral (forma *meso*) genera la mezcla racémica. Esto hace que, en ausencia de procesos de agregación, habría que esperar siempre una correlación lineal entre la pureza óptica del producto obtenido y los valores de e.e. del catalizador, independientemente de que predominen un tipo u otro de complejos 2:1. La observación del efecto lineal en el caso del complejo 2:1 sugiere que en este caso no se produce la formación de agregados.

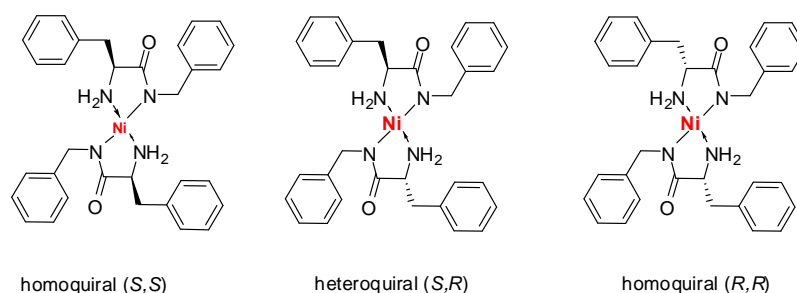


Figura 3.45. Diferentes complejos 2:1 en disolución entre los complejos de α -amino amidas.

En la Figura 3.46 se representa gráficamente el exceso enantiomérico del producto de la reacción de adición frente al exceso enantiomérico del ligando utilizado para los dos tipos de complejos, mientras que la línea de puntos representa el comportamiento lineal.

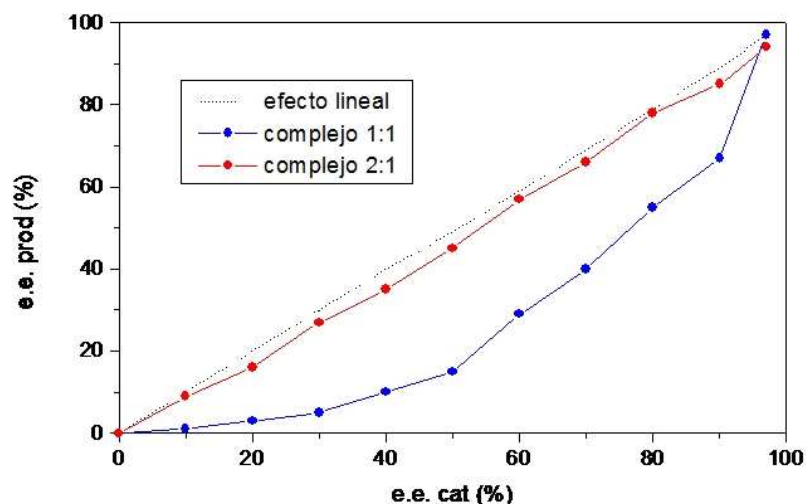


Figura 3.46. Representación de los efectos no lineales para los complejos de Ni (II) de **11h**.

Lo único que podemos decir es que la observación de un efecto no lineal demuestra la participación de especies diméricas/oligoméricas para los complejos de estequiometría 1:1, pero no para los 2:1 (como cabe esperar en este caso); aunque no se disponen de más detalles sobre la naturaleza de estos complejos.⁴¹

Para estudiar la estabilidad de los compuestos homquirales y heteroquirales de estequiometría 2:1 se ha calculado la estabilidad relativa de los ligandos homo y heteroquirales de las α -amino amidas empleando el sistema modelo representado en la Figura 3.47. Como aproximación, y para facilitar los cálculos teóricos y evitar un análisis conformacional exhaustivo, se ha utilizado una α -amino amida simple, derivada de la alanina y sintetizada a partir de la N-metilamina.

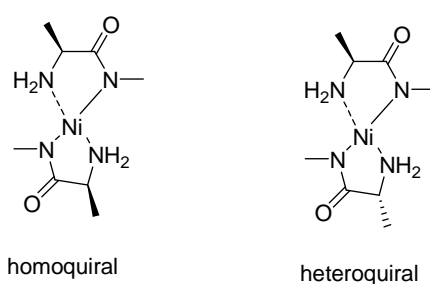


Figura 3.47. Complejos de níquel (II) estudiados a nivel teórico.

⁴¹ (a) Bolm, C.; Muñoz-Fernández, K.; Seger, A.; Raabe, G. Günther, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7860-7867. (b) Bolm, C.; Muñoz, K.; Hildebrand, J. P. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 491-493. (c) Wipf, P.; Pierce, J. G.; Wang, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3605-3611. (d) Braga, A. L.; Ludtke, D. S.; Wessjohann, L. A.; Paixao, M. W.; Schneider, P. H. *J. Mol. Catal. A* **2005**, *229*, 47-50. (e) Hatano, M.; Miyamoto, T.; Ishihara, K. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 6474-6484.

Los complejos anteriores han sido optimizados utilizando el software de cálculos teóricos *Spartan'04* empleando una base de cálculo RB3LYP/LACVP* y pseudopotenciales para el átomo de níquel. Las estructuras minimizadas en la Figura 3.48.

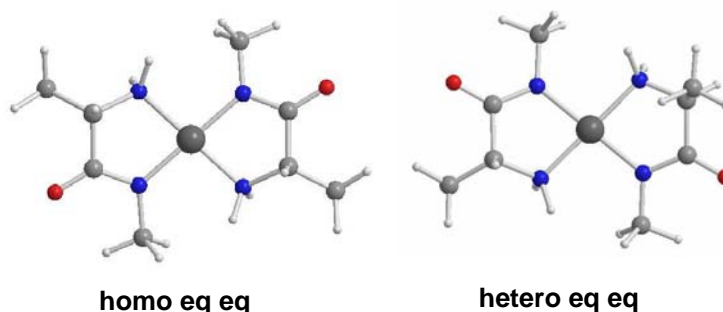


Figura 3.48. Geometrías optimizadas para los complejos modelo de níquel (II) 2:1.

Las energías relativas calculadas de este modo para los compuestos modelo homquirales y heteroquirales se muestran en la Tabla 3.21.

Tabla 3.21. Resultados de la optimización con la base de cálculo RB3LYP/LACVP*.

Complejo	E_{rel} (kcal/mol)	Dist. Boltzmann
Homo eq eq	0.00	0.477
Hetero eq eq	0.21	0.334
Hetero ax eq	0.69	0.149
Homo ax ax	1.47	0.040

Los cálculos teóricos sugieren una mayor estabilidad de los compuestos homquirales sobre los heteroquirales. Por tanto, podemos concluir que el complejo heteroquiral no será la especie predominante en la mezcla de reacción.

3.3.4.3. Estudio del estereocontrol dual.

Además de los indicadores tradicionales para definir la eficiencia de un catalizador en el campo de la catálisis asimétrica tales como la conversión, la selectividad o la enantioselectividad, hay un factor adicional que debe tenerse en cuenta al diseñar catalizadores prácticos y efectivos dentro de este campo. Así, debe ser posible la obtención de ambos enantiómeros del producto final obtenido en el proceso catalítico con el fin de garantizar que puede obtenerse el isómero deseado.⁴² Esta última

⁴² (a) Collins, A. N.; Sheldrake, G.; Crosby, J. *Chirality in Industry*, Wiley, New York, **2001**, pp 1-11. (b) Blaser, H. U.; Schmidt, E. in *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale: Challenges, Approaches and Solutions*, Wiley, New York, **2004**, pp. 1-20.

condición se puede conseguir generalmente mediante la preparación de los dos enantiómeros del ligando quiral correspondiente. Sin embargo, una aproximación diferente y más innovadora, consiste en obtener un estereocontrol dual sobre la reacción quiral estudiada, en la cual una modificación sobre las condiciones de reacción o sobre los componentes estructurales no quirales permite la obtención de cualquiera de los enantiómeros empleando una única configuración de los elementos quirales del catalizador.⁴³ Algunos ejemplos de esta última aproximación incluyen variaciones en la naturaleza del soporte polimérico en catalisis heterogénea.⁴⁴ Actualmente, se está prestando mucha atención al estudio de la inducción de ambas enantioselectividades empleando una única fuente quiral y modificando las condiciones de reacción. Los trabajos pioneros en este campo fueron llevados a cabo por Mosher y colaboradores a principios de los años 70.⁴⁵ A partir de este trabajo, se han publicado numerosos artículos en los que se puede invertir la enantioselectividad en procesos de catálisis asimétrica mediante modificaciones de la estructura del ligando quiral,⁴⁶ modificaciones en los sustituyentes del sustrato,⁴⁷ variaciones de la temperatura,⁴⁸ mediante la adición de aditivos.⁴⁹ Recientemente, Shibasaki *et al.* publicaron un ejemplo donde la inversión de la enantioselectividad era obtenida por

⁴³ (a) Kim, Y. H. *Acc. Chem. Res.* **2001**, *34*, 955-962. (b) Sibi, M.P.; Liut, M. *Curr. Org. Chem.* **2001**, *5*, 719-755. (c) Zanoni, G.; Castronovo, F.; Franzini, M.; Vidari, G.; Giannini, E. *Chem. Soc. Rev.* **2003**, *32*, 115-129.

⁴⁴ (a) Altava, B.; Burguete, M. I.; Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; Luis, S. V.; Vicent, M. *J. Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1503-1506. (b) Altava, B.; Burguete, M. I.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V.; Vicent, M. *J. Green Chem.* **2006**, *8*, 717-726.

⁴⁵ (a) Yamaguchi, S.; Mosher, H. S.; Pohland, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 9254-9255. (b) Yamaguchi, S.; Mosher, H. S. *J. Org. Chem.* **1973**, *38*, 1870-1877.

⁴⁶ (a) Ait-Haddou, H.; Hoarau, O.; Cramailere, D.; Pezet, F.; Daran, J.-C.; Balavoine, G. G. A. *Chem. Eur. J.* **2004**, *10*, 699-707. (b) Zeng, W.; Chen, G.-Y.; Zhou, Y.-G.; Li, Y.-X. *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 750-751.

⁴⁷ (a) Wilkinson, J. A.; Rossington, S. B.; Leonard, J.; Hussein, N. *Tetrahedron: Lett.* **2004**, *45*, 1191-1193. (b) Kitagawa, O.; Matsuo, S.; Yotsumoto, K.; Taguchi, T. *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 2524-2527. (c) Binder, C. M.; Bautista, A.; Zaidlewicz, M.; Krzemiński, M. P.; Oliver, A.; Singaram, B. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 2337-2343.

⁴⁸ (a) Sibi, M.P.; Gorikunti, U.; Liu, M. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8357-8363. (b) Trost, B. M.; Fettes, A.; Shireman, B. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 2660-2661.

⁴⁹ (a) Zhang, W.; Shi, M. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 3467-3476. (b) Lutz, F.; Igarashi, T.; Kawasaki, T.; Soai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12206-12207. (c) Lutz, F.; Igarashi, T.; Kinoshita, T.; Asahina, M.; Tsukiyama, K.; Kawasaki, T.; Soai, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2956-2958.

un cambio en la molecularidad de la especie catalítica formada por un ligando quiral de Gd.⁵⁰

Con el fin de profundizar en el análisis del estereocontrol dual observado en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído, se prepararon diversas mezclas que contenían diferentes relaciones molares de complejos de estequiometría 1:1 y 2:1 y se estudió su actividad catalítica en las condiciones óptimas (tolueno, 1% catalizador, 0°C). Así, cuando un exceso del complejo 1:1 estaba presente en la mezcla de reacción, el enantiómero principal del producto de adición era el de la configuración absoluta (*S*) y si por el contrario, había un exceso del complejo 2:1 en la mezcla de reacción, el alcohol obtenido tenía una configuración absoluta (*R*); sin embargo cuando la adición se llevaba a cabo en presencia de la misma relación molar de complejo 1:1 y 2:1, se obtuvo prácticamente una mezcla racémica del producto de adición de la reacción (e.e. 3%). Al representar gráficamente el exceso enantiomérico del producto de adición y el exceso de la relación molar de los complejos de estequiometría 1:1 sobre el de estequiometría 2:1 se observó una relación lineal ($R = 0.99985$). Este resultado nos indica que no existe una tendencia al intercambio entre el complejo 1:1 y el 2:1 en las condiciones de reacción, es decir, cuando se mezclan en tolueno y tras adicionar dietilzinc y benzaldehído.

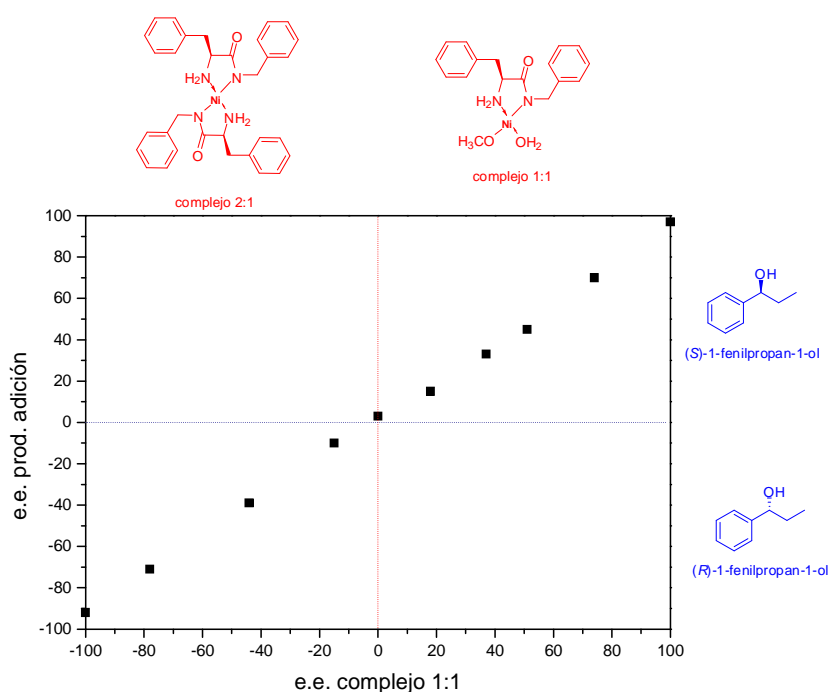


Figura 3.49. Relación lineal entre el exceso enantiomérico del producto de adición y el exceso

⁵⁰ Kato, N.; Mita, T.; Kanai, M.; Therrien, B.; Kawano, M.; Yamaguchi, K.; Danjo, H.; Sei, Y.; Sato, A.; Furusho, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 6768-6769.

de la relación molar del complejo de estequiometría 1:1 sobre el de estequiometría 2:1 de **11h**.

El siguiente paso de la investigación fue estudiar si el estereocontrol dual observado en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído se mantenía cuando se utilizaban otras α -amino amidas y otros aldehídos. Por lo tanto, siguiendo la metodología de síntesis de α -amino amidas se prepararon varias α -amino amidas con una estructura similar a la derivada de la N-bencilamina, tal como se muestra en la Figura 3.50. Así, se emplearon la *p*-tolilmetilamina y la (4-metoxifenil)metilamina, para obtener las correspondientes α -amino amidas con excelentes rendimientos.

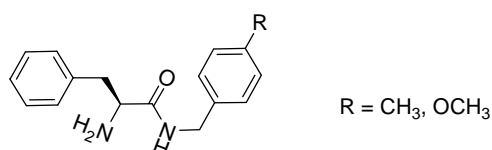


Figura 3.50. α -Amino amidas derivadas de la N-bencilamina

Finalmente, se prepararon y caracterizaron los correspondientes complejos de níquel con estequiometrías 1:1 y 2:1, respectivamente. La metodología de análisis de los complejos metálicos descrita anteriormente se aplicó a estos complejos y en todos los casos se obtuvo una relación L/M con valores con errores inferiores al 5% tanto para los complejos de estequiometría 1:1 como 2:1. Adicionalmente, los análisis elementales dieron unos resultados satisfactorios para los complejos analizados.

A continuación se estudió la actividad catalítica de estos complejos en la adición de dietilzinc a benzaldehído y a 1-naftaldehído. Los resultados de la catálisis para estos complejos en las condiciones óptimas de reacción (1% molar complejo, tolueno, 0°C, 18 horas) se muestran en la Tabla 3.22.

Como se observa en la Tabla 3.22, las α -amino amidas forman complejos de níquel (II) que actúan como buenos catalizadores en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído. Las conversiones obtenidas en todos los casos fueron del 99%. Tanto estas como la selectividad, han sido determinadas mediante análisis de RMN de ¹H del crudo obtenido, después del tratamiento con una solución de HCl 0.1 M. En este caso, los sustituyentes en la posición *para* contribuyen a disminuir el exceso enantiomérico respecto al obtenido con la α -bencilamino amida, aunque esta disminución no es muy dramática. Como se dijo anteriormente para los complejos de níquel derivados de la α -bencilamino amida, también se observa una inversión en la configuración del producto de adición para las bencilamino amidas sustituidas en *para* en función de la estequiometría del complejo de Ni (II) utilizado, es decir, estequiometría 1:1 o 2:1. Cabe destacar, que se obtienen mejores enantioselectividades cuando se utiliza el

complejo de estequiometría 2:1; sin embargo, el complejo 1:1 es ligeramente más selectivo que el 2:1.

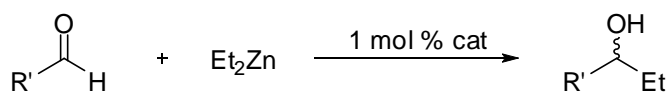






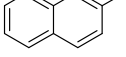
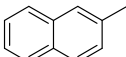
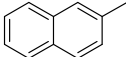
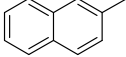
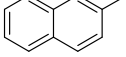
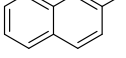


Tabla 3.22. Adición de dietilzinc a aldehídos en tolueno a 0°C.^a

R	Complejo	R'	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
H	(1:1)		99	94	97 (S)
H	(2:1)		99	94	92 (R)
CH ₃	(1:1)		99	90	80 (S)
CH ₃	(2:1)		99	88	85 (R)
OCH ₃	(1:1)		99	92	68 (S)
OCH ₃	(2:1)		99	89	85 (R)
H	(1:1)		99	96	82 (S)
H	(2:1)		99	95	88 (R)
CH ₃	(1:1)		99	93	78 (S)
CH ₃	(2:1)		99	89	82 (R)
OCH ₃	(1:1)		99	90	76 (S)
OCH ₃	(2:1)		99	91	84 (R)











^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et₂Zn y complejo de Ni (II) de 1:1.2:0.10.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

Las α -amino amidas derivadas de aminas aromáticas también presentan actividades catalíticas y elevadas enantioselectividades. Como puede observarse en la Tabla 3.23, las mejores actividades catalíticas y enantioselectividades se obtuvieron para los complejos de estequiometría 2:1, en comparación con sus homólogos 1:1. Este efecto puede ser debido a la presencia de mezclas de ambos complejos al trabajar en condiciones de reacción 1:1, tal y como se observó por espectrometría de masas. De

modo que el hecho de tener mezclas de ambos complejos hace que disminuya el exceso enantiomérico.

Tabla 3.23. Adición de dietilzinc a aldehídos en tolueno a 0°C.^a

R	Complejo	R'	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
H	(1:1)		99	92	85 (<i>S</i>)
H	(2:1)		99	91	93 (<i>R</i>)
CH ₃	(1:1)		99	90	80 (<i>S</i>)
CH ₃	(2:1)		99	90	89 (<i>R</i>)
OCH ₃	(1:1)		99	92	68 (<i>S</i>)
OCH ₃	(2:1)		99	87	93 (<i>R</i>)
C(CH ₃) ₃	(1:1)		99	92	17 (<i>R</i>)
C(CH ₃) ₃	(2:1)		99	88	88 (<i>R</i>)
CF ₃	(1:1)		99	87	17 (<i>S</i>)
CF ₃	(2:1)		99	86	83 (<i>R</i>)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et₂Zn y complejo de Ni (II) de 1:1.2:0.10.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

Este estereocontrol dual observado para los complejos metálicos de Ni (II) puede ser debido a la existencia de diferentes estados de transición que catalizan la reacción hacia la formación de enantiómeros de configuración opuesta.

Dean y Hitchcock observaron un estereocontrol dual en la adición de dietilzinc a aldehídos en presencia y ausencia de tetraisopropóxido de titanio.⁵¹ Los excesos enantioméricos obtenidos en ausencia de Ti(O^{*i*}Pr)₄ favorecen la formación del enantiomero de configuración (*S*), mientras que en la presencia de Ti(O^{*i*}Pr)₄ favorecen la formación del enantiomero (*R*). La formación de enantiómeros opuestos se atribuye a la existencia de diferentes estados de transición bien de zinc o de titanio.

⁵¹ Dean, M. A.; Hitchcock, S. R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2563–2567.

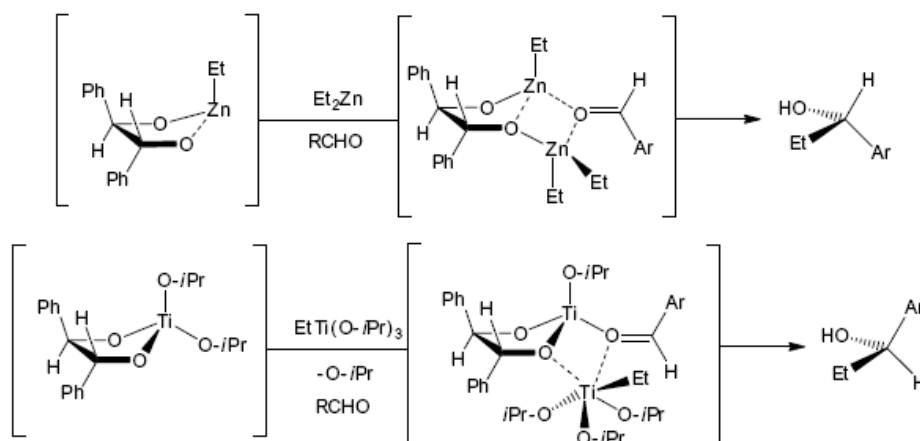


Figura 3.51. Mecanismo propuesto por Dean y Hitchcock para los procesos enantiodivergentes.

Lu y colaboradores observaron un cambio en la enantioselectividad del producto de adición a aldehídos empleando $\text{Ti}(\text{O}^i\text{Pr})_4$ y Et_2Zn en presencia de un ligando tridentado derivado de la efedrina.⁵² Estos autores sugirieron que el cambio en la toxicidad observado podía ser debido a diferencias en los ‘*modos de coordinación*’, cuando el zinc o el titanio son los átomos centrales en el complejo de coordinación catalíticamente activo. Así mismo, existen algunas publicaciones sobre la inversión de la enantioselectividad en la adición asimétrica a aldehídos que han sido atribuidas a cambios estructurales de los sistemas catalíticos.⁵³

3.3.3.5. Estudio mediante espectroscopia de dicroísmo circular.

El dicroísmo circular (*circular dichroism*, CD) es una técnica muy útil para la determinación de una manera sencilla e inequívoca las configuraciones absolutas de moléculas orgánicas quirales en disolución.⁵⁴ Recientemente esta técnica ha sido empleada como una herramienta muy útil en la caracterización estructural y en la

⁵² (a) Mao, J.; Wan, B.; Zhang, Z.; Wang, R.; Wu, F.; Lu, S. *J. Mol. Catal. A* **2005**, *225*, 33-37. (b) Mao, J.; Wan, B.; Wang, R.; Wu, F.; Lu, S. *J. Mol. Catal. A* **2005**, *232*, 9-12.

⁵³ (a) Tanaka, T.; Hayashi, M. *Synthesis* **2008**, *21*, 3361-3376. (b) Huang, H.; Zheng, Z.; Chen, H.; Bai, C.; Wang, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1285-1289. (c) Huang, H.; Chen, H.; Hu, X.; Bai, C.; Zheng, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 297-304. (d) Cobb, A. J. A.; Marson, C. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1547-1550. (e) Goldfuss, B.; Steigelmann, M.; Rominger, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *9*, 1785-1792. (f) Sibi, M. P.; Chen, J.-X.; Cook, G. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 3301-3304. (g) Kimura, K.; Sugiyama, E.; Ishizuka, T.; Kunieda, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 3147-3150.

⁵⁴ (a) Berova, N.; Bari, L. D.; Pescitelli, G. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 914-931. (b) Berova, N.; Nakanishi, K.; Woody, R. W. *Circular Dichroism. Principles and Applications*, 2nd ed, Wiley-VHC, New York, **2007**.

determinación de la configuración absoluta de complejos de Ni (II) derivados de bases de Schiff quirales.⁵⁵

Dada la gran utilidad de esta técnica, se decidió estudiar el complejo metálico mediante dicroísmo circular. Para estudiar la formación de los complejos metálicos se prepararon disoluciones de la α -amino amida **11h** y Ni(OAc)₂ en medio básico (KOH) con estequiometría ligando:metal 1:1 y 2:1. La mezcla de reacción se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 24 h, entonces se fueron tomando diversas alícuotas para registrar el espectro de CD y UV-Vis a diferentes concentraciones (las diluciones se realizaron con MeOH). Los espectros obtenidos se muestran en la Figura 3.24.

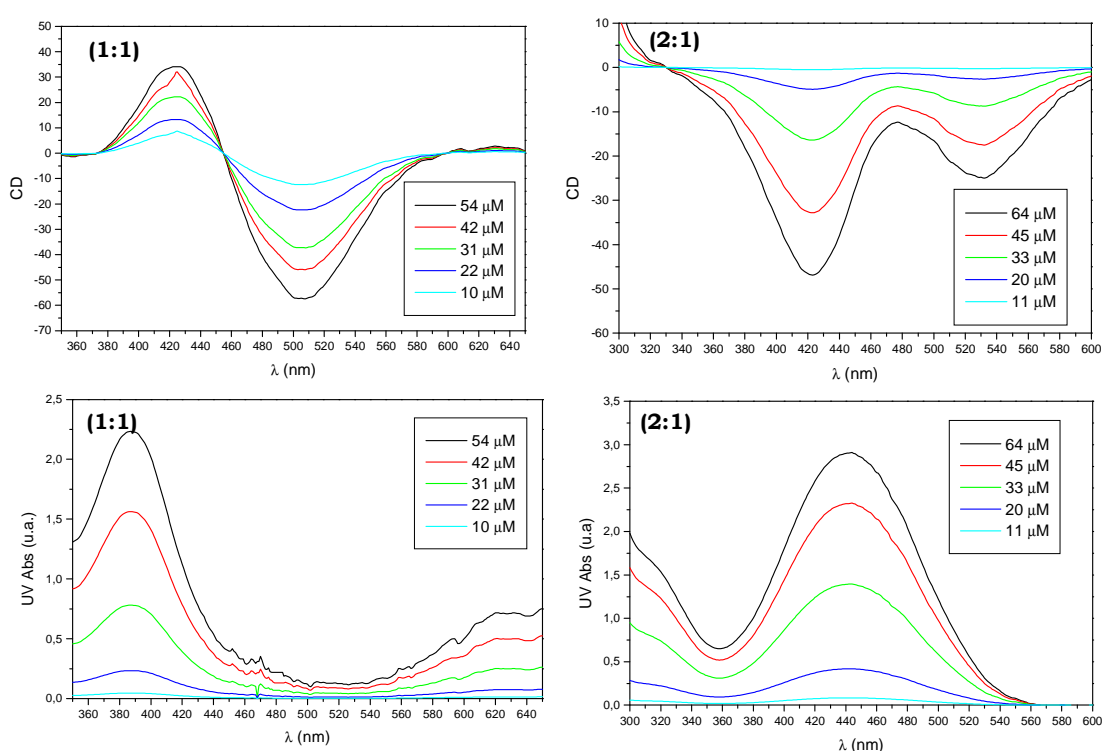


Figura 3.24. Espectros de CD normalizado y de UV para los complejos de Ni (II) con estequiometrías 1:1 y 2:1 de la α -amino amida **11h**.

Al medir el CD para los complejos de Ni (II) con estequiometrías 1:1 y 2:1, se han obtenido algunas observaciones interesantes. En el caso del complejo de Ni (II) con estequiometría 1:1, se observó un complejo octaédrico con una banda de UV-Vis característica centrada en 392 nm y en la señal de CD se observó la aparición de una curva bisignada (-,+), con un mínimo a 506 nm ($\Delta\epsilon = -57 \text{ cm}^2\cdot\text{mmol}^{-1}$) y un máximo a

⁵⁵ (a) Wang, F.; Zhang, H.; hao, H.-Q.; Wang, X.-Y.; Chen, L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *17*, 2059-2063. (b) Ding, L.; Wang, F.; Chen, L.; Zhang, H.; Zhao, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2653-2658.

435 nm ($\Delta\epsilon = 34 \text{ cm}^2\cdot\text{mmol}^{-1}$), pasando por cero a 454 nm. Sin embargo, para el complejo de Ni (II) con estequiometría 2:1, se observó claramente un complejo cuadrado plano con banda de UV-Vis característica centrada en 442 nm y en la señal de CD se observó la aparición de una curva con dos mínimos a 424 nm ($\Delta\epsilon = -47 \text{ cm}^2\cdot\text{mmol}^{-1}$) y 531 nm ($\Delta\epsilon = -24 \text{ cm}^2\cdot\text{mmol}^{-1}$). Esto parece indicar que el entorno quiral alrededor del átomo de Ni (II) es diferente para cada uno de los complejo metálicos con diferente estequiometría. Este resultado podría explicar la inversión en la enantioselectividad en la adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos observada al emplear dichos complejos de Ni (II).

3.3.4.4. Estudio del grupo R' del aminoácido de la α -amino amida.

La eficacia de las α -amino amidas como catalizadores en reacciones enantioselectivas está íntimamente relacionada con su estructura, es decir, dependerá de la estructura del aminoácido, de la amina empleada en el proceso de síntesis y de la N-sustitución en la amina. Para investigar la influencia del grupo presente en el aminoácido sobre la inducción asimétrica en la adición de dietilzinc a benzaldehído, preparamos varias α -amino amidas a partir de diversos aminoácidos naturales y donde R' era un grupo bencilo.

Tabla 3.24. Resultados de la síntesis global de α -amino amidas.

Aminoácido	Rendimiento (%)
Fenilalanina	71
Valina	71
Leucina	67
Alanina	83
Isoleucina	84
Serina	67
Triptofano	73
Prolina	70
Fenilglicina	75

Los rendimientos correspondientes al proceso de síntesis fueron altos y los compuestos se obtuvieron con una elevada pureza (Tabla 3.24). Los compuestos también fueron caracterizados mediante las técnicas de RMN de ^1H y ^{13}C , ESI-MS, FT-IR, punto de fusión, análisis elemental y poder rotatorio.

Posteriormente, aplicando la metodología desarrollada, se sintetizaron los correspondientes complejos metálicos de níquel (II) y se estudió su actividad catalítica en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído.

En el estudio llevado a cabo se ha podido concluir que el sustituyente del aminoácido permite modular el exceso enantiomérico de la reacción, obteniéndose mayores rendimientos y excesos enantioméricos para los aminoácidos con grupos con mayor impedimento estérico. Cuando la reacción se llevó a cabo en presencia de 1% molar del correspondiente complejo de níquel de estequiometría 1:1 se obtuvieron los alcoholes secundarios de configuración (S). Así, los mejores excesos enantioméricos se obtuvieron para la fenilalanina, la fenilglicina y el triptófano, siendo del 97, 98 y 76%, respectivamente. De modo que los factores estéricos parecen tener un papel importante a la hora de determinar la enantioselectividad en la serie de ligandos sintetizada. Es preciso destacar, por otro lado, los malos resultados obtenidos en el caso del derivado de la prolina.

Tabla 3.25. Adición de Et_2Zn a benzaldehído a 0°C empleando un 1 % del catalizador 1:1.^a

Aminoácido	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. prod S (%) ^c
Fenilalanina	99	94	97
Valina	99	84	83
Leucina	99	87	66
Isoleucina	99	90	81
Alanina	99	75	63
Triptofano	99	89	76
Serina	99	76	0
Prolina	59	47	0
Fenilglicina	98	92	98

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et_2Zn y complejo 1:1 de 1:1.2:0.01.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

Un efecto similar fue descrito por Seto y colaboradores en la reacción de adición de dialquizinc a aldehídos en presencia de N-acetilendiaminas.⁵⁶ Estos ligandos catalizan la adición de Me_2Zn a 2-naftaldehído benzaldehído, y 4-clorobenzaldehído para dar los correspondientes alcoholes secundarios con unos excesos enantioméricos del 86%, 84% y 81%, respectivamente.

⁵⁶ (a) Sprout, C. M.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7788-7794. (b) Richmond, M. L.; Sprout, C. M.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8835-8840.

Al llevar a cabo la reacción bajo las condiciones óptimas en presencia de un 1% del catalizador de níquel (II) de estequiometría 2:1, se obtuvo en todos los casos, el producto de adición de configuración opuesta, es decir, el (*R*)-1-fenil-1-propanol.

Tabla 3.26. Adición de Et_2Zn a benzaldehído a 25°C empleando un 1 % del catalizador 2:1.^a

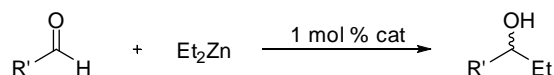
Aminoácido	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. prod <i>R</i> (%) ^c
Fenilalanina	99	94	92
Valina	99	85	58
Leucina	99	91	53
Isoleucina	99	90	74
Alanina	99	81	47
Triptofano	99	70	80
Serina	99	72	0
Prolina	42	50	0
Fenilglicina	97	91	95



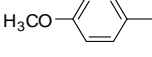
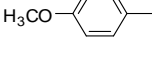
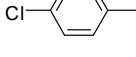
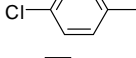


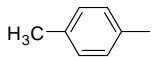
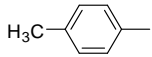
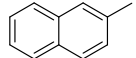
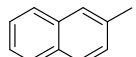
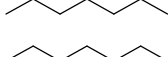
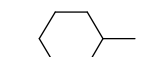
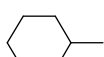
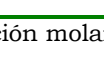
^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et_2Zn y complejo 2:1 de 1:1.2:0.01.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

Al igual que se observó en los complejos de estequiometría 1:1, el impedimento estérico del grupo del aminoácido juega un papel importante en la enantioselectividad de la reacción de adición de Et_2Zn a benzaldehído. Los mejores resultados en términos de enantioselectividad se obtuvieron para las α -amino amidas derivadas de la fenilalanina, fenilglicina, triptófano e isoleucina.

El complejo de Ni (II) derivado de la α -amino amida derivada de la fenilglicina, que dio los mejores resultados con benzaldehído, fue utilizado como catalizador quiral en la adición de dietilzinc a diversos aldehídos aromáticos bajo las condiciones optimizadas para estudiar la generalidad del sustrato. Los resultados obtenidos en tolueno a 25°C empleando un 1% del correspondiente catalizador de Ni (II) derivado de la fenilglicina se muestran en la Tabla 3.27.


Tabla 3.27. Adición de Et_2Zn a aldehídos a 25°C empleando un 1 % del catalizador derivado de la fenilglicina.^a

Complejo	R	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
1:1		98	92	98 (S)
2:1		97	91	95 (R)
1:1		99	98	99 (S)
2:1		99	97	99 (R)
1:1		94	94	94 (S)
2:1		92	94	94 (R)
1:1		65	93	67 (S)
2:1		67	89	71 (R)
1:1		91	95	95 (S)
2:1		93	94	95 (R)
1:1		91	95	95 (S)
2:1		90	96	96 (R)
1:1		78	68	82 (S)
2:1		75	66	80 (R)
1:1		74	72	45 (S)
2:1		72	76	41 (R)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et_2Zn y complejo de Ni (II) de 1:1.2:0.01.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

Según se ha visto, la reacción con el complejo de estequiometría 1:1 proporciona el alcohol S, mientras que si se utiliza el complejo de estequiometría 2:1 como catalizador se obtiene el alcohol secundario R. En general, se obtuvieron buenos rendimientos y excesos enantioméricos con los aldehídos aromáticos con sustituyentes en la posición *para*, existiendo una dependencia de la enantioselectividad con el carácter electrónico del sustituyente. Así, la presencia de

grupos aceptores de electrones (Cl) o dadores de electrones (MeO) provocó un descenso o un aumento significativo de la enantioselectividad.

El efecto estérico en las proximidades del grupo carbonilo del aldehído se estudió con el *o*-tolualdehído. En este caso, la reacción transcurrió con bajos rendimientos y excesos enantioméricos, lo que probablemente es debido a la congestión estérica causada en las proximidades del centro catalítico. La reacción también se llevó a cabo con aldehídos alifáticos, tales como hexanal y ciclohexanocarbaldehído. En general, se observó que los aldehídos alifáticos reaccionaron menos eficientemente, obteniéndose los correspondientes alcoholes con menores rendimientos y excesos enantioméricos que los aromáticos. En estos casos los excesos enantioméricos disminuyeron con el impedimento estérico en las proximidades del grupo carbonilo del aldehído. Se obtuvo un exceso enantiomérico del 82% en el caso del hexanal y un 45% en el caso del ciclohexanocarbaldehído, al emplear el complejo de estequiometría 1:1; mientras que en presencia del complejo 2:1, el exceso enantiomérico observado fue del 80 y 41%, respectivamente.

Estos resultados ponen de manifiesto que la actividad catalítica de las α -amino amidas está íntimamente ligada a la naturaleza del grupo del aminoácido, pudiendo modularse dicha actividad en función del aminoácido utilizado en la síntesis de las mismas.

3.3.4.5. Estudio de la N-alkilación de la α -amino amida.

Con el objetivo de profundizar en el mecanismo de la reacción de adición, se llevó a cabo la N-sustitución del nitrógeno de la amina del ligando con bromuro de bencilo. Para evaluar esta aproximación se seleccionó como ligando la α -amino amida derivada de la fenilalanina que presenta el sustituyente bencilo en la amida. Dicha reacción, transcurre con un buen rendimiento (85%).

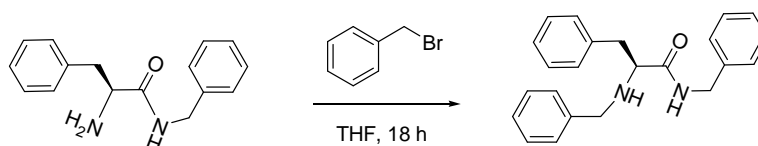


Figura 3.52. Reacción de N-sustitución de la amina.

Como se ha hecho con el resto de ligandos derivados de las α -amino amidas, el tratamiento del mismo en medio básico (KOH en metanol) y en presencia de acetato de níquel (II), permite obtener el correspondiente complejo anaranjado de níquel (II).

Al llevar a cabo la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído utilizando un 10% molar de catalizador respecto al benzaldehído, se observó una reducida actividad catalítica tanto en términos de selectividad como de enantioselectividad. Así, aunque se produce una conversión de benzaldehído a productos del 92%, la reacción catalizada por este complejo de níquel (II) produce una gran cantidad de alcohol bencílico; mientras que el (*S*)-1-fenil-1-propanol se obtiene con un 5% de exceso enantiomérico. Incluso cuando se aumentó la cantidad del catalizador utilizado hasta un 20% molar con respecto al benzaldehído no se observó ningún cambio significativo en el exceso enantiomérico del producto de adición. Un descenso de la temperatura de reacción a -20°C , no condujo a una mejora significativa de los resultados.

Finalmente, se llevó a cabo la N-sustitución completa del ligando con bromuro de bencilo. Dicha reacción, transcurre con un rendimiento moderado (52%) y permite obtener la α -amino amida completamente N-bencilada.

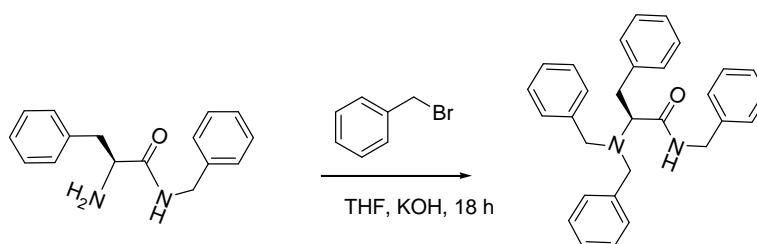


Figura 3.53. Reacción de N-sustitución total de la amina.

A partir de este ligando, se formó el correspondiente complejo metálico por tratamiento en medio básico (KOH en metanol) y con acetato de níquel (II) tetrahidratado, obteniendo en este caso un complejo de color verde pálido. Al llevar a cabo la reacción de adición de dietilzinc benzaldehído utilizando un 10% molar de catalizador respecto al benzaldehído a 0°C no se observó ninguna actividad catalítica.

Este resultado contrasta con el obtenido al llevar a cabo la N-sustitución de la amina en β -amino alcoholes soportados, en los que se ha observado un incremento notable de la enantioselectividad en adición de dietilzinc a benzaldehído, pasando del 9 al 80 % de e.e. tras la reacción de metilación⁵⁷

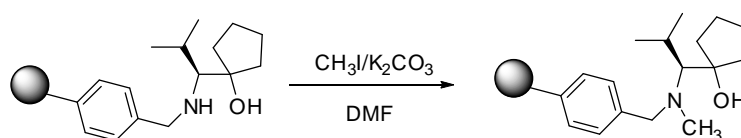


Figura 3.54. Reacción de N-sustitución de la amina en β -amino alcoholes soportados.

⁵⁷ Burguete, M. I., Collado, M.; García-Verdugo, E.; Vicent, M. J.; Luis, S. V.; Graf von Keyserling, N.; Martens, J. *Tetrahedron* **2003**, 59, 1797-1804.

Sin embargo, al formar el complejo 2:1 y ensayar su actividad en la reacción de adición de dietilzinc y dimetilzinc a aldehidos, se observó un comportamiento catalítico interesante, ya que en este caso se observó una elevada conversión y una enantioselectividad alta. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.28.

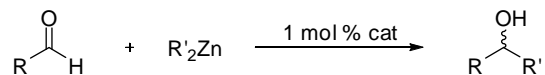

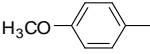
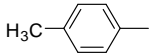
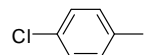

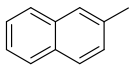


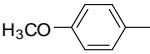



Tabla 3.28. Adición de Et_2Zn a aldehidos en tolueno a 0°C .^a

R	R'	Conversión (%)^b	Selectividad (%)^b	e.e. prod R (%)^c
	Et	98	95	89
	Et	99	97	92
	Et	99	95	83
	Et	99	93	79
	Et	99	96	80
	Et	97	95	76
	Et	70	73	42
	Me	97	95	80
	Me	99	97	91
	Me	66	75	46

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et_2Zn y complejo de Ni (II) de 1:1.2:0.01.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

Así, los complejos de Ni (II) de estequiometría 2:1 mostraron buenas enantioselectividades, en todos los casos inferiores a las obtenidas con los ligandos no bencilados. Estos resultados sugieren que la reacción de adición de compuestos de dialquilzinc a aldehidos catalizada mediante complejos de Ni (II) de estequiometría 1:1 y 2:1 derivados de α -amino amidas puede transcurrir a través de estados de transición claramente diferenciados, que favorecen la formación de productos de configuración opuesta.

3.3.4.5. Adición enantioselectiva de dimetilzinc a aldehídos catalizada por ligandos de tipo α -amino amida.

Como se ha visto en los apartados anteriores, la reacción de adición asimétrica de reactivos de dialquilzinc a aldehídos constituye una de las reacciones más importantes de formación de enlaces C-C. Dicha reacción ha sido extensamente estudiada en la pasada década, en especial la reacción de adición asimétrica de dietilzinc, que se convirtió en una reacción típica para comprobar la eficacia de diferentes tipos de ligandos. En cambio, el número de estudios llevados a cabo para la reacción de adición de dimetilzinc a aldehídos es mucho menor en comparación con el dietilzinc. Este hecho significativo puede estar determinado, en parte, por la menor reactividad del Me_2Zn , la cual aparece bien documentada en la literatura.⁵⁸ Sin embargo, en los últimos años, la adición enantioselectiva de dimetilzinc a aldehídos en presencia de cantidades catalíticas de ligandos quirales ha recibido una atención especial,⁵⁹ debido en gran parte a que la agrupación quiral 1-hidroxietilo que resulta de la adición de un grupo metilo a un aldehído se encuentra ampliamente en la naturaleza, lo que hace que esta reacción sea muy interesante desde un punto de vista sintético.⁶⁰

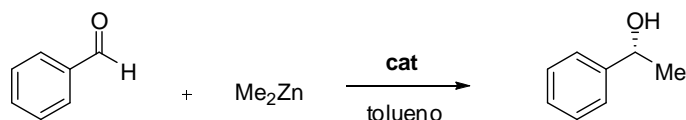
Por todo ello, en el presente apartado se llevó a cabo un estudio de la adición de dimetilzinc a aldehídos utilizando complejos de Ni (II) derivados de ligandos de tipo α -amino amida.

Siguiendo una sistemática similar a la del dietilzinc, la adición de dimetilzinc a benzaldehído se eligió como reacción test para optimizar las condiciones de reacción.

⁵⁸ Noyori, R.; Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028-4036.

⁵⁹ (a) Garcia-Delgado, N.; Fontes, M.; Pericás, M. A.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2085-2090. (b) Sprout, C. M.; Richmond, M. L.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 6666-6673. (c) Cozzi, P. G.; Locatelli, M. *Lett. Org. Chem.* **2004**, *1*, 208-211. (d) Cozzi, P. G.; Kotrusz, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4940-4991. (e) Omote, M.; Tanaka, N.; Tarui, A.; Sato, K.; Kumadaki, I.; Ando, A. *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 2989-2991. (f) Sokeirik, Y. S.; Mori, H.; Omote, M.; Sato, K.; Tarui, A.; Kumadaki, I.; Ando, A. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1927-1929. (g) Wang, M.-C.; Zhang, Q.-J.; Zhao, W.-X.; Wang, X.-D.; Ding, X.; Jing, T.-T.; Song, M.-P. *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 168-176.

⁶⁰ (a) Jones, G. B.; Huber, R. S.; Chapman, B. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1797-1809. (b) Jones, G. B.; Guzel, M.; Chapman, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 901-905. (c) Pattenden, G.; Critcher, D. J.; Remuinan, M. *Can. J. Chem.* **2004**, *82*, 353-365. (d) Scott, M. S.; Luckhurst, C. A.; Dixon, D. J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 5813-5816. (e) Cohen, F.; Overman, L. E. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 2604-2608. (f) Sabitha, G.; Reddy, C.; Yadaf, J. S. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 4513-4516.


Figura 3.55. Reacción de adición de Me_2Zn a benzaldehído..

De acuerdo con lo dicho anteriormente, se estudió a continuación la influencia de la temperatura y del disolvente utilizando el catalizador derivado de la α -amino amida derivada de la fenilglicina (Tabla 3.29). Al contrario que en el caso del Et_2Zn , un cambio en el disolvente de tolueno a hexano presentó una ligera mejoría en los resultados de la reacción, los cuales fueron muy similares en ambos casos.

Tabla 3.29. Adición de Me_2Zn a benzaldehído en diferentes disolventes catalizada por el complejo 1:1.^a

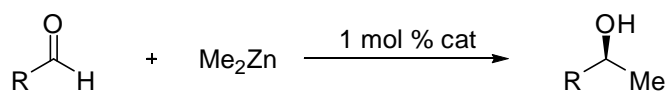
Disolvente	T (°C)	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. prod. ^c
Tolueno	0	88	96	98 (S) ^c
CH_2Cl_2	0	81	92	81 (S) ^c
Hexano	0	91	97	98 (S) ^c
Hexano	-20	56	98	98 (S) ^c
Hexano	25	90	86	77 (S) ^c



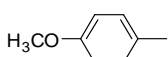
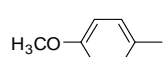
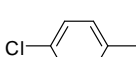
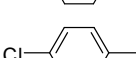
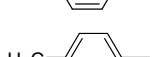
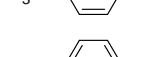


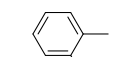
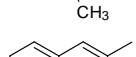
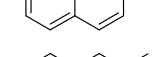
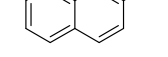
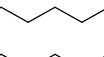
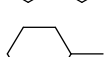
^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et_2Zn y complejo de Ni (II) de 1:1.2:0.01.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por GC.

Como muestra la Tabla 3.29, la reacción se estudió a temperatura ambiente, 0°C , y -20°C . Se observó que, debido a la baja reactividad del Me_2Zn , la disminución de la temperatura de reacción a -20°C produjo una reducción del rendimiento de la reacción, la cual después de 40 horas todavía no se había completado. Sin embargo, el exceso enantiomérico se mantuvo igual al obtenido a 0°C . Por otro lado, cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente se observó una disminución del exceso enantiomérico hasta un 77%. Así pues, de los resultados expuestos en la Tabla 3.29, se concluyó que la temperatura de 0°C es la que conduce a mejores resultados.

Las condiciones optimizadas para el sistema catalítico formado por el complejo de Ni (II) derivado de la α -amino amida derivada de la fenilglicina se aplicaron a la adición enantioselectiva de dimetilzinc a varios aldehídos. Los resultados se muestran en la Tabla 3.30.


Tabla 3.30. Adición enantioselectiva de Me_2Zn a aldehídos en hexano a $0\text{ }^\circ\text{C}$.^a

Complejo	R	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. prod. ^c
1:1		98	98	98 (S)
2:1		99	99	81 (R)
1:1		99	97	99 (S)
2:1		99	96	81 (R)
1:1		95	95	91 (S)
2:1		94	92	81 (R)
1:1		95	97	91 (S)
2:1		96	98	81 (R)
1:1		97	98	91 (S)
2:1		94	97	81 (R)
1:1		98	96	89 (S)
2:1		97	96	81 (R)
1:1		81	81	98 (S)
2:1		77	80	81 (R)
1:1		79	79	75 (S)
2:1		80	73	81 (R)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et_2Zn y complejo de Ni (II) de 1:1.2:0.01.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por GC.

Con la mayoría de los aldehídos aromáticos se obtuvieron buenos rendimientos y enantioselectividades. En general, en el caso de benzaldehídos *para*-sustituídos se observó que los grupos dadores de electrones (OMe) incrementaban ligeramente los excesos enantioméricos con relación al benzaldehído, mientras que los grupos aceptores de electrones (Cl) disminuyeron la enantioselectividad., observándose una dramática disminución en el e.e. en el caso del *p*-clorobenzaldehído. Sin embargo se

observó poca dependencia de la enantioselectividad con el carácter electrónico del sustituyente en los casos de los isómeros y *orto*- de los benzaldehídos sustituidos. Así, los benzaldehídos *para*-sustituidos dieron excesos enantioméricos más elevados que los *orto*-sustituidos. En el caso de aldehídos alifáticos los excesos enantioméricos fueron más bajos que en los aromáticos. Entre los aldehídos alifáticos, al aumentar el impedimento estérico en las proximidades del grupo carbonilo disminuyeron los rendimientos y excesos enantioméricos.

3.3.5. Aplicación a otras reacciones de formación de enlaces C-C.

3.3.5.1. Reacción de adición conjugada.

La adición conjugada de dialquilzinc a enonas α,β -insaturadas es un método eficiente y elegante para la síntesis de compuestos carbonílicos β -sustituidos ópticamente activos.⁶¹ Durante los últimos años, las adiciones catalíticas de dialquilzinc a enonas han sido ampliamente estudiadas como métodos sintéticos.⁶² Entre las adiciones conjugadas catalizadas por metales, los complejos quirales de cobre y níquel han sido los más estudiados en la adición enantioselectiva de reactivos de Grignard y dialquilzinc a enonas.⁶³ En 1988 Lippard y colaboradores publicaron la primera reacción de adición conjugada de un reactivo de Grignard utilizando cantidades catalíticas de un complejo de Cu (II) y una amida.⁶⁴ Posteriormente se hicieron investigaciones utilizando Ni (II) en lugar de Cu (II). Desde entonces, una gran variedad de amino alcoholes,⁶⁵ derivados quirales de piridina,⁶⁶ derivados del

⁶¹ Perlmutter, P. *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*, Tetrahedron Organic Chemistry Series 9; Pergamon Press: Oxford, UK, **1992**.

⁶² (a) Rossiter, B. E.; Swingle, N. M. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 771-806 (b) Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346-353. (c) Sibi, M. P.; Manyen, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033-8061. (d) Krause, N.; Hoffmann-Röder, A. *Synthesis* **2001**, 171-196. (e) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221-3236.

⁶³ Christoffers, J.; Koripelly, G.; Rosiak, A.; Rössle, M. *Synthesis* **2007**, 1279-1299.

⁶⁴ Villacorta, G. M.; Rao, C. P.; Lippard, S. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 3175-3182.

⁶⁵ (a) Soai, K.; Hayasaka, T.; Ugajin, S.; Yokoyama, S. *Chem. Lett.* **1988**, 1571-1572. (b) Soai, K.; Yokoyama, S.; Hayasaka, T.; Ebihara, K. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 4148-4149. (c) Soai, K.; Hayasaka, T.; Ugajin, S. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1989**, 516-517. (d) Spieler, J.; Huttenloch, O.; Waldmann, H. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, 391-399. (e) Wakimoto, I.; Tomioka, Y.; Kawanami, Y. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 8095-8097. (f) Wang, H.-S., Da, C.-S., Xin, Z.-Q., Su, W., Xiao, Y.-N., Liu, D.-X., Wang, R. *Chin. J. Chem.* **2003**, *21*, 1105-1107. (g) Cobb, A. J. A.; Marson, C. M. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1269-1279. (h) Isleyen, A., Dogan, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 679-684.

borneol,⁶⁷ derivados de la prolina,⁶⁸ derivados de la pirrolidina,⁶⁹ y otros más⁷⁰ han sido utilizados en las adiciones conjugadas de dietilzinc a chalconas catalizadas por níquel. En particular, los ligandos nitrogenados se han convertido en excelentes catalizadores dentro de este campo de la catálisis asimétrica.⁷¹ La estereoselectividad en las adiciones 1,4 catalíticas se puede regular mediante el uso de materias primas ópticamente activas o mediante el uso de complejos quirales de metales de transición. Ésta segunda aproximación presenta la ventaja de poder acelerar catalíticamente la reacción. Como hemos visto, las α -amino amidas actúan como excelentes ligandos ya que pueden formar complejos metálicos con metales de transición y por ello nos planteamos el estudio de nuestras α -amino amidas en este proceso.

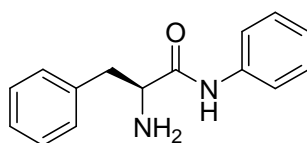


Figura 3.56. α -Amino amida **11b**.

3.3.5.2. Optimización de las condiciones de reacción.

Para ello se buscaron las condiciones óptimas para esta reacción utilizando la α -amino amida **11b** como ligando y modificando los diferentes parámetros de la reacción: la temperatura, el tiempo, el disolvente, los equivalentes de catalizador y el orden de adición de los reactivos.

⁶⁶ (a) Bolm, C.; Ewald, M. *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 5011-5012. (b) Bolm, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **1991**, *2*, 701-711. (c) Bolm, C.; Ewald, M.; Felder, M. *Chem. Ber.* **1992**, *125*, 1205-1215. (d) Kwong, H.-L.; Yeung, H.-L.; Yeung, C.-T.; Lee, W.-S.; Lee, C.-S.; Wong, W.-L. *Coord. Chem. Rev.* **2007**, *251*, 2188-2222.

⁶⁷ (a) Jansen, J. F. G. A.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 581-582. (b) de Vries, A. H. M.; Jansen, J. F. G. A.; Feringa, B. L. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4479-4491. (c) de Vries, A. H. M.; Imbos, R.; Feringa, B. L. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1467-1473.

⁶⁸ Corma, A.; Iglesias, M.; Martín, M. V.; Rubio, J.; Sánchez, F. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 845-848.

⁶⁹ Asami, M.; Usui, K.; Higuchi, S.; Inoue, S. *Chem. Lett.* **1994**, 297-298.

⁷⁰ (a) Uemura, M.; Miyake, R.; Nakayama, K.; Hayashi, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1992**, *3*, 713-714. (b) Fujisawa, T.; Itoh, S.; Shimizu, M. *Chem. Lett.* **1994**, 1777-1780. (c) Tong, P.; Li, P.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2301-2304. (d) Shadakshari, U.; Nayak, S. K. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8185-8188. (e) Unaleroglu, C.; Aydin, A. E.; Demir, A. S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 742-749.

⁷¹ Togni, A.; Venanzi, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1994**, *33*, 497-526.

3.3.5.2.1 Estudio del efecto del disolvente y la temperatura.

Dado que las adiciones conjugadas son muy sensible a las condiciones de reacción, se decidió estudiar en primer lugar, el efecto del disolvente sobre la reactividad y la enantioselectividad en la adición conjugada de dietilzinc a chalcona en presencia del ligando quiral **11b** ($R' = \text{Phe}$) y $\text{Ni}(\text{acac})_2$. Inicialmente, la reacción de adición conjugada se llevó a cabo empleando una disolución de $\text{Ni}(\text{acac})_2$ 10 % molar y del ligando quiral 10% molar en acetonitrilo calentando a reflujo durante 2 horas, transcurrido este tiempo, se dejó enfriar la mezcla de reacción a temperatura ambiente y se añadió una disolución de chalcona en acetonitrilo y se enfrió la mezcla de reacción a -20°C . Al cabo de 30 minutos se añadió lentamente una disolución de Et_2Zn 1 M en hexano y se dejó la mezcla de reacción a -20°C durante 18 horas. Tras 18 horas, el producto 1,3-difenilpentano-1-ona se purificó por columna y el exceso enantiomérico se determinó mediante análisis HPLC en columna quiral (Chiralcel OD).

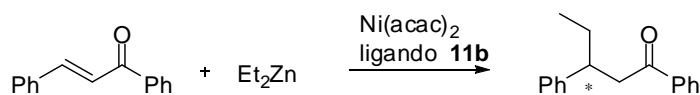


Figura 3.57. Adición conjugada de Et_2Zn a chalcona.

Como puede verse en la Tabla 3.31, la adición de dietilzinc a chalcona a -20°C en acetonitrilo permitió obtener la (*S*)-1,3-difenilpentan-1-ona con una conversión del 99% conversion y un e.e. del 75% tras 18 horas. Al estudiar el efecto del disolvente, se observó que la naturaleza del mismo tenía un efecto destacado sobre la enantioselectividad y la conversión. Los disolventes no coordinantes tales como el hexano, CH_2Cl_2 y tolueno dieron mayores enantioselectividades al compararlos con un disolvente con capacidad coordinante, como el THF. Sin embargo, contrariamente al efecto observado por Imamoto *et al.* con un catalizador de cobre, el empleo de acetonitrilo resultó en un aumento de la reactividad y la enantioselectividad de la reacción.⁷² La eficiencia catalítica del sistema parece estar afectada por la capacidad coordinante del disolvente empleado, así al cambiar el disolvente de CH_3CN a CH_2Cl_2 , hexano y tolueno, la enantioselectividad disminuyó del 75 al 60%, sin embargo la conversión disminuyó de modo más significativo, principalmente en el caso del tolueno. Dado que el acetonitrilo CH_3CN condujo a la mejor enantioselectividad para la reacción bajo estudio, se eligió como el disolvente óptimo para el resto del estudio. Así mismo, se estudió el efecto de la temperatura. Inicialmente las reacciones se llevaron a cabo mediante la adición lenta del Et_2Zn en acetonitrilo a -20°C sobre una disolución

⁷² Takahashi, Y.; Tamamoto, Y.; Katagiri, K.; Danjo, H.; Yamaguchi, K.; Imamoto, T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 9009-9012.

que contenía al ligando **11b**, Ni(acac)₂ y chalcona en acetonitrilo. Al bajar la temperatura de reacción a -50°C se incrementó ligeramente la enantioselectividad, pero a costa de una disminución en la velocidad de la reacción. Por otra parte, al llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente, la enantioselectividad disminuyó hasta el 41%. De modo que, teniendo en cuenta los resultados anteriores, las reacciones posteriores se llavaron a cabo en CH₃CN a -20°C.

Tabla 3.31. Adición de dietilzinc a chalcona en diferentes disolventes.

Disolvente	T (°C)	Conversión (%) ^a	e.e. (%) ^b
CH ₃ CN	-20	99	75 (S)
THF	-20	90	26 (S)
CH ₂ Cl ₂	-20	99	60 (S)
hexano	-20	99	59 (S)
tolueno	-20	83	60 (S)
CH ₃ CN	-50	67	78 (S)
CH ₃ CN	r.t.	99	41 (S)
CH ₃ CN ^c	-20	62	23 (S)
CH ₃ CN ^d	-20	68	52 (S)

^a Determinado por RMN. ^b Determinado por HPLC (Chiralcel OD). ^c Determinado mediante análisis de HPLC (columna Chiralcel OD). ^d Se empleó NiBr₂ en lugar de Ni(acac)₂. ^e El Et₂Zn se añadió antes de la adición de la chalcona.

Cuando se empleó NiBr₂ en lugar de Ni(acac)₂, se observó una disminución de la reactividad y de la enantioselectividad. La baja conversión y enantioselectividad observada puede ser, probablemente, una consecuencia de la baja solubilidad del NiBr₂ en acetonitrilo. La secuencia de adición de los reactivos también es importante, tanto para la conversión como para la enantioselectividad de la reacción de adición conjugada. La mejor secuencia consiste en adicionar la chalcona a una disolución de Ni(acac)₂ y el ligando quiral de manera que se forma un complejo intermedio con estos tres reactivos. Si se añade el dietilzinc al sistema de reacción previamente a la adición de la chalcona, una parte del níquel (II) del complejo metálico puede ser reducido por el dietilzinc y la enantioselectividad disminuye del 75% al 52%. De este modo, disminuye la cantidad de níquel (II) complejado al complejo quiral de níquel y chalcona, y por tanto, la conversión y la enantioselectividad son menores.⁷³

⁷³ Yin, Y.; Li, X.; Lee, D.-S.; Yang, T.-K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3329-3333.

3.3.5.2.2. Estudio de la relación molar del catalizador.

El siguiente paso en la optimización de las condiciones de reacción fue determinar la relación de Ni(acac)₂ y ligando quiral óptima, ya que, al igual que en otros sistemas con níquel, la enantioselectividad muestra una dependencia con la relación ligando:metal. Así, al utilizar un 10% molar del ligando quiral **11b** y un 10% molar de Ni(acac)₂ (relación ligando:metal 1:1), el e.e. observado tras 18 horas fue de 75%. Al disminuir la cantidad de Ni(acac)₂ al 5% (relación ligando:metal 2:1), la enantioselectividad aumentó ligeramente al 77% manteniendo un rendimiento elevado. Al trabajar con cantidades de Ni(acac)₂ inferiores al 5%, se consiguió un pequeño aumento de la enantioselectividad, pero a costa de unos rendimientos más bajos. Por el contrario, un aumento de la cantidad de ligando al 20%, produjo una ligera disminución de la enantioselectividad al 62%. Al llevar a cabo la reacción en ausencia de la sal de níquel (II), pero en presencia de un 10% molar del ligando **11b**, se obtuvo un rendimiento bajo para la 1,3-difenilpenten-1-ona sin ninguna enantioselectividad tras 24 horas. Los resultados óptimos, en términos de conversión y enantioselectividad se consiguieron utilizando un 10 mol % del ligando quiral **11b** y un 5% de Ni(acac)₂.

Tabla 3.32. Efecto de la cantidad de Ni(acac)₂ y ligando quiral en la adición de Et₂Zn a chalcona.

% molar Ni(acac) ₂	% molar 11b	Conversión (%) ^a	e.e. (%) ^b
0	10	15	---
0.5	10	26	78 (S)
1	10	61	78 (S)
5	10	99	77 (S)
10	10	99	75 (S)
5	20	99	72 (S)
5	2	78	75 (S)

^a Determinado por RMN. ^b Determinado por HPLC (columna Chiralcel OD).

3.3.5.2.3. Optimización del tiempo de reacción.

Para optimizar el tiempo de reacción, se llevó a cabo un estudio cinético en las condiciones óptimas. Así, se tomaron muestras de la mezcla de reacción a diferentes intervalos de tiempo, y las conversiones fueron determinadas mediante análisis por cromatografía de gases. Como puede verse en la Figura 3.58, la reacción es prácticamente cuantitativa al cabo de 6 horas a -20°C en acetonitrilo (rendimiento

97%). Teniendo en cuenta este resultado, todas las reacciones siguientes se desarrollaron en este tiempo.

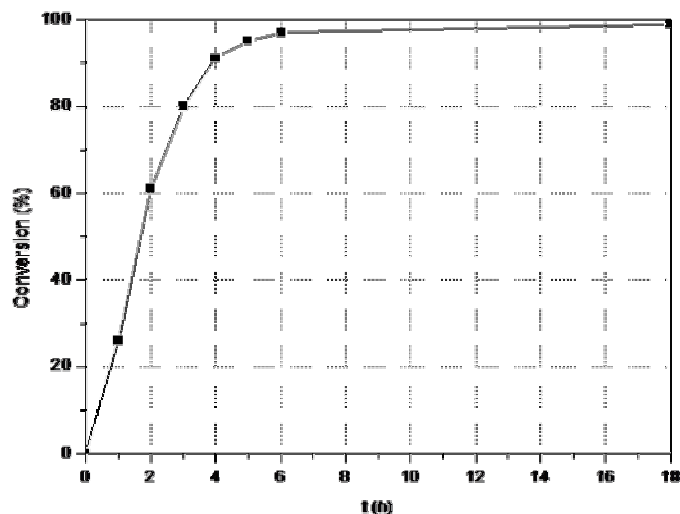


Figura 3.58. Perfil cinético de la reacción de adición.

3.3.5.3. Estudio de los efectos no lineales.

Recientemente, numerosos estudios acerca de los efectos no lineales han sido realizados sobre la reacción de adición conjugada de dietilzinc a enonas.⁷⁴ Con el fin de investigar la naturaleza de las especies catalíticas, examinamos la relación existente entre la composición enantiomérica del ligando quirale **11b** y la del producto de adición conjugada de dietilzinc a chalcona. Como puede verse en la Figura 3.59, se observó un efecto lineal positivo ((+)-NLE) que puede explicarse en función de la diferencia en las propiedades químicas de los complejos diastereoméricos. Sería razonable asumir que los dos equivalentes de α -amino amida reemplazarán a los aniones acetilacetato del $\text{Ni}(\text{acac})_2$ formando complejos mononucleares de níquel (II) homoquirales o heteroquirales de fórmula general NiL_2 . De modo que el efecto lineal positivo se explica asumiendo la formación de agregados o bien asumiendo que el complejo heteroquiral es más estable y menos reactivo. Así, los complejos que reaccionan son los homoquirales y el heteroquiral “retira” la impureza.

⁷⁴ (a) Pichota, A.; Pregosin, P. S.; Valentini, M.; Wörle, M.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 153-156. (b) Aspinall, H. C.; Bickley, J. F.; Dwyer, J. L. M.; Greeves, N.; Kelly, R. V.; Steiner, A. *Organometallics* **2000**, *19*, 5416-5423. (c) Yamagiwa, N.; Qin, H.; Matsunaga, S.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13419-13427. (d) Kina, A.; Iwamura, H.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 3904-3905. (e) Phua, P. H.; Mathew, S. P.; White, A. J. P.; de Vries, J. G.; Blackmond, D. G.; Hii, K. K. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 4602-4613. (f) Satyanarayana, T.; Abraham, S.; Kagan, H. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 456-494.

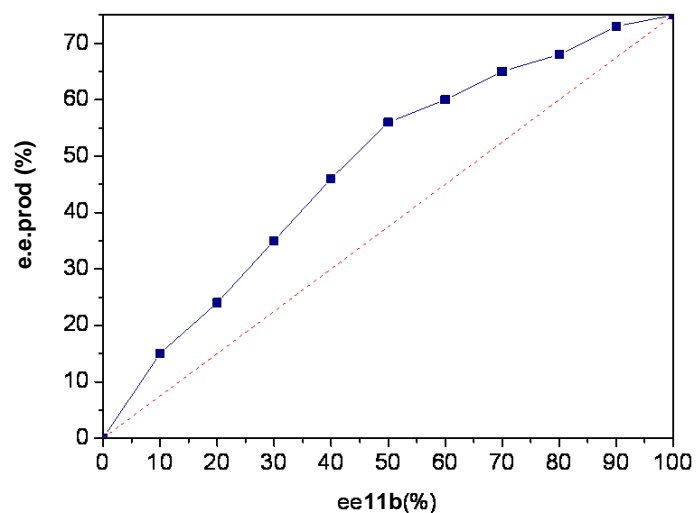


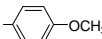


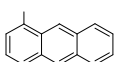


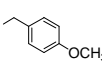



Figura 3.59. Estudio de los efectos no lineales.

3.3.5.4. Estudio del efecto de la amina empleada en la síntesis de α -amino amidas.

En un intento de mejorar la enantioselectividad en la adición conjugada, nos centramos en analizar las modificaciones en la estructura del ligando, de modo que se empleó una familia de α -amino amidas a partir de diferentes aminas, tanto alifáticas como aromáticas. Las condiciones determinadas como óptimas fueron: temperatura 0°C, 10% molar del ligando quiral y un 5% de Ni(acac)₂, 2.2 equivalentes de Et₂Zn, tolueno como disolvente y 6 horas de tiempo de reacción. Con estas condiciones se ensayaron el resto de ligandos y los resultados obtenidos se pueden ver en la Tabla 3.33.

Tabla 3.33. Efecto de la amina sobre la adición conjugada de Et_2Zn a chalcona.

R'	Conv (%)	e.e. (%)
	97	75 (S)
	83	23 (S)
	96	67 (S)
	89	35 (S)
	63	15 (S)
	60	6 (S)
	95	66 (S)
	91	64 (S)
	87	65 (S)
	83	33 (S)

^a Determinado por RMN. ^b Determinado por HPLC (columna Chiralcel OD).

Todas las reacciones de adición de dietilzinc a chalcona en presencia de los complejos de níquel de α -amino amidas permitieron obtener predominantemente el enantiómero (S) del producto de adición. Este resultado puede racionalizarse en base al mecanismo propuesto por Bolm *et al.*^{66a-c} Todos los ligandos estudiados permitieron obtener el producto de adición conjugada con altos rendimientos. Teniendo en cuenta los resultados de la tabla anterior, un incremento del tamaño del sustituyente R' no produjo un aumento significativo en la actividad o la selectividad del catalizador. Por el contrario, la conversión y la enantioselectividad disminuyen en el caso de los ligandos derivados de aminas alifáticas y aromáticas con sustituyentes voluminosos. Así, para sustituyentes voluminosos tales como naftilo, antrilo o *tert*-butilo, la enantioselectividad observada fue menor que para un ligando menos voluminoso. Los sustituyentes en la posición *para* del grupo fenilo de la amida tuvieron únicamente una ligera influencia sobre la enantioselectividad de la reacción.

3.3.5.5. Estudio de efecto del aminoácido de la α -amino amida.

Continuando con la optimización de las características estructurales de los ligandos de tipo α -amino amida, se examinó la adición conjugada de Et_2Zn a chalcona en presencia de diversas α -amino amidas derivadas de diferentes aminoácidos con diferentes cadenas laterales, mientras que el sustituyente unido al grupo amido se

mantuvo fijo como fenilo. De este modo, se evaluó la actividad catalítica de los ligandos derivados de alanina, valina, isoleucina y fenilglicina para evaluar la eficiencia del proceso catalítico y el efecto del impedimento estérico de la cadena lateral del aminoácido sobre la enantioselectividad de la reacción.

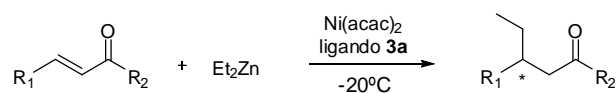
En la Tabla 3.34 se muestran los resultados de la adición conjugada de dietilzinc a chalcona en presencia de diferentes ligandos α -amino amida obtenidos a partir de diversos aminoácidos, tales como fenilalanina, alanina, valina, isoleucina y fenilglicina. Como se observa en la Tabla 3.34, no se observaron cambios muy significativos en los valores del exceso enantiomérico. al llevar a cabo la reacción en presencia de ligandos con sustituyentes voluminosos en la cadena del aminoácido. Sin embargo, se observó una ligera disminución de la enantioselectividad para el ligando derivado de L-alanina, con un menor impedimento estérico. El mejor resultado se obtuvo cuando la reacción se llevó a cabo en presencia del ligando derivado de la fenilglicina.

Tabla 3.34. Efecto del grupo del aminoácido sobre la adición conjugada de Et₂Zn a chalcona.

R	Conversión (%)^a	e.e. (%)^b
CH ₂ Ph	97	75 (S)
CH ₃	95	51 (S)
CH(CH ₃) ₂	96	60 (S)
CH(CH ₃)CH ₂ CH ₃	96	68 (S)
Ph	98	77 (S)

^a Determinado por RMN. ^b Determinado por HPLC (columna Chiralcel OD).

El ligando derivado de la fenilglicina, que dio los mejores resultados con la chalcona, fue utilizado como auxiliar quiral en la adición de dietilzinc a diversas chalconas α,β -insaturadas sustituidas bajo las condiciones anteriormente optimizadas. Los resultados se muestran en la Tabla 3.35.


Tabla 3.35. Adición conjugada de Et_2Zn a chalconas en presencia del ligando **8a**.

R_1	R_2	Conversión (%) ^a	e.e. (%) ^b
Ph	Ph	97	75 (S)
4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	Ph	99	84 (S)
4- ClC_6H_4	Ph	96	70 (S)
Ph	4- $\text{CH}_3\text{OC}_6\text{H}_4$	95	81 (S)
Ph	4- ClC_6H_4	93	67 (S)

^a Determinado por RMN. ^b Determinado por HPLC (columna Chiralcel OD).

Como se observa en la Tabla 3.35, las chalconas sustituidas fueron alquiladas con buenas conversiones y enantioselectividades. En el estudio llevado a cabo con la familia de chalconas sustituidas se observó que la enantioselectividad obtenida estaba relacionada con la naturaleza electrónica de los sustituyentes de la chalcona. Así, las chalconas con grupos dadores de electrones (OMe) en la posición *para* permitieron obtener las mayores enantioselectividades (e.e. 84 y 81 %); mientras que las chalconas con grupos aceptores de electrones (Cl) dieron enantioselectividades ligeramente inferiores (e.e. 70 y 67%). A partir de estos resultados con chalconas sustituidas, resulta evidente que las características electrónicas del sustituyente de la chalcona juegan un papel importante en el control de la enantioselectividad de la reacción de adición conjugada. Así mismo, también se investigó la adición conjugada de dimetilzinc a chalcona, sin embargo, debido a la baja reactividad de este reactivo organometálico, la reacción se llevó a cabo con mayores tiempos de reacción, necesiándose 24 horas para alcanzar una conversión cuantitativa y una enantioselectividad ligeramente inferior a la observada con el dietilzinc.

Desafortunadamente, al igual que se ha observado en otros catalizadores de níquel, estos catalizadores metálicos únicamente muestran enantioselectividad en reacciones de adición conjugada de dietilzinc a chalconas. Así por ejemplo, con el ligando **11a**, la adición conjugada de dietilzinc a 2-ciclohexen-1-ona y 2-ciclopenten-1-ona permite obtener el producto de adición 1,4 con unos rendimientos del 72 y 69%, respectivamente, pero sin ninguna enantioselectividad.

3.4. CONCLUSIONES.

1. Se ha sintetizado y caracterizado una librería de α -amino amidas y posteriormente se han obtenido sus complejos metálicos con diferentes metales de transición, observándose que sólo los complejos de níquel (II) pueden actuar como catalizadores eficientes en las reacciones de adición de compuestos de dialquilzinc a aldehídos.
2. Se ha llevado a cabo un estudio mediante espectrometría de UV-Vis con el fin de caracterizar la estequiometría y la geometría de los complejos de níquel (II) de las α -amino amidas. En este estudio se ha observado que la estequiometría de dichos complejos no es única, pudiendo adoptar dos estequiometrías diferentes ligando:metal 1:1 y 2:1. Para las α -amino amidas alifáticas se observa la no interconversión de ambos complejos. Sin embargo, para las α -amino amidas aromáticas el equilibrio se desplaza con el tiempo hacia la especie de estequiometría 2:1.
3. Se ha determinado la configuración de los complejos de níquel (II) de las α -amino amidas con estequiometría 2:1 mediante experimentos de correlación RMN de ^1H NOE y apoyándose en optimización de geometrías mediante cálculos teóricos de tipo DFT. Esta geometría ha resultado ser de tipo *trans* y ha sido corroborada mediante la obtención de cristales y su posterior análisis mediante difracción de Rayos X.
4. Las α -amino amidas sintetizadas se ensayaron como ligandos en diversas reacciones de adición enantioselectiva de reactivos organometálicos de zinc a compuestos carbonílicos: adición de dietilzinc a aldehídos, adición de dimetilzinc a aldehídos, adición de dietilzinc a chalconas.
5. Al emplear complejos de Ni (II) derivados de α -amino amidas quirales derivadas de aminoácidos simples, los complejos de níquel de estos ligando bidentados pueden adoptar dos estequiometrías diferentes (1:1 y 2:1), dando lugar a productos de adición de configuración opuesta. Esta propiedad nos permite ejercer un estereocontrol dual en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído en función de la relación estequiométrica del ligando y el metal.
6. En la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos, los complejos metálicos de Ni (II) derivados de α -amino amidas, se mostraron como catalizadores eficaces obteniéndose los correspondientes alcoholes con buenas

enantioselectividades. Las condiciones optimizadas de reacción implicaron la adición de un 1% molar del correspondiente complejo de Ni (II) de la α -amino amida y 1.2 equivalentes de Et_2Zn (1.1 M en tolueno) en tolueno a 0°C. En este sistema catalítico, la influencia del disolvente y la temperatura sobre los resultados fue significativa. Los mejores resultados se obtuvieron utilizando tolueno como disolvente a 0°C. Las enantioselectividades más elevadas se obtuvieron con aldehídos aromáticos *para*-sustituídos con grupos con carácter dador de electrones disminuyendo la enantioselectividad sensiblemente con aldehídos *orto*-sustituídos. Los aldehídos alifáticos también dieron buenos resultados.

7. Al estudiar el efecto del aminoácido sobre la enantioselectividad de la adición de reactivos de dialquilinc a aldehídos se ha observado un efecto significativo. Así, los mejores resultados se han obtenido al llevar a cabo la reacción en presencia de ligandos derivados de aminoácidos con sustituyentes voluminosos, tales como la fenilglicina y fenilalanina.
8. Al estudiar el efecto de la alquilación del nitrógeno de la amina, se ha observado un efecto diferente en función estequiometría del complejo de Ni (II). Así, los complejos de Ni (II) de estequiometría 1:1 N-bencilados se mostraron inactivos, mientras que sus homólogos de estequiometría 2:1 mostraron buenas enantioselectividades, en todos los casos inferiores a las obtenidas con los ligandos no bencilados. Este resultado sugiere que la reacción mediante complejos de Ni (II) de estequiometría 1:1 y 2:1 puede transcurrir a través de estados de transición claramente diferenciados.
9. En la reacción de adición enantioselectiva de reactivos de dialquilzinc a chalconas, la α -amino amida que condujo a los mejores resultados fue la N²-anilnamida de la L-fenilglicina. Con este ligando los alcoholes resultantes se obtuvieron con una configuración absoluta S. Las condiciones optimizadas de reacción implicaron la adición de un 10% molar de dicha α -amino amida, un 5% molar de $\text{Ni}(\text{acac})_2$ y 1.2 equivalentes de Et_2Zn (1.1 M en tolueno) a 0°C. El orden de adición de los reactivos fue crucial para el éxito de la reacción, debiéndose añadir la disolución de Et_2Zn tras la adición de la chalcona al sistema catalítico. En este caso no se alcanza un estereocontrol dual al modificar la estequiometría de los complejos catalíticos.
10. En la reacción de adición de dietilzinc a chalconas sustituidas, se ha demostrado que las características electrónicas del sustituyente de la chalcona

juegan un papel importante en el control de la enantioselectividad de la reacción de adición conjugada. Así, las chalconas con grupos dadores de electrones en la posición *para* permitieron obtener las mayores enantioselectividades.

3.5. PARTE EXPERIMENTAL.

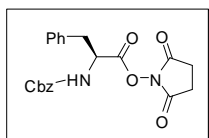
3.5.1. Consideraciones generales.

La mayor parte de las reacciones fueron llevadas a cabo bajo una atmósfera inerte, generalmente de nitrógeno. Todos los disolventes fueron destilados y, en su caso, secados mediante destilación sobre un agente desecante adecuado. Diclorometano (CH_2Cl_2), eter, y hexano fueron destilados sobre P_2O_5 y guardados en tamiz molecular de 4Å. THF y tolueno fueron destilados sobre Na y guardados en tamiz molecular de 3Å. Después de cada reacción, los productos fueron completamente lavados y secados hasta peso constante en una estufa de vacío a 60-70°C. Los espectros de IR fueron obtenidos en un espectrómetro de transformada de Fourier Perkin-Elmer modelo 2000 FT-IR y utilizando pastillas de KBr. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C fueron obtenidos en aparatos de 300 y 500 MHz Varian Innova, en tubos de 5 mm, utilizando un disolvente deutereado de elevada pureza. Los desplazamientos químicos vienen dados e valores de δ (ppm) relativo al TMS ($\delta = 0.00$) para los protones o CDCl_3 ($\delta = 76.91$) para los átomos de carbono. Los valores de J vienen expresados en Hz (s = singulete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, br = ancho). Los espectros de masas (ESI-MS) fueron obtenidos en un espectrómetro de masas molecular de triple cuadrupolo acoplado a cromatografía líquida Micromass Quattro LC, utilizando un disolvente capaz de disolver bien el compuesto (generalmente CH_3CN). Los análisis elementales de los compuestos fueron obtenidos por duplicado en un aparato Carlo Erba EA 1108 CHNS-O. La actividad óptica de los compuestos fue medida en un polarímetro digital Jasco modelo DIP-1000 a temperatura ambiente (25°C), utilizando una celda de 1dm de longitud y a $\lambda = 598$ nm. Los datos de actividad óptica se presentan de la siguiente forma: $[\alpha]_{\text{temp}}^D$ (concentración en g/100 mL, disolvente). Los puntos de fusión (p.f.) se obtuvieron con la ayuda de aparato digital de puntos de fusión Electrothermal en tubos capilares abiertos. Los valores vienen dados en grados Celsius y no están corregidos.

3.5.2. Procedimientos experimentales.

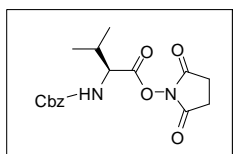
3.5.2.1. Procedimiento general para la preparación de esteres activados de aminoácidos. En un matraz de fondo redondo de 500 mL de dos bocas, se introdujo el aminoácido N-Cbz-prottegido (84 mmol), junto con la N-hidroxisuccinimida (84 mmol) y se suspendieron en 100 mL de THF seco a 0°C en un baño de agua/sal/hielo. Cuando se consiguió una disolución homogénea, se adicionó lentamente diciclohexilcarbodiimida (DCC, 84.6 mmol) disuelta en 100 mL de THF seco. Después de la completa disolución de la DCC en la mezcla de reacción, ésta se mantuvo a una

temperatura entre 0-5°C durante un periodo de 20 horas. La dicitclohexilurea formada se eliminó por filtración y el filtrado se concentró en un rotavapor hasta sequedad. La purificación del crudo de reacción se obtuvo por recristalización del mismo en 2-propanol.



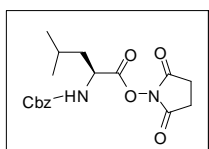
3.5.2.1.1. Síntesis del ester activado de N-hidroxisuccinimida de N-(benziloxicarbonil)-(L)-fenilalanina, 9a. Rendimiento = 86%; **p.f.** = 143.5-144.4°C; $[\alpha]^{25}_D = -11.1^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); **ESI-MS** $m/z =$

419.1 ($M + \text{Na}^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3297, 1814, 1785, 1747, 1679, 1541 \text{ cm}^{-1}$; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.74$ (s, 4H), 3.20 (dd, 2H, $J = 5.6, 14.2 \text{ Hz}$), 5.00-5.13 (m, 3H), 5.39 (d, 1H, $J = 8.6 \text{ Hz}$), 7.24-7.38 (m, 10H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 22.9$ (CH_2), 39.2 (CH_2), 56.9 (CH), 67.3 (CH_2), 127.2 (CH Ar), 128.2 (CH Ar), 128.4 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 128.9 (CH Ar), 129.5 (CH Ar), 134.2 (C), 136.7 (C), 156.3 (C=O), 167.7 (C=O), 170.8 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 63.63; H, 5.09; N, 7.07. Encontrado: C, 63.51; H, 5.35; N, 7.24.



3.5.2.1.2. Síntesis del ester activado de N-hidroxisuccinimida de N-(benziloxicarbonil)-(L)-valina 9b. Este compuesto se obtuvo a partir de la N-Cbz-valina (**7b**) según el procedimiento descrito para la preparación de esteres activados de aminoácidos.

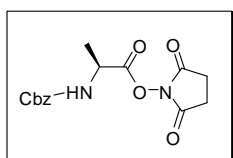
Rendimiento = 88%; **p.f.** = 119.5-120.5°C; $[\alpha]^{25}_D = -20.1^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); **ESI-MS** $m/z = 0$ 371.3 ($M + \text{Na}^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3363, 2973, 1817, 1736, 1529, 1237 \text{ cm}^{-1}$; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.02$ (dd, 6H, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 2.31 (m, 1H), 2.74 (s, 4H), 4.63-4.67 (dd, 1H, $J = 4.8 \text{ Hz}$), 5.10 (s, 2H), 5.54 (d, 1H, $J = 9.6 \text{ Hz}$) 7.29-7.34 (m, 5H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 17.5$ (CH_3), 19.0 (CH_3), 25.8 (CH_2), 31.8 (CH), 57.8 (CH), 67.6 (CH_2), 128.4 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 128.8 (CH Ar), 136.3 (C), 156.2 (C=O), 168.0 (C=O), 169.2 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 58.61; H, 5.79; N, 8.04. Encontrado: C, 58.42; H, 5.69; N, 8.01.



3.5.2.1.3. Síntesis del ester activado de N-hidroxisuccinimida de N-(benziloxicarbonil)-(L)-leucina, 9c. Este compuesto se obtuvo a partir de la N-Cbz-leucina (**7c**) según el procedimiento descrito para la preparación de esteres activados de aminoácidos.

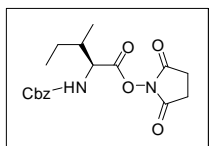
Rendimiento = 86%; **p.f.** = 143.5-144.4°C; $[\alpha]^{25}_D = -37.4^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); **ESI-MS** $m/z = 385.7$ ($M + \text{Na}^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3354, 1816, 1778, 1745, 1715, 1521 \text{ cm}^{-1}$; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.96$ (t, 6H), 1.59 (m, 2H, $J = 6.6, 14.2 \text{ Hz}$), 2.74 (s, 4H), 3.20

(dd, 2H, $J = 5.6, 14.2$ Hz), 5.00-5.13 (m, 3H), 5.39 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.24-7.38 (m, 10H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 11.6$ (CH_3), 22.9 (CH_2), 39.2 (CH), 41.6 (CH_2), 56.9 (CH), 67.3 (CH_2), 127.2 (CH Ar), 128.4 (CH Ar), 128.9 (CH Ar), 136.8 (C), 156.4 (C=O), 170.8 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 59.66; H, 6.12; N, 7.73. Encontrado: C, 60.12; H, 6.20; N, 7.83.



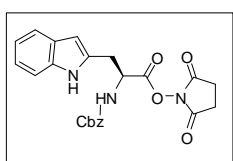
3.5.2.1.4. Síntesis del ester activado de N-hidroxisuccinimida de N-(benziloxicarbonil)-(L)-alanina, 9d. Este compuesto se obtuvo a partir de la N-Cbz-alanina (**7d**) según el procedimiento descrito para la preparación de esteres activados de aminoácidos.

Rendimiento = 86%; **p.f.** = 119.7-120.1°C; $[\alpha]_D^{25} = -23.1^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); **ESI-MS** $m/z = 343.2$ ($\text{M} + \text{Na}^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3377, 1820, 1785, 1718, 1516$ cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.58$ (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 2.81 (s, 4H), 5.00-5.13 (m, 3H), 5.39 (d, 1H, $J = 8.6$ Hz), 7.24-7.38 (m, 10H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 18.9$ (CH_3), 25.8 (CH_2), 48.3 (CH), 67.6 (CH_2), 128.5 (CH Ar), 128.6 (CH Ar), 128.8 (CH Ar), 136.2 (C), 156.0 (C=O), 168.9 (C=O), 169.0 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 56.25; H, 5.04; N, 8.75. Encontrado: C, 56.35; H, 5.12; N, 8.84.



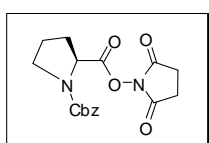
3.5.2.1.5. Síntesis del ester activado de N-hidroxisuccinimida de N-(benziloxicarbonil)-(L)-isoleucina, 9e. Este compuesto se obtuvo a partir de la N-Cbz-isoleucina (**7e**) según el procedimiento descrito para la preparación de esteres activados de aminoácidos.

Rendimiento = 86%; **p.f.** = 119.0-120.8°C; $[\alpha]_D^{25} = -68.2^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); **ESI-MS** $m/z = 385.7$ ($\text{M} + \text{Na}^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3364, 1814, 1782, 1736, 1531$ cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.96$ -1.00 (t, 3H, $J = 14.1$ Hz), 1.08-1.11 (d, 3H, $J = 6.6$ Hz), 1.23-1.25 (m, 1H), 1.45-1.47 (m, 1H), 1.98-2.00 (m, 1H), 2.75 (s, 4H), 4.66-4.69 (d, 1H, $J = 8.8$ Hz), 5.09 (s, 2H), 5.42 (d, 1H, $J = 8.7$ Hz), 7.23-7.32 (m, 5H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 11.8$ (CH_3), 15.3 (CH_3), 24.9 (CH_2), 25.8 (CH_2), 38.5 (CH), 57.1 (CH), 67.6 (CH_2), 128.5 (CH Ar), 128.6 (CH Ar), 128.8 (CH Ar), 136.2 (C), 156.0 (C=O), 167.9 (C=O), 168.9 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 59.66; H, 6.12; N, 7.73. Encontrado: C, 59.73; H, 6.10; N, 7.79.



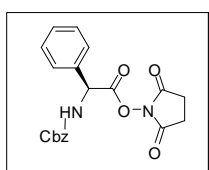
3.5.2.1.6. Síntesis del ester activado de N-hidroxisuccinimida de N-(benziloxicarbonil)-(L)-triptófano, 9f. Este compuesto se obtuvo a partir de la N-Cbz-triptófano (**7h**) según el procedimiento descrito para la preparación de esteres activados de aminoácidos.

Rendimiento = 88%; **p.f.** =: 144.6-146.4°C; $[\alpha]^{25}_D = -33.2^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); **ESI-MS** $m/z = 458.7$ ($M + \text{Na}^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3396, 1810, 1779, 1739, 1530 \text{ cm}^{-1}$; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.85$ (s, 4H), 3.40-3.58 (ddd, 2H, $J = 4.5, 15.0 \text{ Hz}$), 5.04-5.24 (m, 3H), 5.54 (d, 1H, $J = 9.6 \text{ Hz}$), 7.06-7.13 (t, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7-17-7.25 (t, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.26-7.38 (m, 7H), 7.54 (d, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 25.8$ (CH_2), 28.1 (CH_2), 53.7 (CH), 67.5 (CH_2), 111.5 (CH Ar), 118.7 (CH Ar), 120.2 (CH Ar), 122.5 (CH Ar), 124.4 (CH Ar), 125.6 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 128.8 (CH Ar), 155.7 (C=O), 166.1 (C=O), 168.8 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$: C, 63.44; H, 4.86; N, 9.65. Encontrado: C, 63.81; H, 4.99; N, 9.75.



3.5.2.1.7. Síntesis del ester activado de N-hidroxisuccinimida de N-(benziloxicarbonil)-(L)-prolina, 9g. Este compuesto se obtuvo a partir de la N-Cbz-prolina (**7g**) según el procedimiento descrito para la preparación de esteres activados de aminoácidos.

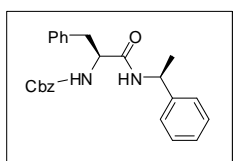
Rendimiento = 89 %; **p.f.** = 90.1-91.5°C; $[\alpha]^{25}_D = -57.6^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); **ESI-MS** $m/z = 370.3$ ($M + \text{Na}^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3402, 1814, 1783, 1741, 1706, 1448 \text{ cm}^{-1}$; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.95$ -2.10 (m, 2H), 2.30-2.41 (m, 2H), 2.83 (s, 4H), 3.48-3.70 (m, 2H), 4.63-4.74 (dq, 1H, $J = 4.2, 8.1 \text{ Hz}$), 5.06-5.28 (ddd, 2H, $J = 12.3, 41.1 \text{ Hz}$), 7.26-7.37 (m, 5H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 23.7$ (CH_2), 25.8 (CH_2), 31.6 (CH_2), 47.1 (CH_2), 57.2 (CH), 67.7 (CH_2), 128.2 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 136.7 (C), 155.9 (C=O), 166.3 (C=O), 168.9 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_6$: C, 58.96; H, 5.24; N, 8.09. Encontrado: C, 59.14; H, 5.31; N, 8.01.



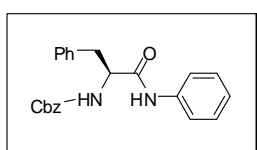
3.5.2.1.8. Síntesis del ester activado de N-hidroxisuccinimida de N-(benziloxicarbonil)-(L)-fenilglicina, 9h. Este compuesto se obtuvo a partir de la N-Cbz-fenilglicina (**7h**) según el procedimiento descrito para la preparación de esteres activados de aminoácidos.

Rendimiento = 88%; **p.f.** = 144.6-146.4°C; $[\alpha]^{25}_D = -33.2^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); **ESI-MS** $m/z = 458.7$ ($M + \text{Na}^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3396, 1810, 1779, 1739, 1530 \text{ cm}^{-1}$; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.85$ (s, 4H), 3.40-3.58 (dd, 2H, $J = 4.5, 15.0 \text{ Hz}$), 5.04-5.24 (m, 3H), 5.54 (d, 1H, $J = 9.6 \text{ Hz}$), 7.06-7.13 (t, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7-17-7.25 (t, 1H, $J = 8.1 \text{ Hz}$), 7.26-7.38 (m, 7H), 7.54 (d, 1H, $J = 7.8 \text{ Hz}$); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 25.8$ (CH_2), 53.7 (CH), 67.5 (CH_2), 111.5 (CH Ar), 118.7 (CH Ar), 120.2 (CH Ar), 122.5 (CH Ar), 124.4 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 134.8 (C), 136.1 (C), 155.7 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_6$: C, 63.44; H, 4.86; N, 9.65. Encontrado: C, 63.81; H, 4.99; N, 9.75.

3.5.2.2. Procedimiento general para la preparación de α -amino amidas N-(benziloxicarbonil)-protegidas. El éster activado del aminoácido N-Cbz-protegido (12.6 mmol) se disolvió en 40 mL de THF seco en un matraz de fondo redondo de 100 mL y la amina (12.7 mmol) se adicionó lentamente. La mezcla de reacción se mantuvo bajo agitación y en reflujo durante 18 horas. El sólido formado se filtró en una placa filtrante y se lavó con agua básica fría (3x10 mL) y con agua fría (3x10 mL) y se secó a vacío para dar el producto deseado.

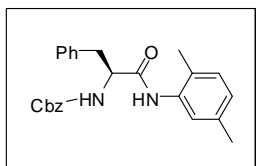


3.5.2.2.1. Síntesis de N'-(S)-1-feniletanamida de N-(benziloxicarbonil)-(L)-fenilalanina, 10a. Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del éster activado de N-hidroxisuccinimida de la N-Cbz-L-fenilalanina (**9a**) y (S)-1-feniletanamina. Rendimiento = 96%; *p.f.* = 128.3-129.5°C; $[\alpha]_D^{25} = +30.2^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); **ESI-MS** $m/z = 403.7$ (M + H⁺), 425.6 (M + Na⁺); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3317, 2398, 1691, 1650, 1537, 1286$ cm⁻¹; **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃, 25°C) $\delta = 1.25$ (d, 3H, $J = 6.9$ Hz), 2.47 (s, 1H), 2.94-3.01 (dd, 1H, $J = 8.1, 13.5$ Hz), 3.06-3.14 (dd, 1H, $J = 7.5, 13.1$ Hz), 4.40 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz), 4.95-5.10 (dd, 1H, $J = 7.5$ Hz), 5.04 (s, 2H), 5.54 (br, 1H), 6.00 (s, 1H), 7.13-7.38 (m, 15H); **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃, 25°C) $\delta = 22.0$ (CH₃), 39.3 (CH₂), 49.2 (CH), 56.7 (CH), 67.3 (CH₂), 126.7 (CH Ar), 127.3 (CH Ar), 127.6 (CH Ar), 128.2 (CH Ar), 128.4 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 128.8 (CH Ar), 129.0 (CH Ar), 129.6 (CH Ar), 136.7 (C), 142.8 (C), 169.9 (C=O); Anal. Calculado para C₂₅H₂₆N₂O₃: C, 74.60; H, 6.51; N, 6.96. Encontrado: C, 74.39; H, 6.60; N, 6.91.



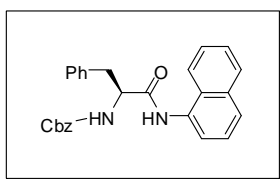
3.5.2.2.2. Síntesis de N'-anilnamida de N-(benziloxicarbonil)-(L)-fenilalanina, 10b. Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del éster activado de N-hidroxisuccinimida de la N-Cbz-L-fenilalanina (**9a**)

y anilina. Rendimiento = 90%; *p.f.* = 174.6-175.1°C; $[\alpha]_D^{25} = -3.1^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); **ESI-MS** $m/z = 375.7$ (M + H⁺), 397.7 (M + Na⁺) **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3290, 1887, 1656, 1535, 1285$ cm⁻¹; **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 3.04$ -3.08 (dd, 1H, $J = 12.7, 9.5$ Hz), 3.12-3.16 (dd, 1H, $J = 13.1, 7.5$ Hz), 4.54 (d, 1H, $J = 6.3$ Hz), 5.08 (s, 2H), 5.57 (bs, 1H), 7.06-7.31 (m, 15H), 7.74 (s, 1H); **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃) $\delta = 38.7$ (CH₂), 57.1 (CH), 67.2 (CH₂), 120.0 (CH Ar), 124.4 (CH Ar), 127.0 (CH Ar), 127.8 (CH Ar), 128.1 (CH Ar), 128.4 (CH Ar), 128.6 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 129.2 (CH Ar), 136.2 (C), 137.0 (C), 156.9 (C=O), 169.2 (C=O); Anal. Calculado para C₂₃H₂₂N₂O₃: C, 73.78; H, 5.92; N, 7.48. Encontrado: C, 73.89; H, 6.12; N, 7.59.



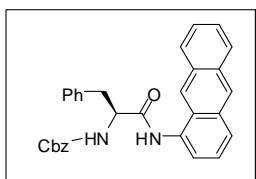
3.5.2.2.3. Síntesis de N'-2,5-dimetilanilnamida de N-(benziloxicarbonil)-(L)-fenilalanina, 10c.

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-Cbz-fenilalanina (9) y 2,5-dimetilanilina. Rendimiento = 82%; **p.f.** = 214.0-216.5°C; $[\alpha]^{25}_D = -44.2$ (c = 0.1, CHCl₃); **ESI-MS** m/z = 403.8 (M + H⁺), 425.8 (M + Na⁺); **IR** (KBr) ν_{\max} = 3296, 1688, 1553, 1537, 1287 cm⁻¹; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ = 1.88 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 3.10-3.26 (dq, 2H), 4.54 (dd, 1H, J = 7.5 Hz), 5.12 (s, 2H), 5.38 (br, 1H), 6.86 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 6.98 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.26-7.33 (m, 11H), 7.59 (s, 1H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ = 26.1 (CH₃), 29.0 (CH₃), 38.0 (CH₂), 56.3 (CH), 67.3 (CH₂), 113.7 (CH Ar), 124.6 (CH Ar), 125.8 (CH Ar), 126.1 (CH Ar), 127.3 (CH Ar), 127.5 (CH Ar), 127.9 (CH Ar), 128.1 (CH Ar), 129.1 (CH Ar), 136.1 (C), 136.7 (C), 137.0 (C), 137.9 (C), 155.6 (C=O), 170.9 (C=O); Anal. Calculado para C₂₅H₂₆N₂O₃: C, 74.60; H, 6.51; N, 6.96. Encontrado: C, 74.52; H, 6.17; N, 7.10.



3.5.2.2.4. Síntesis de N'-1-naftalenamida de N-(benziloxicarbonil)-(L)-fenilalanina, 10d.

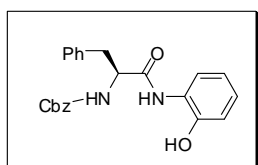
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-Cbz-L-fenilalanina (9a) y 1-naftalenamina. Rendimiento = 97%; **p.f.** = 172.9-174.8°C; $[\alpha]^{25}_D = -39.3$ (c = 0.1, CHCl₃); **ESI-MS** m/z 425.8 (M + H⁺), 447.8 (M + Na⁺); **IR** (KBr) ν_{\max} = 3286, 1687, 1656, 1534, 1386 cm⁻¹; **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ = 3.14-3.24 (dd, 2H, J = 7.8, 12.8 Hz), 3.32-3.43 (dd, 2H, J = 6.3, 13.1 Hz), 4.72-4.75 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 5.14 (s, 2H), 7.20-7.45 (m, 14H), 7.66-7.69 (d, 1H), 7.79-7.83 (t, 2H, J = 8.1 Hz), 8.07 (br, 1H); **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ = 38.8 (CH₂), 57.6 (CH), 67.7 (CH₂), 121.1 (CH Ar), 125.7 (CH Ar), 126.5 (CH Ar), 127.4 (CH Ar), 128.4 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 129.2 (CH Ar), 129.6 (CH Ar), 131.7 (C), 134.1 (C), 136.1 (C), 136.5 (C), 137.2 (C), 156.5 (C=O), 169.9 (C=O); Anal. Calculado para C₂₄H₂₄N₂O₃: C, 76.39; H, 5.70; N, 6.60. Encontrado: C, 76.19; H, 6.01; N, 6.69.



3.5.2.2.5. Síntesis de N'-1-antracenamida de N-(benziloxicarbonil)-(L)-fenilalanina, 10e.

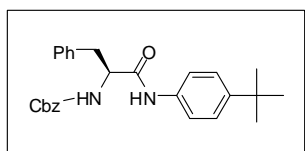
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-Cbz-L-fenilalanina (9a) y 1-antracenamina. Rendimiento = 77%; **p.f.** = 221.6-222.3°C; $[\alpha]^{25}_D = -27.4$ (c = 0.1, CHCl₃); **ESI-MS** m/z = 475.7 (M + H⁺), 497.7 (M + Na⁺); **IR** (KBr) ν_{\max} = 3276, 1687, 1656, 1535, 1284 cm⁻¹; **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ = 3.15-3.26 (dd, 2H, J = 7.9, 12.7

Hz), 3.35-3.44 (dd, 2H, $J = 6.4, 13.3$ Hz), 4.76-4.79 (d, 1H, $J = 6.3$), 5.20 (s, 2H), 5.57 (br, 1H), 7.26-7.39 (m, 11H), 7.42-7.49 (m, 3H), 7.82-7.92 m, 5H), 8.21 (br, 1H); $^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 38.8$ (CH_2), 57.9 (CH), 67.8 (CH_2), 119.5 (CH Ar), 125.3 (CH Ar), 126.1 (CH Ar), 126.5 (CH Ar), 127.4 (CH Ar), 127.8 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 128.8 (CH Ar), 129.0, (CH Ar) 129.4 (CH Ar), 129.7 (CH Ar), 129.8 (CH Ar) 131.9 (C), 132.3 (C), 156.5 (C=O), 170.0 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 78.46; H, 5.52; N, 5.90. Encontrado: C, 78.21; H, 5.69; N, 6.05.



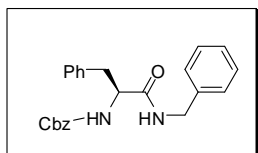
3.5.2.2.6. Síntesis de N'-2-aminofenolamida de N-(benziloxicarbonil)-(L)-fenilalanina, 10f. Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-Cbz-fenilalanina (**9a**) y

2-hidroxianilina. Rendimiento = 90%; **p.f.** = 113.6-114.1°C; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +3.2^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); **ESI-MS** $m/z = 391.6$ ($\text{M} + \text{H}^+$), 413.6 ($\text{M} + \text{Na}^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3302, 1707, 1645, 1534, 1284$ cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CHCl_3) $\delta = 3.12$ (d, 2H, $J = 6.3$ Hz), 4.73 (br, 1H), 5.02 (s, 2H), 5.78 (br, 1H), 6.75 (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), 6.88-6.96 (m, 2H), 7.06 (t, 1H, $J = 7.2$ Hz), 7.16-7.30 (m, 9H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CHCl_3) $\delta = 38.7$ (CH_2), 56.7 (CH), 67.4 (CH_2), 118.9 (CH Ar), 120.3 (CH Ar), 122.5 (CH Ar), 124.7 (CH Ar), 127.1 (CH Ar), 127.8 (CH Ar), 128.2 (CH Ar), 128.4 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 129.1 (CH Ar), 135.9 (C), 136.0 (C), 136.8 (C), 148.3 (C), 156.2 (C=O), 170.8 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{23}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 70.75; H, 5.68; N, 7.17. Encontrado: C, 70.61; H, 5.60; N, 7.25.



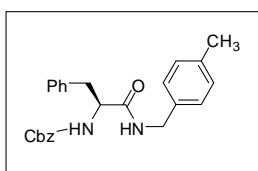
3.5.2.2.7. Síntesis de N'-4-tert-butilanilinamida de N-(benziloxicarbonil)-(L)-fenilalanina, 10g. Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-Cbz-L-fenilalanina

y 4-tert-butilanilina. Rendimiento = 96%; **p.f.** = 117.9-120.6°C; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +2.0$ ($c = 0.1$, CHCl_3); **ESI-MS** $m/z = 431.8$. ($\text{M} + \text{H}^+$), 453.8 ($\text{M} + \text{Na}^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3306, 2962, 1698, 1656, 1523, 1263$ cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.31$ (s, 9H), 3.02-3.08 (dd, 1H, $J = 12.7, 9.7$ Hz), 3.13-3.17 (dd, 1H, $J = 13.4, 5.5$ Hz), 4.64-66 (d, 1H, $J = 6.6$ Hz), 5.05 (s, 2H), 6.00 (bs, 1H), 7.20-7.42 (m, 14H); $^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 31.4$ (CH_3), 34.6 (C), 40.8 (CH_2), 56.8 (CH), 67.2 (CH_2), 119.2 (CH Ar), 125.6 (CH Ar), 126.8 (CH Ar), 127.4 (CH Ar), 128.1 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 129.2 (CH Ar), 134.9 (C), 136.6 (C), 137.6 (C), 156.3 (C=O), 172.1 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 75.32; H, 7.02; N, 6.51. Encontrado: C, 75.16; H, 6.84; N, 6.42.



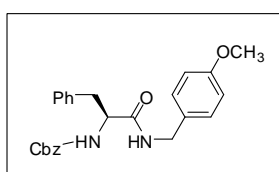
3.5.2.2.8. Síntesis de N'-bencilamida de N-(benziloxicarbonil)-(L)-fenilalanina, 10h.

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-Cbz-L-fenilalanina y bencilamina. Rendimiento = 98%; **p.f.** = 167.9-169.1°C; $[\alpha]^{25}_D = -13.8^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); **ESI-MS** $m/z = 389.7$ ($M + H^+$), 411.7 ($M + Na^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3286, 2923, 1684, 1646, 1531, 1288 \text{ cm}^{-1}$; **$^1\text{H RMN}$** (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.83\text{-}2.89$ (dd, 1H, $J = 7.9, 13.1$ Hz), 3.18-3.25 (dd, 2H, $J = 6.3, 12.5$ Hz), 3.67-3.73 (m, 1H), 4.42-4.45 (m, 2H, $J = 7.0$ Hz), 5.04 (s, 2H), 5.42 (br, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.01-7.33 (m, 15H); **$^{13}\text{C RMN}$** (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 39.1$ (CH_2), 43.8 (CH_2), 56.8 (CH), 67.4 (CH_2), 126.9 (CH Ar), 127.2 (CH Ar), 127.7 (CH Ar), 127.9 (CH Ar), 128.2 (CH Ar), 128.4 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 128.8 (CH Ar), 129.5 (CH Ar), 136.2 (C), 136.5 (C), 137.6 (C), 156.3 (C=O), 170.7 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{24}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 74.21; H, 6.23; N, 7.21. Encontrado: C, 74.40; H, 6.33; N, 7.29.



3.5.2.2.9. Síntesis de N'-p-metilbencilamida N-(benziloxicarbonil)-(L)-fenilalanina, 10i.

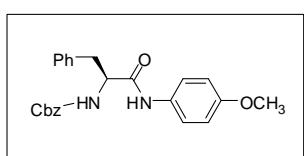
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-Cbz-L-fenilalanina y 4-metilbencilamina. Rendimiento = 99%; **p.f.** = 169.9-172.8°C; $[\alpha]^{25}_D = +8.0^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); **ESI-MS** $m/z = 403.3$ ($M + H^+$), 425.3 ($M + Na^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3276, 2923, 1692, 1647, 1538, 1286, 1242 \text{ cm}^{-1}$; **$^1\text{H RMN}$** (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.30$ (s, 3H), 3.00-3.05 (dd, 1H, $J = 13.4, 7.2$ Hz), 3.10-3.15 (dd, 1H, $J = 13.3, 6.7$ Hz), 4.36-4.46 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 5.00 (s, 2H), 5.41 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 6.00 (s, 1H), 6.93-6.96 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.05-7.07 (d, 2H, $J = 8.1$ Hz), 7.15-7.17 (br, 2H), 7.23-7.34 (m, 8H); **$^{13}\text{C RMN}$** (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 21.0$ (CH_3), 38.8 (CH_2), 43.2 (CH_2), 56.4 (CH), 67.0 (CH_2), 127.0 (CH Ar), 127.7 (CH Ar), 128.0 (CH Ar), 128.2 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 129.2 (CH Ar), 129.3 (CH Ar), 134.4 (C), 136.3 (C), 137.2 (C), 155.7 (C=O), 170.6 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 74.6; H, 6.5; N, 7.0. Encontrado: C, 74.4; H, 6.5; N, 7.1.



3.5.2.2.10. Síntesis de N'-p-metoxibencilamida de N-(benziloxicarbonil)-(L)-fenilalanina, 10j.

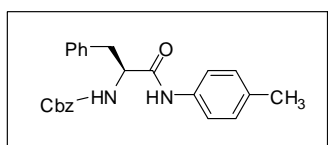
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la -Cbz-L-fenilalanina y 4-metoxibencilamina. Rendimiento = 98%; **p.f.** = 182.9-184.0°C; $[\alpha]^{25}_D = -18.3^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); **ESI-MS** $m/z = 419.3$ ($M + H^+$), 441.2 ($M + Na^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3279,$

2956, 1687, 1653, 1537, 1287, 1243 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 3.00-3.05 (dd, 1H, J = 13.1, 7.1 Hz), 3.11-3.17 (dd, 1H, J = 12.5, 6.8 Hz), 3.76 (s, 3H), 4.23-4.27 (d, 2H, J = 5.4 Hz), 4.36-4.43 (d, 1H, J = 7.6 Hz), 5.03 (s, 2H), 5.41 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 6.00 (s, 1H), 6.77-6.80 (d, 2H, J = 8.4 Hz), 6.97-7.00 (d, 2H, J = 8.7 Hz), 7.14-7.17 (br, 2H), 7.21-7.34 (m, 8H); $^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ = 39.1 (CH_3), 43.2 (CH_2), 55.5 (CH_2), 56.7 (CH), 67.3 (CH_2), 114.2 (CH Ar), 127.3 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 128.8 (CH Ar), 129.0 (CH Ar), 129.3 (CH Ar), 129.7 (CH Ar), 136.3 (C), 137.6 (C), 156.1 (C=O), 170.8 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{25}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 71.75; H, 6.23; N, 6.69. Encontrado: C, 71.90; H, 6.41; N, 6.65.



3.5.2.2.11. Síntesis de N'- p-anisidinamida de N-(benziloxycarbonil)-(L)-fenilalanina, 10k. Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-Cbz-L-fenilalanina

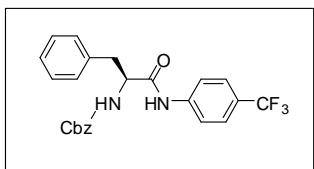
y 4-anisilina. Rendimiento = 94%; **p.f.** = 128.3-129.6°C; $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ = +29.1 (c = 0.1, CHCl_3); **ESI-MS** m/z = 405.4 ($\text{M} + \text{H}^+$), 427.4 ($\text{M} + \text{Na}^+$); **IR** (KBr) ν_{max} = 3302, 2969, 1707, 1649, 1534, 1282 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 3.07-3.14 (dd, 1H, J = 12.9, 7.9 Hz), 3.17-3.22 (dd, 1H, J = 13.4, 6.3 Hz), 3.77 (s, 3H), 4.50-4.53 (d, 1H, J = 6.9 Hz), 5.09 (s, 2H), 5.51 (br, 1H), 6.78-6.81 (d, 2H, J = 8.6 Hz) 7.18-7.32 (m, 12H); $^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ = 38.9 (CH_3), 55.7 (CH_2), 57.3 (CH), 67.5 (CH_2), 114.3 (CH Ar), 122.3 (CH Ar), 127.4 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 128.8 (CH Ar), 129.1 (CH Ar), 129.6 (CH Ar), 130.8 (C), 134.7 (C), 136.3 (C), 155.9 (C); 156.7 (C=O), 169.1 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{27}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 75.32; H, 7.02; N, 6.51. Encontrado: C, 75.16; H, 6.84; N, 6.42.



3.5.2.2.12. Síntesis de N'- p-toluidinamida de N-(benziloxycarbonil)-(L)-fenilalanina, 10l. Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-Cbz-L-

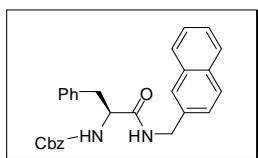
fenilalanina y 4-toluanilina. Rendimiento = 95%; **p.f.** = 126.8-129.6°C; $[\alpha]^{25}_{\text{D}}$ = +38.6 (c = 0.1, CHCl_3); **ESI-MS** 389.3 ($\text{M} + \text{H}^+$), **IR** (KBr) ν_{max} = 3296, 2965, 1695, 1650, 1537, 1287 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 2.32 (s, 3H), 3.08-3.12 (dd, 1H, J = 13.2, 7.1 Hz), 3.15-3.20 (dd, 1H, J = 13.3, 6.6 Hz), 4.49-4.54 (d, 1H, J = 7.2 Hz), 5.07 (s, 2H), 5.52 (bs, 1H), 6.78-6.81 (d, 2H, J = 8.6 Hz) 7.26-7.34 (m, 12H), 8.52 (s, 1H); $^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ = 24.5 (CH_3), 55.6 (CH_2), 57.3 (CH), 67.5 (CH_2), 121.7 (CH Ar), 126.2 (CH Ar), 127.1 (CH Ar), 127.4 (CH Ar), 128.2 (CH Ar), 128.6 (CH Ar), 129.1 (CH Ar), 129.3 (CH Ar), 134.7 (C), 136.3 (C), 136.7 (C), 137.2 (C), 156.4 (C=O), 169.1 (C=O);

Anal. Calculado para $C_{27}H_{30}N_2O_3$: C, 75.32; H, 7.02; N, 6.51. Encontrado: C, 75.16; H, 6.84; N, 6.42.



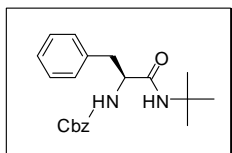
3.5.2.2.13. Síntesis de N'-*p*-trifluorometilanilnamida de N-(benziloxycarbonil)-(L)-fenilalanina, 10m.

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-Cbz-L-fenilalanina y N-4-trifluorometilanilina. Rendimiento = 90%; **p.f.** = 169.9-171.2°C; $[\alpha]^{25}_D = -48.9^\circ$ ($c = 0.1$, $CHCl_3$); **ESI-MS** $m/z = 443.4$ ($M + H^+$), 465.4 ($M + Na^+$); **IR** (KBr) $\nu_{max} = 3310, 1881, 1692, 1662, 1265$ cm^{-1} ; **¹H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 3.14-3.16$ (dd, 2H, $J = 7.0, 11.6$ Hz), 4.57-4.59 (d, 1H, $J = 7.7$ Hz), 5.09 (s, 2H), 5.65-5.67 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.20-7.32 (m, 10 H), 7.47-7.50 (m, 4H), 8.37 (br, 1H); **¹³C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 38.5$ (CH_2), 57.2 (CH), 67.1 (CH_2), 119.6 (CH Ar), 124.3 (C), 126.1, 127.2 (CH Ar), 128.0 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 128.6 (CH Ar), 128.8 (CH Ar), 129.2 (CH Ar), 133.4 (C), 136.1 (C), 136.6 (C), 140.4 (C), 156.8 (C=O), 172.0 (C=O); Anal. Calculado para $C_{24}H_{21}F_3N_2O_3$: C, 65.15; H, 4.78; N, 6.33. Encontrado: C, 65.37; H, 5.01; N, 6.42.

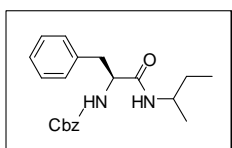


3.5.2.2.14. Síntesis de N'-2-naftilmetilamida de N-(benziloxycarbonil)-(L)-fenilalanina, 10n.

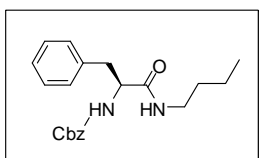
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-Cbz-L-fenilalanina y 2-naftilmetilamina. Rendimiento = 89%; **p.f.** = 194.2-195.9°C; $[\alpha]^{25}_D = -21.0^\circ$ ($c = 0.1$, $CHCl_3$); **ESI-MS** $m/z = 439.2$ ($M + H^+$); **IR** (KBr) $\nu_{max} = 3297, 1689, 1638, 1663, 1534, 1284$ cm^{-1} ; **¹H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 2.98-3.06$ (dd, 1H, $J = 5.5, 15.0$ Hz), 3.11-3.16 (dd, 1H $J = 5.4, 15.0$ Hz), 4.38-4.40 (d, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.79-4.81 (d, 2H, $J = 5.3$ Hz), 5.02 (s, 2H), 5.35 (s, 1H), 5.91 (br, 1H), 7.11-7.18 (m, 5H), 7.22-7.28 (m, 3H), 7.30-7.39 (m, 4H), 7.48-7.51 (m, 3H), 7.78-7.88 (m, 3H); **¹³C RMN** (125 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 33.4$ (CH_2), 41.9 (CH_2), 56.7 (CH), 67.3 (CH_2), 123.5 (CH Ar), 125.6 (CH Ar), 126.0 (CH Ar), 126.2 (CH Ar), 126.3 (CH Ar), 126.8 (CH Ar), 127.2 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 128.8 (CH Ar), 128.9 (CH Ar), 129.5 (CH Ar), 133.0 (C), 136.2 (C), 142.5 (C), 156.6 (C=O), 170.6 (C=O); Anal. Calculado para $C_{28}H_{26}N_2O_3$: C, 76.69; H, 5.98; N, 6.39. Encontrado: C, 76.50; H, 6.07; N, 6.45.


3.5.2.2.15. Síntesis de N'-t-butilamida de N-(benziloxicarbonil)-(L)-fenilalanina, 10o.

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-Cbz-L-fenilalanina y N-t-butilamina. Rendimiento = (3.7 g, 86%); **p.f.** = 148.7-150.1°C; $[\alpha]^{25}_D = -44.2^\circ$ (c = 0.1, CHCl₃); **ESI-MS** m/z = 355.7 (M + H⁺), 377.7 (M + Na⁺); **IR** (KBr) ν_{\max} = 3296, 1688, 1553, 1537, 1287 cm⁻¹; **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ = 1.18 (s, 9H), 2.91-2.96 (dd, 1H, J = 6.0, 13.6 Hz), 3.11-3.16 (dd, 1H, J = 6.0, 13.5 Hz), 4.27-4.29 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 5.09 (s, 2H), 5.40 (s, 1H), 5.67-5.71 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.23-7.34 (m, 10H); **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ = 28.3 (CH₃), 39.1 (CH₂), 51.2 (C), 56.8 (CH), 67.1 (CH₂), 127.1 (CH Ar), 127.9 (CH Ar), 128.1 (CH Ar), 128.6 (CH Ar), 128.8 (CH Ar), 129.3 (CH Ar), 134.7 (C), 136.8 (C), 156.7 (C=O), 170.1 (C=O); Anal. Calculado para C₂₁H₂₆N₂O₃: C, 71.16; H, 7.39; N, 7.90. Encontrado: C, 71.32; H, 7.47; N, 8.04.


3.5.2.2.16. Síntesis de N'-sec-butilamida de N-(benziloxicarbonil)-(L)-fenilalanina, 10p.

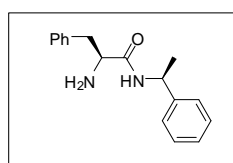
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-Cbz-L-fenilalanina y N-sec-butilamina. Rendimiento = 84%; **p.f.** = 178.7-180.1°C; $[\alpha]^{25}_D = -49.7^\circ$ (c = 0.1, CHCl₃); **ESI-MS** m/z = 355.7 (M + H⁺), 377.7 (M + Na⁺); **IR** (KBr) ν_{\max} = 3296, 1688, 1553, 1537, 1287 cm⁻¹; **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ = 0.69-0.81 (dt, 3H, J = 7.5, 20.3 Hz), 0.88-1.01 (dd, 3H, J = 6.6, 33.6 Hz), 1.18-1.37 (m, 2H), 2.94-3.03 (dd, 1H, J = 67.7, 13.8 Hz), 3.08-3.16 (dd, 1H, J = 6.0, 13.4 Hz), 3.76-3.82 (m, 1H), 4.30-4.35 (t, 1H, J = 6.1 Hz), 5.08 (s, 2H), 5.33 (s, 1H), 5.56 (d, 1H, J = 7.7 Hz), 7.18-7.35 (m, 10H); **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃) δ = 10.3 (CH₃), 20.3 (CH₃), 29.5 (CH₂), 39.2 (CH₂), 49.6 (CH), 56.8 (CH), 67.2 (CH₂), 127.2 (CH Ar), 128.2 (CH Ar), 128.4 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 128.9 (CH Ar), 129.6 (CH Ar), 133.4 (C), 136.9 (C), 156.1 (C=O), 172.7 (C=O); Anal. Calculado para C₂₁H₂₆N₂O₃: C, 71.16; H, 7.39; N, 7.90. Encontrado: C, 71.52; H, 7.17; N, 8.10.


3.5.2.2.17. Síntesis de N'-n-butilamida de N-(benziloxicarbonil)-(L)-fenilalanina, 10q.

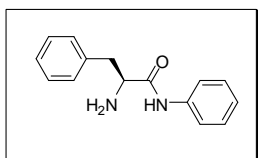
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de N-Cbz-L-fenilalanina y N-butilamina. Rendimiento = 85%; **p.f.** = 139.2-140.9°C; $[\alpha]^{25}_D = -57.2^\circ$ (c = 0.1, CHCl₃); **ESI-MS** m/z = 355.7 (M + H⁺), 377.7 (M + Na⁺); **IR** (KBr) ν_{\max} = 3312, 2970, 1668, 1652, 1537, 1287 cm⁻¹; **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) δ = 0.82-0.87 (t, 3H, J = 7.1, 8.7 Hz), 1.10-1.22 (m, 2H), 1.25-1.35 (m, 2H),

2.96-3.03 (dd, 1H, $J = 7.9, 13.1$ Hz), 3.08-3.13 (m, 1H), 3.15-3.19 (dd, 1H, $J = 8.1, 13.5$ Hz), 4.30-4.37 (dd, 1H, $J = 9.2, 15.8$ Hz), 5.08 (s, 2H), 5.55 (br, 1H), 5.72 (br, 1H), 7.18-7.36 (m, 10H); $^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 14.1$ (CH_3), 20.2 (CH_2), 31.6 (CH_2), 39.2 (CH_2), 39.6 (CH_2), 56.9 (CH), 67.4 (CH_2), 127.2 (CH Ar), 128.2 (CH Ar), 128.4 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 128.9 (CH Ar), 129.5 (CH Ar), 134.8 (C), 136.7 (C), 154.2 (C=O), 171.4 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_3$: C, 71.16; H, 7.39; N, 7.90. Encontrado: C, 71.39; H, 7.58 ; N, 8.01.

3.5.2.3. Procedimiento general para la desprotección de α -amino amidas N-Cbz-protegidas. La α -amino amida Cbz-protegida se introdujo en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se añadió una disolución de HBr/AcOH (33%). Se tapó el Ernlennmeyer con un sistema de recolección de HBr y se dejó en agitación durante 2 horas. Transcurrido este tiempo se vertió lentamente la mezcla de reacción sobre un vaso de precipitados con 50 mL de éter seco y en agitación. Tras la aparición de un precipitado, se filtró y éste se disolvió en unos 100 mL de agua destilada. Se acidificó la disolución resultante con unas gotas de HCl concentrado y se extrajo 3 veces con cloroformo, con el fin de eliminar el bromuro de bencilo producido. A continuación se adicionaron lentejas de NaOH a la disolución acuosa hasta pH 12 y NaCl hasta saturación. Seguidamente se extrajo 3 veces con cloroformo. Las fases orgánicas resultantes de la extracción se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente en el rotavapor. Por último, se eliminaron los restos de disolvente en la bomba de vacío, obteniendo un sólido blanco.

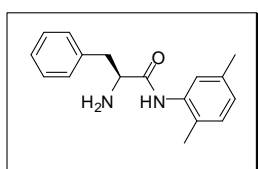


3.5.2.3.1. Síntesis de N'-(S)-1-feniletanamida de N-(L)-fenilalanina, 11a. Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-Cbz-L-fenilalanina (**10a**) y (S)-1-feniletanamina. Rendimiento = 89%; *p.f.* = 193.3-195.1°C; $[\alpha]_D^{25} = +76.2^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); **ESI-MS** $m/z = 269.4$ ($\text{M} + \text{H}^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3228, 2398, 1951, 1648, 1555, 1246$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3 , 25°C) $\delta = 1.27$ (d, 3H, $J = 7.1$ Hz), 2.01 (s, 2H), 2.57 (m, 1H), 2.94-3.12 (dd, 2H, $J = 8.1, 14.1$ Hz), 3.99-4.03 (m, 1H, $J = 7.3$ Hz), 7.21-7.38 (m, 10H), 7.57 (s, 1H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3 , 25°C) $\delta = 21.2$ (CH_3), 37.3 (CH_2), 50.0 (CH), 54.7 (CH), 125.8 (CH Ar), 127.7 (CH Ar), 128.0 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 128.9 (CH Ar), 133.9 (C), 142.9 (C), 169.8 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C, 76.09; H, 7.51; N, 10.44. Encontrado: C, 76.31; H, 7.62; N, 10.41.



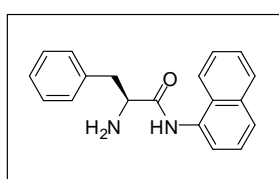
3.5.2.3.2. Síntesis de N'-anilnamida de (L)-fenilalanina, 11b.

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la α -aminoamida Cbz-prottegida (**10b**) y una disolución de HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 95%; *p.f.* = 235.3-237.2°C; $[\alpha]^{25}_D = +85.6^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); **ESI-MS** $m/z = 241.1$ (M + H⁺), 263.1 (M + Na⁺); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3390, 2851, 2024, 1687, 1569, 1296$ cm⁻¹; **¹H RMN** (500 MHz, CDCl₃) $\delta = 3.02$ -3.06 (dd, 1H, $J = 7.5, 13.5$ Hz), 3.16-3.21 (dd, 1H, $J = 6.5, 13.0$ Hz), 4.12-4.17 (dd, 1H, $J = 6.6, 12.8$ Hz), 7.06-7.26 (m, 10H); **¹³C RMN** (125 MHz, CDCl₃) $\delta = 38.8$ (CH₂), 56.4 (CH), 121.2 (CH Ar), 125.7 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 129.7 (CH Ar), 129.9 (CH Ar), 130.4 (CH Ar), 135.4 (C), 138.6 (C), 167.5 (C=O); Anal. Calculado para C₁₅H₁₆N₂O: C, 74.97; H, 6.71; N, 11.66. Encontrado: C, 75.35; H, 5.97; N, 11.60.



3.5.2.3.3. Síntesis de N'-2,5-dimetilanilnamida de N-(L)-fenilalanina, 11c.

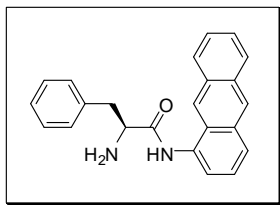
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la α -aminoamida Cbz-prottegida (**10c**) y una disolución de HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 88%; *p.f.* = 241.7-243.4°C; $[\alpha]^{25}_D = +64.1^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); **ESI-MS** $m/z = 269.3$ (M + H⁺); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3394, 2857, 2024, 1694, 1579, 1286$ cm⁻¹; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 1.77$ (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 3.11-3.17 (dq, 2H), 4.522-4.27 (dd, 1H, $J = 6.9$ Hz), 6.68 (s, 1H), 6.91 (d, 1H, $J = 8.1$ Hz), 6.99 (d, 1H, $J = 7.8$ Hz), 7.18-7.28 (m, 12H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 13.7$ (CH₃), 17.2 (CH₃), 34.6 (CH₂), 52.0 (CH), 123.8 (CH Ar), 125.4 (CH Ar), 125.8 (CH Ar), 126.6 (CH Ar), 126.8 (CH Ar), 128.0 (CH Ar), 128.1 (C), 131.5 (C), 134.1 (C), 137.4 (C), 174.3 (C=O); Anal. Calculado para C₁₇H₂₁N₂O: C, 76.09; H, 7.51; N, 10.44. Encontrado: C, 76.31; H, 7.41; N, 10.10.



3.5.2.3.4. Síntesis de N'-1-naftalenamida de N-(L)-fenilalanina, 11d.

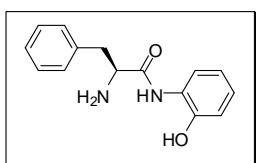
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la α -aminoamida Cbz-prottegida (**10d**) y una disolución de HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 90%; *p.f.* = 172.9-174.8°C; $[\alpha]^{25}_D = -10.7^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); **ESI-MS** $m/z = 291.4$ (M + H⁺), 313.5 (M + Na⁺); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3286, 1687, 1656, 1534, 1386$ cm⁻¹; **¹H RMN** (300 MHz, CD₃OD) $\delta = 3.27$ -3.35 (m, 2H), 4.42-4.48 (t, 1H), 7.36-7.59 (m, 10H), 7.78-7.81 (d, 1H), 7.87-7.89 (d, 1H); **¹³C RMN** (75 MHz, CD₃OD) $\delta = 39.2$ (CH₂), 56.8 (CH), 116.6 (CH Ar), 117.5 (CH Ar), 121.7 (CH Ar), 126.4 (CH Ar), 126.7 (CH Ar), 126.9 (CH Ar), 127.3 (CH Ar), 128.1 (CH Ar), 128.4 (CH Ar), 129.3 (CH Ar), 131.9 (C), 133.8 (C), 135.7 (C), 135.8 (C), 168.2 (C=O); Anal.

Calculado para $C_{19}H_{18}N_2O$: C, 78.59; H, 6.25; N, 9.65. Encontrado: C, 78.62; H, 6.53; N, 9.73.



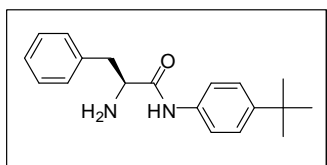
3.5.2.3.5. Síntesis de N'-1-antracenamida de N-(L)-fenilalanina, 11e. Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la α -aminoamida Cbz-prottegida (**10e**) y una disolución de HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 91%; **p.f.** = 238.9-239.6°C; $[\alpha]^{25}_D = -26.0^\circ$ ($c =$

0.1, MeOH); **ESI-MS** $m/z = 341.6$ ($M + H^+$), 363.6 ($M + Na^+$); **IR** (KBr) $\nu_{max} = 3254, 3061, 1944, 1664, 1552, 1270$ cm^{-1} ; **1H RMN** (300 MHz, CD_3OD) $\delta = 3.38$ (d, 2H, $J = 7.5$ Hz), 4.59 (t, 1H, $J = 8.1$ Hz), 7.38-7.52 (m, 8H), 7.67 (s, 1H), 7.93-8.09 (m, 4H), 8.49 (s, 1H); **^{13}C RMN** (75 MHz, D_2O) $\delta = 37.3$ (CH_2), 54.5 (CH), 120.7 (CH Ar), 121.1 (CH Ar), 124.9 (CH Ar), 126.0 (CH Ar), 126.1 (CH Ar), 126.2 (CH Ar), 126.5 (CH Ar), 127.3 (CH Ar), 127.9 (CH Ar), 128.1 (CH Ar), 128.6 (CH Ar), 129.7 (CH Ar), 130.8 (C), 131.1 (C), 131.6 (C), 131.9 (C), 134.9 (C), 167.5. (C=O); Anal. Calculado para $C_{23}H_{20}N_2O$: C, 81.25; H, 5.82; N, 8.23. Encontrado: C, 81.48 H, 5.93; N, 8.40.



3.5.2.3.6. Síntesis de N'-2-aminofenolamida de N-(L)-fenilalanina, 11f. Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la α -aminoamida Cbz-prottegida (**10f**) y una disolución de HBr/AcOH (33%).

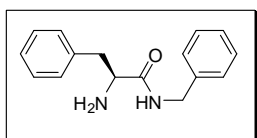
Rendimiento: 86%; **p.f.** = 238.1-239.4°C; $[\alpha]^{25}_D = +6.5^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); **ESI-MS** $m/z = 257.4$ ($M + H^+$), 279.3 ($M + Na^+$); **IR** (KBr) $\nu = 3366, 2972, 1996, 1681, 1571, 1279$ cm^{-1} ; **1H RMN** (300 MHz, CD_3OD) $\delta = 3.13$ -3.34 (ddd, 2H, $J = 7.5, 13.8$ Hz), 4.39-4.43 (t, 1H), 6.77-6.85 (m, 2H), 6.97-7.00 (m, 1H), 7.30-7.36 (m, 5H), 7.70-7.73 (m, 1H); **^{13}C RMN** (75 MHz, CD_3OD) $\delta = 37.7$ (CH_2), 54.9 (CH), 115.2 (CH Ar), 119.2 (CH Ar), 122.8 (CH Ar), 125.9 (CH Ar), 127.7 (CH Ar), 129.0 (CH Ar), 129.4 (CH Ar), 131.1 (C), 134.3 (C), 148.6 (C), 166.9 (C=O); Anal. Calculado para $C_{15}H_{16}N_2O_2$: C, 70.29; H, 6.29; N, 10.93. Encontrado: C, 70.42; H, 6.40; N, 11.04.



3.5.2.3.7. Síntesis de N'-4-tert-butilanilnamida de N-(L)-fenilalanina, 11g. Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la α -aminoamida Cbz-prottegida (**10g**) y una disolución de HBr/AcOH (33%).

Rendimiento = 70%; **p.f.** = 136.1-137.0°C; $[\alpha]^{25}_D = +76.7^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); **ESI-MS** $m/z = 297.2$ ($M + H^+$) 319.2 ($M + Na^+$); **IR** (KBr) $\nu_{max} = 3317, 2962, 1959, 1665, 1543, 1257$

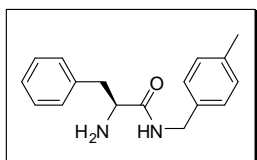
cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (500 MHz, CDCl_3) δ = 1.30 (s, 9H), 3.02-3.07 (dd, 1H, J = 7.5, 13.6 Hz), 3.21-3.27 (dd, 1H, J = 7.0, 12.8 Hz), 4.26-4.21 (t, 2H, J = 7.7, 14.8 Hz), 7.01-7.05 (d, 2H, J = 6.6 Hz), 7.10-7.13 (d, 2H, J = 6.8 Hz), 7.32-7.43 (m, 5H), 8.20 (s, 1H); **$^{13}\text{C RMN}$** (125 MHz, CDCl_3) δ = 30.6 (CH_3), 34.1 (C), 37.6 (CH_2), 55.2 (CH), 120.0 (CH Ar), 125.5 (CH Ar), 127.7 (CH Ar), 128.9 (CH Ar), 129.4 (CH Ar), 134.4 (C), 134.9 (C), 166.5 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}$: C, 76.99; H, 8.16; N, 9.45. Encontrado: C, 76.80; H, 8.39; N, 9.55.



3.5.2.3.8. Síntesis de N'-bencilamida de N-(L)-fenilalanina,

10h. Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la α -aminoamida Cbz-protégida (**10h**) y una disolución de HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 63%; **p.f.** =

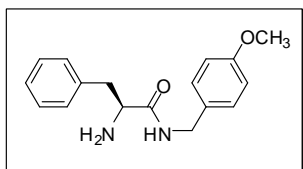
179.1-180.4°C; $[\alpha]^{25}_D = +21.1^\circ$ (c = 0.1, MeOH); **ESI-MS** m/z = 255.3 ($M + H^+$), 277.3 ($M + Na^+$); **IR** (KBr) ν_{max} = 3320, 2895, 1953, 1667, 1542, 1257 cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (500 MHz, CDCl_3) δ = 2.74-2.82 (dd, 2H, J = 8.7, 13.7 Hz), 3.26-3.32 (dd, 2H, J = 7.0, 12.6 Hz), 3.66-3.70 (m, 2H), 4.43-4.45 (d, 1H, J = 6.5 Hz), 6.85-6.88 (m, 2H), 6.87-6.98 (m, 2H), 7.11-7.14 (m, 5H), 7.57 (s, 1H); **$^{13}\text{C RMN}$** (125 MHz, CDCl_3) δ = 41.0 (CH_2), 43.2 (CH_2), 56.5 (CH), 126.8 (CH Ar), 127.0 (CH Ar), 127.4 (CH Ar), 127.8 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 129.4 (CH Ar), 137.8 (C), 138.4 (C), 174.0 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: C, 75.56; H, 7.13; N, 11.01. Encontrado: C, 75.49; H, 7.27; N, 11.22



3.5.2.3.9. Síntesis de N'-p-metilbencilamida de N-(L)-

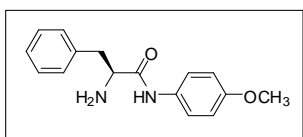
fenilalanina, 11i. Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la α -aminoamida Cbz-protégida (**10i**) y una disolución de HBr/AcOH (33%).

Rendimiento = 91%; **p.f.** = 189.1-191.4°C; $[\alpha]^{25}_D = +22.6^\circ$ (c = 0.1, MeOH); **ESI-MS** m/z = 269.1 ($M + H^+$), 291.1 ($M + Na^+$); **IR** (KBr) ν_{max} = 3394, 2923, 1948, 1663, 1471, 1262 cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (500 MHz, CDCl_3) δ = 2.30 (s, 3H), 2.98-3.03 (dd, 2H, J = 7.5, 13.2 Hz), 3.13-3.17 (dd, 2H, J = 6.7, 12.7 Hz), 4.03-4.08 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 4.20-4.37 (q, 1H, J = 14.4 Hz), 7.00-7.03 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.08-7.11 (d, 2H, J = 7.8 Hz), 7.21-7.32 (m, 5H), 7.58 (s, 1H); **$^{13}\text{C RMN}$** (125 MHz, CDCl_3) δ = 18.7 (CH_3), 36.3 (CH_2), 41.7 (CH_2), 53.7 (CH), 126.4 (CH Ar), 126.5 (CH Ar), 127.7 (CH Ar), 128.1 (CH Ar), 128.8 (CH Ar), 133.2 (C), 134.6 (C), 136.0 (C), 166.8 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C, 76.09; H, 7.51; N, 10.44. Encontrado: C, 76.42; H, 7.35; N, 10.59.



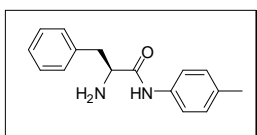
3.5.2.3.10. Síntesis de N'-p-metoxibencilamida de N-(L)-fenilalanina, 11j. Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la α -aminoamida Cbz-prottegida (**10j**) y una disolución de HBr/AcOH (33%).

Rendimiento = 89%; **p.f.** = 167.9-170.0°C; $[\alpha]^{25}_D = +26.2^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); **ESI-MS** $m/z = 285.2$ ($M + H^+$), 307.2 ($M + Na^+$); **IR** (KBr) $\nu_{max} = 3318, 2838, 1895, 1663, 1537, 1244$ cm^{-1} ; **1H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 2.83-2.91$ (dd, 1H, $J = 8.7, 12.7$ Hz), $3.06-3.13$ (dd, 1H, $J = 6.2, 13.1$ Hz), 3.61 (s, 3H), $3.84-3.89$ (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), $3.93-3.98$ (dd, 1H, $J = 6.3$ Hz), $4.11-4.16$ (d, 1H, $J = 15.0$ Hz), 6.70 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), 6.80 (d, 2H, $J = 9.0$ Hz), $6.92-6.95$ (m, 2H), $7.08-7.11$ (m, 3H), 7.65 (s, 1H); **^{13}C RMN** (125 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 36.9$ (CH_2), 42.6 (CH_2), 54.6 (CH_3), 55.4 (CH), 114.2 (CH Ar), 127.9 (CH Ar), 129.1 (CH Ar), 129.4 (CH Ar), 129.7 (CH Ar), 130.3 (C), 133.7 (C), 158.2 (C), 168.5 (C=O); Anal. Calculado para $C_{17}H_{20}N_2O$: C, 71.81; H, 7.09; N, 9.85. Encontrado: C, 71.78; H, 6.83; N, 9.79.



3.5.2.3.11. Síntesis de N-4-metoxilamino amida de N-L-fenilalanina, 11k. Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la α -aminoamida Cbz-prottegida (**10k**) y una disolución de HBr/AcOH (33%).

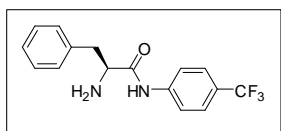
Rendimiento = 70%; **p.f.** = 142.1-44.3°C; $[\alpha]^{25}_D = +53.7^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); **ESI-MS** $m/z = 271.3$ ($M + H^+$), 293.3 ($M + Na^+$); **IR** (KBr) $\nu_{max} = 3315, 2975, 1960, 1666, 1542, 1259$ cm^{-1} ; **1H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 2.98-3.03$ (dd, 1H, $J = 7.2, 13.8$ Hz), $3.22-3.26$ (dd, 1H, $J = 6.3, 13.6$ Hz), 3.75 (s, 3H), $4.26-4.21$ (dd, 2H, $J = 7.7, 14.8$ Hz), $6.84-6.92$ (d, 2H, $J = 8.0$ Hz), $7.01-7.10$ (d, 2H, $J = 8.3$ Hz), $7.18-7.35$ (m, 5H), 8.25 (s, 1H); **^{13}C RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 30.6, 34.1, 37.6, 55.2$ (CH), 120.0 (CH Ar), 125.5 (CH Ar), 127.7 (CH Ar), 128.9 (CH Ar), 129.4 (CH Ar), 134.4 (C), 134.9 (C), 166.5 (C=O); Anal. Calculado para $C_{16}H_{27}N_2O_2$: C, 71.09; H, 6.71; N, 10.36. Encontrado: C, 71.20; H, 6.69; N, 10.15.



3.5.2.3.12. Síntesis de N'-p-toluidinamida de N-(benziloxicarbonil)-(L)-fenilalanina, 11l. Este compuesto se

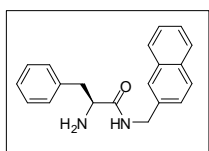
obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la α -aminoamida Cbz-prottegida (**10l**) y una disolución de HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 70%; **p.f.** = 134.1-136.1°C; $[\alpha]^{25}_D = +44.3^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); **ESI-MS** $m/z = 255.3$ ($M + H^+$), 277.3 ($M + Na^+$); **IR** (KBr) $\nu_{max} = 3393, 2852, 1693, 1535, 1245$ cm^{-1} ; **1H RMN** (500 MHz, $CDCl_3$) $\delta = 2.21$ (s, 3H), $3.10-3.17$ (dd, 1H, $J = 13.2, 7.0$ Hz), $3.22-3.29$ (dd, 1H, $J = 13.3, 6.5$ Hz), $4.19-4.23$ (t, 1H, $J = 7.5$ Hz), $7.02-7.04$ (d,

2H, $J = 6.2$ Hz), 7.12-7.14 (d, 2H, $J = 6.9$ Hz), 7.20-7.29 (m, 5H), 8.52 (s, 1H); $^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 20.6$ (CH_3), 38.7 (CH_2), 55.3 (CH), 120.3 (CH Ar), 125.6 (CH Ar), 127.7 (CH Ar), 128.9 (CH Ar), 129.4 (CH Ar), 134.4 (C), 135.2 (C), 136.4 (C), 166.9 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{19}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: C, 75.56; H, 7.13; N, 11.01. Encontrado: C, 75.80; H, 7.36; N, 10.95.



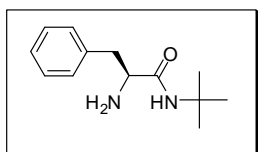
3.5.2.3.13. Síntesis de N'-*p*-trifluorometilanilina-N-(L)-fenilalanina, 11m.

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la α -aminoamida Cbz-prottegida (**10m**) y una disolución de HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 70%; *p.f.* = 158.7-160.5°C; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = +42.7^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); **ESI-MS** $m/z = 309.3$ ($\text{M} + \text{H}^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3400, 2952, 1959, 1689, 1536, 1222$ cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) $\delta = 2.88$ -2.90 (dd, 1H, $J = 9.0, 13.8$ Hz), 3.33-3.39 (dd, 2H, $J = 4.1, 13.9$ Hz), 3.82-3.86 (dd, 1H, $J = 4.2, 9.2$ Hz), 6.62-6.64 (d, 1H, $J = 6.8$ Hz), 7.23-7.36 (m, 5H), 7.55-7.58 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.68-7.71 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (300 MHz, CD_3OD) $\delta = 40.4$ (CH_2), 56.6 (CH), 119.1 (CH Ar), 124.2 (C), 126.2 (CH Ar), 126.3 (CH Ar), 127.2 (CH Ar), 128.9 (CH Ar), 137.1 (C), 140.6 (C), 172.4 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$: C, 62.33; H, 4.90; N, 9.09. Encontrado : C, 62.01; H, 4.97 N, 8.92.



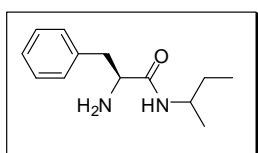
3.5.2.3.14. Síntesis de N'-2-naftilmetilamida de N-(L)-fenilalanina, 11n.

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la α -aminoamida Cbz-prottegida (**10n**) y una disolución de HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 89%; *p.f.* = 127.8-129.0°C; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -19.4^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); **ESI-MS** $m/z = 305.2$ ($\text{M} + \text{H}^+$), 327.2 ($\text{M} + \text{Na}^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3361, 3150, 1655, 1507, 1466, 1381$ cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 2.75$ -2.83 (dd, 1H, $J = 8.8, 13.6$ Hz), 3.26-3.32 (dd, 1H $J = 8.7, 13.6$ Hz), 3.71-3.75 (m, 1H), 4.86-4.88 (d, 2H, $J = 5.0$ Hz), 7.18-7.27 (m, 5H), 7.38-7.40 (m, 2H), 7.50-7.55 (m, 2H + NH), 7.78-7.51 (d, 1H, $J = 8.0$ Hz), 7.85-7.88 (m, 1H, $J = 6.6$ Hz), 7.96-7.99 (m, 1H, $J = 5.7$ Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 36.9$ (CH_2), 42.6 (CH_2), 54.6 (CH), 125.1 (CH Ar), 125.5 (CH Ar), 126.0 (CH Ar), 127.0 (CH Ar), 127.3 (CH Ar), 127.9 (CH Ar), 129.1 (CH Ar), 129.3 (CH Ar), 129.4 (CH Ar), 129.7 (CH Ar), 131.9 (C), 133.7 (C), 136.4 (C), 138.1 (C), 168.5 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C, 78.92; H, 6.62; N, 9.20. Encontrado: C, 78.78; H, 6.68; N, 9.18.


3.5.2.3.15. Síntesis de N-tert-butilamida de N-L-fenilalanina.

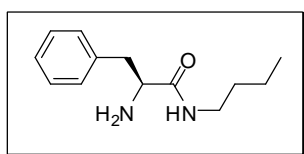
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la α -aminoamida Cbz-protegida (**10o**) y una disolución de HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 91%; **p.f.** = 135.3-137.2°C;

$[\alpha]^{25}_D = +85.6^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); **ESI-MS** $m/z = 221.2$ ($M + H^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3371, 3218, 2921, 1665, 1571, 1296$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.18$ (s, 9H), 2.98-3.02 (dd, 1H, $J = 6.7, 14.5$ Hz), 3.13-3.18 (dd, 1H, $J = 7.0, 14.5$ Hz), 3.76-3.83 (dd, 1H, $J = 9.3, 13.2$ Hz), 4.09-4.15 (dd, 1H, $J = 5.1, 13.5$ Hz), 7.25-7.34 (m, 5H), 7.53 (s, 1H); **$^{13}\text{C RMN}$** (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 28.3$ (CH_3), 37.3 (CH_2), 52.4 (C), 55.0 (CH), 127.5 (CH Ar), 128.8 (CH Ar), 129.9 (CH Ar), 134.1 (C), 167.1 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C, 70.87; H, 9.15; N, 12.72. Encontrado: C, 70.35; H, 9.47; N, 12.60.


3.5.2.3.16. Síntesis de N-sec-butilamino amida de N-L-fenilalanina, 11p.

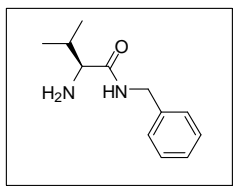
Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la α -aminoamida Cbz-protegida (**10p**) y una disolución de HBr/AcOH (33%).

Rendimiento = 91%; **p.f.** = 135.3-137.2°C; $[\alpha]^{25}_D = +47.2^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); **ESI-MS** $m/z = 221.2$ ($M + H^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3369, 3212, 2941, 1669, 1570, 1294$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.18$ (t, 3H), 2.98-3.02 (dd, 1H, $J = 6.7, 14.5$ Hz), 3.13-3.18 (dd, 1H, $J = 7.0, 14.5$ Hz), 3.76-3.83 (dd, 1H, $J = 9.3, 13.2$ Hz), 4.09-4.15 (dd, 1H, $J = 5.1, 13.5$ Hz), 7.25-7.31 (m, 3H), 7.40-7.42 (m, 2H); **$^{13}\text{C RMN}$** (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 28.3$ (CH_3), 37.3 (CH_2), 52.4 (C), 55.0 (CH), 127.5 (CH Ar), 128.8 (CH Ar), 129.9 (CH Ar), 134.1 (C), 167.1 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C, 70.87; H, 9.15; N, 12.72. Encontrado: C, 70.35; H, 9.47; N, 12.60.

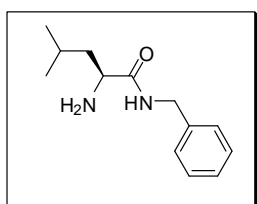

3.5.2.3.17. Síntesis de N'-n-butilamida de N(L)-fenilalanina, 11n.

Este compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la α -aminoamida Cbz-protegida (**10q**) y una disolución de HBr/AcOH (33%).

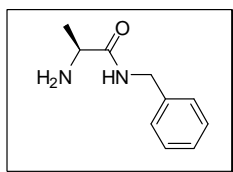
Rendimiento = 95%; **p.f.** = 141.8-143.0°C; $[\alpha]^{25}_D = +70.6^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); **ESI-MS** $m/z = 221.2$ ($M + H^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3350, 3210, 2962, 1667, 1567, 1280$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (500 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.81$ -0.88 (t, 3H, $J = 7.6$ Hz), 1.50-1.27 (m, 2H), 1.33-1.38 (m, 2H), 2.97-3.03 (dd, 1H, $J = 6.6, 14.5$ Hz), 3.15-3.20 (dd, 1H, $J = 7.1, 14.5$ Hz), 3.76-3.82 (m, 2H), 3.92-3.99 (d, 1H, $J = 6.7$ Hz), 7.09-7.27 (m, 5H); **$^{13}\text{C RMN}$** (125 MHz, CDCl_3) $\delta = 14.0$ (CH_3), 20.1 (CH_2), 30.8 (CH_2), 39.0 (CH_2), 41.2 (CH_2), 56.7 (CH), 128.9 (CH Ar), 129.5 (CH Ar), 129.7 (CH Ar), 135.9 (C), 173.1 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C, 70.87; H, 9.15; N, 12.72. Encontrado: C, 70.95; H, 9.27; N, 12.84.


3.5.2.3.18. Síntesis de N'-bencilamida de N-(L)-valina, 13a.

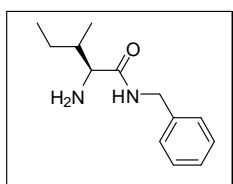
Rendimiento = 87%; **p.f.** = 115.1-116.0°C; $[\alpha]^{25}_D = +7.4^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); **ESI-MS** $m/z = 207.1$ ($M + H^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3320, 2895, 1953, 1667, 1542, 1257$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.01-1.04$ (dd, 6H, $J = 6.9$ Hz), 2.18 (m, 1H), 3.68 (d, 1H, $J = 5.7$ Hz), 4.36-4.50 (q, 2H, $J = 14.7, 27.0$ Hz), 7.26-7.34 (m, 10H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 16.8$ (CH_3), 17.7 (CH_3), 30.4 (CH), 43.2 (CH_2), 58.7 (CH), 127.4 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 138.2 (C), 168.3 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}$: C, 69.87; H, 8.80; N, 13.58. Encontrado: C, 70.01; H, 8.89; N, 13.42.


3.5.2.3.19. Síntesis de N'-bencilamida de N-(L)-leucina. Este

compuesto se obtuvo según el procedimiento descrito a partir de la N-Cbz-aminoamida (**12b**) y la disolución de HBr en ácido acético. Rendimiento: 83%; **p.f.** = 189.1-190.4°C; $[\alpha]^{25}_D = +7.4^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); **ESI-MS** $m/z = 221.3$ ($M + H^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3310, 2955, 1979, 1655, 1522, 1252$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.90-0.95$ (d, 6H, $J = 6.6$ Hz), 1.34-1.58 (m, 2H), 1.61-1.72 (sept, 1H), 3.33-3.36 (t, 1H, $J = 7.3$ Hz), 4.24 (m, 1H), 4.37 (d, 2H, $J = 7.2$ Hz), 7.27-7.31 (m, 5H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 22.8$ (CH_3), 23.5 (CH_3), 26.1 (CH), 44.2 (CH_2), 45.9 (CH_2), 54.8 (CH), 128.5 (CH Ar), 128.8 (CH Ar), 129.7 (CH Ar), 140.1 (C), 178.1 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C, 70.87; H, 9.15; N, 12.72. Encontrado: C, 71.04; H, 9.22; N, 12.82.

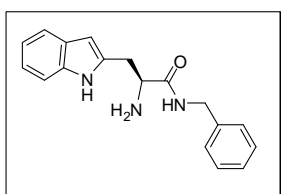

3.5.2.3.20. Síntesis de N'-bencilamida de N-(L)-alanina.

Rendimiento = 92%; **p.f.** = 179.0-180.5°C; $[\alpha]^{25}_D = +2.1^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); **ESI-MS** $m/z = 179.3$ ($M + H^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3294, 2937, 1955, 1682, 1534, 1260$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 1.31-1.34$ (d, 3H, $J = 7.2$ Hz), 3.86-3.92 (dd, 1H, $J = 6.9$ Hz), 4.15-4.30 (dd, 2H, $J = 15.3$ Hz), 7.11-7.21 (m, 5H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 19.1$ (CH_3), 45.7 (CH_2), 51.7 (CH), 129.9 (CH Ar), 130.3 (CH Ar), 131.5 (CH Ar), 138.3 (C), 172.7 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}$: C, 67.39; H, 7.92; N, 15.72. Encontrado: C, 67.31; H, 7.97; N, 17.87.


3.5.2.3.21. Síntesis de N'-bencilamida de N-(L)-isoleucina.

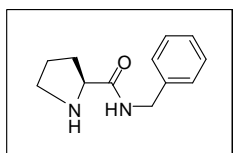
Rendimiento = 88%; **p.f.** = 164.1-166.0°C; $[\alpha]^{25}_D = +7.2^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); **ESI-MS** $m/z = 221.1$ ($M + H^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3290, 2935, 1953, 1684, 1532, 1257$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 0.92-$

1.01 (m, 6H) 1.58-1.61 (m, 1H), 1.87-1.96 (m, 1H), 3.30 (t, 1H, $J = 1.5$ Hz), 3.73 (d, 1H, $J = 5.4$ Hz), 4.34-4.50 (q, 2H, $J = 14.4$ Hz), 7.28-7.33 (m, 5H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 10.5$ (CH_3), 14.0 (CH_3), 24.3 (CH_2), 36.9 (CH), 43.1 (CH_2), 57.9 (CH), 127.4 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 138.5 (C), 168.1 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_{20}\text{N}_2\text{O}$: C, 70.87; H, 9.15; N, 12.72. Encontrado: C, 70.98; H, 9.19; N, 12.78.



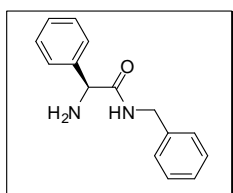
3.5.2.3.22. Síntesis de N'-bencilamida de N-(L)-triptófano.

Rendimiento = 89%; **p.f.** = 189.1-190.9°C; $[\alpha]^{25}_D = +10.8^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); **ESI-MS** $m/z = 294.7$ ($\text{M} + \text{H}^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3325, 2897, 1963, 1667, 1540, 1258$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.14$ -3.38 (ddd, 2H, $J = 6.8, 11.8$ Hz), 4.20-4.34 (dd, 2H, $J = 8.9$ Hz), 4.51 (m, 1H), 6.85-6.90 (m, 3H), 7-10-7.40 (m, 5H), 7.70 (br, 1H), 8.01 (br, 1H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 32.2$ (CH_3), 43.7 (CH_2), 55.2 (CH), 107.2 (CH Ar), 112.1 (C), 118.5 (CH Ar), 120.5 (CH Ar), 125.0 (CH Ar), 127.1 (CH Ar), 127.3 (CH Ar), 127.5 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 128.8 (C), 131.3 (CH Ar), 135.2 (C), 136.6 (C), 169.7 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$: C, 73.69; H, 6.53; N, 14.32. Encontrado: C, 73.89; H, 6.64; N, 14.21.



3.5.2.3.23. Síntesis de N'-bencilamida de N-(L)-prolina.

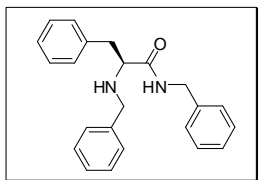
Rendimiento = 89%; **p.f.** = 189.1-190.9°C; $[\alpha]^{25}_D = +13.6^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); **ESI-MS** $m/z = 205.3$ ($\text{M} + \text{H}^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3312, 2895, 1962, 1669, 1544, 1255$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.14$ -3.38 (ddd, 2H, $J = 6.8, 11.8$ Hz), 4.20-4.34 (dd, 2H, $J = 8.9$ Hz), 4.51 (m, 1H), 6.85-6.90 (m, 3H), 7-23-7.28 (m, 3H), 7.32-7.35 (m, 2H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 23.6$ (CH_2), 29.8 (CH_2), 43.2 (CH_2), 47.6 (CH_2), 60.9 (CH), 126.4 (CH Ar), 127.3 (CH Ar), 128.1 (CH Ar), 136.2 (C), 170.1 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}$: C, 70.56; H, 7.90; N, 13.71. Encontrado: C, 70.89; H, 7.84; N, 13.61.



3.5.2.3.24. Síntesis de N'-bencilamida de N-(L)-fenilglicina.

Rendimiento = 89%; **p.f.** = 189-190°C; $[\alpha]^{25}_D = +10.8^\circ$ ($c = 0.1$, MeOH); **ESI-MS** $m/z = 294.7$ ($\text{M} + \text{H}^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3325, 2897, 1963, 1667, 1540, 1258$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) $\delta = 3.14$ -3.38 (dd, 2H, $J = 6.8, 11.8$ Hz), 4.20-4.34 (dd, 2H, $J = 8.9$ Hz), 4.51 (m, 1H), 6.85-6.90 (m, 3H), 7-10-7.40 (m, 5H), 7.70 (br, 1H), 8.01 (br, 1H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) $\delta = 32.2$ (CH_3), 43.7 (CH_2), 55.2 (CH), 107.2 (CH Ar), 112.1 (C), 118.5 (CH Ar), 120.5 (CH Ar), 125.0 (CH Ar), 127.1 (CH Ar), 127.3 (CH Ar), 127.5 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 128.8 (C), 131.3 (CH Ar), 135.2 (C), 136.6 (C), 169.7 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}$: C, 73.69; H, 6.53; N, 14.32. Encontrado: C, 73.89; H, 6.64; N, 14.21.

Ar), 128.5 (CH Ar), 128.8 (C), 131.3 (CH Ar), 135.2 (C), 136.6 (C), 169.7 (C=O); Anal. Calculado para $C_{18}H_{19}N_3O$: C, 73.69; H, 6.53; N, 14.32. Encontrado: C, 73.89; H, 6.64; N, 14.21.



3.5.2.3.25. Síntesis de (S)-N-bencil-2-(bencilamino)-3-

fenilpropanamida. Rendimiento = 92%; *p.f.* = 144-146°C; $[\alpha]^{25}_D$

= +2.1° (*c* = 0.1, MeOH); **ESI-MS** *m/z* = 345.6 (*M* + *H*⁺); **IR** (KBr)

ν_{max} = 3290, 2924, 1955, 1635, 1535, 1263 cm^{-1} ; **¹H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 3.21-3.27 (dd, 1H, *J* = 8.5, 13.4 Hz), 3.41-3.46

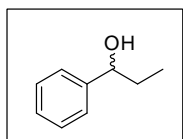
(dd, 1H, *J* = 8.0, 13.6 Hz), 3.76-3.80 (m, 2H), 4.23-4.25 (d, 2H), 4.51 (m, 1H, *J* = 6.8 Hz), 6.44 (br, 1H), 6.01 (br, 1H), 7.26-7.40 (m, 15H); **¹³C RMN** (75 MHz, $CDCl_3$) δ = 39.4 (CH_2), 43.3 (CH_2), 52.9 (CH), 63.4 (CH_2), 127.1 (CH Ar), 127.3 (CH Ar), 127.6 (CH Ar), 127.9 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 128.8 (CH Ar), 128.9 (CH Ar), 129.4 (CH Ar), 137.5 (C), 138.3 (C), 139.1 (C), 172.7 (C=O); Anal. Calculado para $C_{23}H_{24}N_2O$: C, 80.20; H, 7.02; N, 8.13. Encontrado: C, 80.31; H, 8.97; N, 8.17.

3.5.2.4. Adición enantioselectiva de reactivos de dialquilmcinc a aldehídos.

3.5.2.4.1. Procedimiento general para la adición de reactivos de dialquilmcinc a

aldehídos. Una disolución de 0.05 mmol del complejo de Ni (II) en 5 mL de tolueno anhidro se dejó agitando durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. Después se bajó la temperatura a 0°C y se inyectaron 3 mL de una disolución 1.1 M de dietilzinc (2.2 mmol) en tolueno y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. Seguidamente, se inyectó 1 mmol del aldehído y el progreso de la reacción se siguió por CCF. Cuando la reacción se completó, se añadieron 20 mL de HCl 1M, se filtró sobre placa filtrante para separar las sales formadas, y el filtrado se extrajo tres veces con 15 mL de éter. La fase orgánica se lavó con 15 mL de salmuera y se secó sobre $MgSO_4$ anhidro. Después de filtrar y concentrar, el producto se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel. (9:1 hexano/AcOEt). La conversión y la selectividad de la reacción se siguió mediante espectroscopia de RMN de ¹H, y el exceso enantiomérico fue determinado por HPLC o GC.

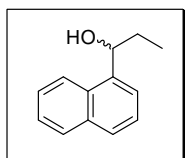
3.5.2.4.2. Caracterización de los productos de reacción.



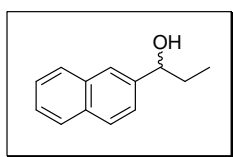
3.5.2.4.2.1. 1-Fenil-1-propanol: **IR** (KBr) ν_{max} = 3354, 2927, 2876,

1493, 1450, 760, 742, 698 cm^{-1} ; **¹H RMN** (300 MHz, $CDCl_3$) δ = 0.93 (t, 3H, *J* = 6.9 Hz), 1.73-1.83 (m, 2H), 2.90 (s, 1H), 4.57-4.63 (t, 1H, *J*

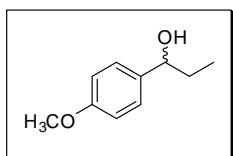
= 6.9 Hz), 7.19-7.51 (m, 5H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 10.2 (CH_3), 31.7 (CH_2), 75.8 (CH), 125.8 (CH Ar), 127.4 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 144.5 (C). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD, hexano:2-propanol = 95:5, 1 mL/min, 254 nm (UV detector), (R) t_{R} : 9.45 min, (S) t_{R} : 11.35 min).



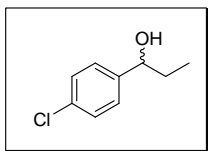
3.5.2.4.2.2. 1-(1-Naftil)-1-propanol: IR (KBr) ν_{max} = 3384, 2963, 2876, 1612, 1455, 1088, 782, 702 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.90-0.94 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.75-1.97 (m, 2H), 2.52 (bs, 1H), 5.25 (t, 1H, J = 6.1 Hz), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.53 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.99-8.04 (m, 1H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 11.1 (CH_3), 31.7 (CH_2), 73.1 (CH), 123.5 (CH Ar), 123.9 (CH Ar), 126.0 (CH Ar), 126.2 (CH Ar), 126.6 (CH Ar), 128.4 (CH Ar), 129.5 (CH Ar), 131.1 (C), 134.5 (C), 140.9 (C). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD, hexano:2-propanol = 90:10; 0.5 mL/min, 254 nm (UV detector), (R) t_{R} : 16.5 min, (S) t_{R} : 27.5 min).



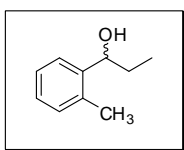
3.5.2.4.2.3. 1-(2-Naftil)-1-propanol: IR (KBr) ν_{max} = 3388, 2955, 2878, 1612, 1456, 1091, 775, 712 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.90-0.94 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.75-1.97 (m, 2H), 2.70 (bs, 1H), 5.25 (t, 1H, J = 6.1 Hz), 7.34-7.44 (m, 3H), 7.53 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.77-7.82 (m, 1H), 7.99-8.04 (m, 1H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 11.4 (CH_3), 31.76 (CH_2), 73.7 (CH), 123.5 (C), 124.9 (CH Ar), 126.0 (CH Ar), 126.2 (CH Ar), 127.1 (CH Ar), 128.4 (CH Ar), 128.9 (CH Ar), 129.5 (C), 131.1 (C), 133.4 (CH Ar). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD, hexano:2-propanol = 95:5; 0.5 mL/min, 254 nm (UV detector), (R) t_{R} : 16.83 min, (S) t_{R} : 14.59 min).



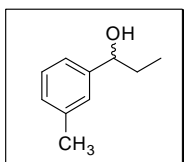
3.5.2.4.2.4. 1-(4'-Metoxifenil)-1-propanol: IR (KBr) ν_{max} = 3389, 2963, 2931, 1612, 1512, 1248, 1032, 833 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.89 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.66-1.89 (m, 2H), 2.16 (s, 1H), 3.80 (s, 3H), 4.52-4.55 (t, 1H, J = 6.7 Hz), 6.87-6.90 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.25-7.29 (d, 2H, J = 8.5 Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 10.1 (CH_3), 31.2 (CH_2), 55.3 (CH_3), 75.3 (CH), 113.4 (CH Ar), 127.1 (CH Ar), 136.7 (CH Ar), 158.9 (CH Ar). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD, hexano:2-propanol = 97:3, 1 mL/min, 254 nm (UV detector), (R) t_{R} : 18.34 min, (S) t_{R} : 20.79 min).



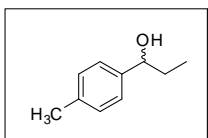
3.5.2.4.2.5. 1-(4'-Clorofenil)-1-propanol: **IR** (KBr) ν_{\max} = 3348, 2963, 2928, 1593, 1491, 1090, 1012, 822 cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.84 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.55-1.81 (m, 2H), 2.90 (bs, 1H), 4.47 (t, 1H, J = 6.6 Hz), 7.17-7.28 (m, 4H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) δ = 10.0 (CH_3), 31.9 (CH_2), 75.2 (CH), 127.3 (CH Ar), 128.4 (CH Ar), 133.0 (C), 143.1 (C). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD, hexano:2-propanol = 99:1, 0.5 mL/min, 254 nm (UV detector), (R) t_{R} : 28.86 min, (S) t_{R} : 27.15 min).



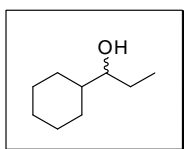
3.5.2.4.2.6. 1-(2'-Tolil)-1-propanol: **IR** (KBr) ν_{\max} = 3367, 2963, 2931, 2873. 1458, 970, 751, 729 cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.96-1.01 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.72-1.94 (m, 2H), 2.04 (bs, 1H), 2.34 (s, 3H), 4.85-4.89 (m, 1H), 7.14-7.23 (m, 3H), 7.45-7.48 (d, 1H, J = 7.1 Hz); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) δ = 10.2 (CH_3), 19.1 (CH_3), 30.7 (CH_2), 71.9 (CH), 125.1 (CH Ar), 126.1 (CH Ar), 127.0 (CH Ar), 130.2 (CH Ar), 134.5 (C), 142.6 (C). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD, hexano:2-propanol = 99:1, 1 mL/min, 254 nm (UV detector), (R) t_{R} : 15.57 min for (R), (S) t_{R} : 18.93 min).



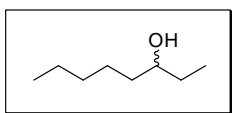
3.5.2.4.2.7. 1-(3'-Tolil)-1-propanol: **IR** (KBr) ν_{\max} = 3358, 2963, 2929, 2873. 1612, 1455, 785, 702 cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.90-0.94 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.71-1.85 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 4.54-4.59 (m, 1H), 7.08-7.24 (m, 4H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) δ = 10.1 (CH_3), 21.4 (CH_3), 31.6 (CH_2), 76.0 (C), 123.0 (CH Ar), 126.6 (CH Ar), 128.2 (CH Ar), 138.0 (C), 144.5 (C). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD, hexano:2-propanol = 95:5, 1 mL/min, 254 nm (UV detector), (R) t_{R} : 7.87 min for (R), (S) t_{R} : 11.52 min).



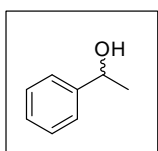
3.5.2.4.2.8. 1-(4'-Tolil)-1-propanol: **IR** (KBr) ν_{\max} = 3362, 2963, 2927, 2873. 1509, 1455, 815, 539 cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.88-0.93 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.71-1.85 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 4.54-4.59 (m, 1H), 7.14-7.17 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.21-7.25 (d, 2H, J = 8.1 Hz); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3) δ = 10.1 (CH_3), 21.3 (CH_3), 31.7 (CH_2), 75.8 (CH), 125.9 (CH Ar), 129.1 (CH Ar), 137.0 (C), 141.5 (C). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD, hexano:2-propanol = 95:5, 1 mL/min, 254 nm (UV detector), (R) t_{R} : 7.87 min for (R), (S) t_{R} : 11.52 min).



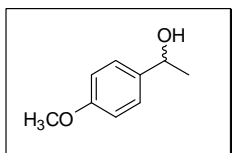
3.5.2.4.2.9. 1-Ciclohexil-1-propanol: *IR* (KBr) ν_{\max} = 3369, 2973, 2930, 2867. 1503, 1456, 817, 542 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.91-0.96 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.27-1.85 (m, 13H), 3.20-3.33 (m, 1H), 3.57 (1H, s); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 10.1 (CH_3), 26.2 (CH_2), 26.4 (CH_2), 26.5 (CH_2), 26.8 (CH_2), 29.2 (CH_2), 44.3 (CH_2), 77.6 (CH).



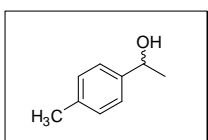
3.5.2.4.2.10. 3-Octanol: *IR* (KBr) ν_{\max} = 3375, 2974, 2863, 1510, 1455, 813, 540 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.85-0.92 (m, 6H), 1.25-1.49 (m, 10H), 3.21-3.25 (m, 1H), 3.72 (1H, s); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 10.1 (CH_3), 14.2 (CH_3), 22.2 (CH_2), 24.9 (CH_2), 30.5 (CH_2), 32.8 (CH_2), 37.3 (CH_2), 74.6 (CH).



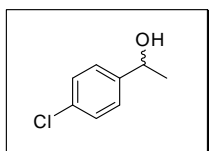
3.5.3.2.11. 1-Fenil-1-etanol: *IR* (KBr) ν_{\max} = 3356, 2929, 2876, 1492, 1450, 760, 742, 698 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.24-1.27 (d, 3H, J = 7.3 Hz), 2.63-2.64 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 7.19-7.51 (m, 5H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 22.7 (CH_3), 69.4. (CH), 125.7 (CH Ar), 127.2 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 144.1 (C). El exceso enantiomérico se determinó por GC (Supelco β -dex-225) (*R*) t_R : 11.2 min, (*S*) t_R : 12.9 min).



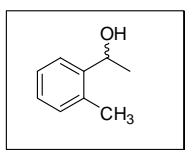
3.5.2.4.2.12. 1-(4'-Metoxifenil)-1-propanol: *IR* (KBr) ν_{\max} = 3389, 2963, 2931, 1612, 1512, 1248, 1032, 833 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.47-1.49 (d, 3H, J = 7.6 Hz), 2.16 (s, 1H), 3.82 (s, 3H), 4.63-4.65 (m, 1H), 6.91-6.94 (d, 2H, J = 8.5 Hz), 7.25-7.29 (d, 2H, J = 8.5 Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 22.7 (CH_3), 55.3 (CH_3), 69.4 (CH), 113.5 (CH Ar), 127.1 (CH Ar), 138.7 (C), 159.2 (C). El exceso enantiomérico se determinó por GC (Supelco β -dex-225), (*R*) t_R = 34.1 min, (*S*) t_R = 36.9 min.



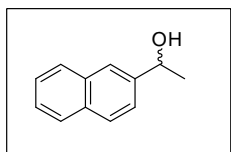
3.5.2.4.2.13. 1-(4'-Tolil)-1-etanol: *IR* (KBr) ν_{\max} = 3362, 2963, 2927, 2873. 1509, 1455, 815, 539 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.42-1.44 (d, 3H, J = 7.4 Hz), 2.36 (s, 3H), 3.63 (bs, 1H), 4.54-4.59 (m, 1H), 7.14-7.17 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.21-7.25 (d, 2H, J = 8.1 Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 21.3 (CH_3), 32.7 (CH_3), 68.8 (CH), 125.9 (CH Ar), 129.1 (CH Ar), 137.2 (C), 143.5 (C). El exceso enantiomérico se determinó por GC (Supelco β -dex-225), (*R*) t_R = 36.3 min, (*S*) t_R = 43.0 min.



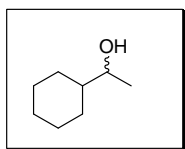
3.5.2.4.2.14. 1-(4'-Clorofenil)-1-etanol: *IR* (KBr) ν_{\max} = 3348, 2963, 2928, 1593, 1491, 1090, 1012, 822 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.44-1.46 (d, 3H, J = 7.7 Hz), 2.90 (bs, 1H), 4.67 (m, 1H), 7.17-7.28 (d, 2H, J = 7.9 Hz), 7.46 (d, 2H, J = 8.4 Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 22.9 (CH_3), 71.2 (CH), 127.3 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 133.2 (C), 144.3 (C). El exceso enantiomérico se determinó por GC (Supelco β -dex-225), (*R*) t_{R} = 44.3 min, (*S*) t_{R} = 47.5 min.



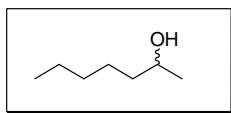
3.5.2.4.2.15. 1-(2'-Tolil)-1-etanol: *IR* (KBr) ν_{\max} = 3367, 2963, 2931, 2873, 1458, 970, 751, 729 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.42-1.54 (m, 2H), 2.36 (s, 3H), 4.85-4.89 (m, 1H), 5.56 (s, 1H), 7.14-7.23 (m, 3H), 7.45-7.48 (d, 1H, J = 7.3 Hz); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 19.1 (CH_3), 23.7 (CH_3), 70.9 (CH), 125.2 (CH Ar), 126.1 (CH Ar), 127.1 (CH Ar), 130.2 (CH Ar), 134.5 (C), 144.6 (C). El exceso enantiomérico se determinó por GC (Supelco β -dex-225), (*R*) t_{R} = 62.8 min, (*S*) t_{R} = 66.5 min.



3.5.2.4.2.16. 1-(2'-Naftil)-1-etanol: *IR* (KBr) ν_{\max} = 3388, 2955, 2878, 1612, 1456, 1091, 775, 712 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.55-1.58 (d, 3H, J = 7.2 Hz), 2.70 (bs, 1H), 4.56 (bs, 1H), 5.03 (t, 1H, J = 6.0 Hz), 7.37-7.44 (m, 3H), 7.55 (d, 1H, J = 7.0 Hz), 7.69 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.77-7.84 (m, 1H), 7.98-8.01 (m, 1H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 22.4 (CH_3), 70.7 (CH), 123.5 (C), 124.9 (CH Ar), 126.0 (CH Ar), 126.2 (C), 127.1 (CH Ar), 127.5 (CH Ar), 128.4 (CH Ar), 128.9 (CH Ar), 129.5 (C), 131.1 (CH Ar), 133.7 (C). El exceso enantiomérico se determinó por GC (Supelco β -dex-225), (*R*) t_{R} = 44.3 min, (*S*) t_{R} = 47.5 min.



3.5.2.4.2.17. 1-Ciclohexil-1-etanol: *IR* (KBr) ν_{\max} = 3369, 2973, 2930, 2867, 1503, 1456, 817, 542 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 1.16-1.19 (d, 3H, J = 7.4 Hz), 1.44-1.58 (m, 10H), 3.36-3.39 (m, 1H), 3.57 (1H, s); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 23.1 (CH_3), 26.1 (CH_2), 26.1 (CH_2), 28.8 (CH_2), 29.6 (CH_2), 46.3 (CH_2), 73.6 (CH). El exceso enantiomérico se determinó por GC (Supelco β -dex-225), (*R*) t_{R} = 17.6 min, (*S*) t_{R} = 16.5 min.



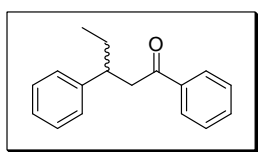
3.5.2.4.2.18. 3-Octanol: *IR* (KBr) ν_{\max} = 3375, 2974, 2863, 1510, 1455, 813, 540 cm^{-1} ; $^1\text{H RMN}$ (300 MHz, CDCl_3) δ = 0.88-0.91 (t, 3H, J = 8.6 Hz), 1.11-1.15 (d, 3H, J = 7.4 Hz), 1.26-1.41 (m, 8H), 3.57 (s, 1H), 4.01-4.05 (m, 1H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, CDCl_3) δ = 14.2 (CH_3), 22.5 (CH_2), 23.5 (CH_3), 24.9 (CH_2), 32.2 (CH_2), 40.1 (CH_2), 68.5 (CH). El exceso enantiomérico se determinó por GC (Supelco β -dex-225), (*R*) t_{R} = 23.8 min, (*S*) t_{R} = 21.2 min.

3.5.2.5. Adición conjugada de reactivos de dialquilcinc a chalconas.

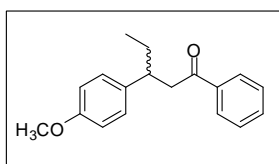
3.5.2.5.1. Procedimiento general para la adición conjugada de dietilzinc a chalconas.

Una disolución de α -amino amida (0.1 mmol, 10 mol %) y $\text{Ni}(\text{acac})_2$ (0.05 mmol, 5 mol %) en acetonitrilo (2 mL) se mantuvo en agitación y a reflujo durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. La disolución se enfrió a temperatura ambiente y entonces se añadió la chalcona (1.0 mmol). La mezcla se mantuvo en agitación y se enfrió a -20°C . Alcanzada esta temperatura, se añadió la disolución de dietilzinc (1.0 M en hexano, 1.5 mmol) y se mantuvo a -20°C durante 6 horas. La reacción se detuvo por adición de una disolución de 2M HCl. El producto se extrajo con éter y la fase orgánica se secó con MgSO_4 , y se concentró en el rotavapor. El residuo se purificó por cromatografía en columna (hexano/acetato de etilo 20:1).

3.5.2.5.2. Caracterización de los productos de reacción.

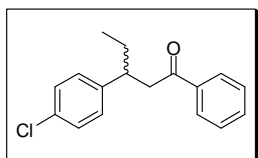


3.5.2.5.2.1. 1,3-difenilpentan-1-ona. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 0.82 (t, 3H, J = 7.4 Hz) 1.64-1.70 (m, 1H), 1.78-1.82 (m, 1H), 3.22-3.27 (m, 3H), 7.18-7.31 (m, 5H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.50-7.53 (m, 2H), 7.88-7.92 (m, 2H); $^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ = 12.0 (CH_3), 29.2 (CH_2), 43.0 (CH), 45.6 (CH_2), 126.1 (CH Ar), 127.6 (CH Ar), 128.0 (CH Ar), 128.4 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 132.8 (CH Ar), 137.3 (C), 144.6 (C), 199.2 (C=O). *IR* ν_{\max} = 1685 cm^{-1} . El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD, 0.25% *i*-PrOH en hexano, 1.0 ml/min, detector UV (254 nm), (*S*) t_{R} : 16.3 min, (*R*) t_{R} : 19.1 min).



3.5.2.5.2.2. 1-Phenyl-3-(4-metoxifenil)-pentan-1-ona. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 0.82 (t, 3H, J = 7.47 Hz) 1.65-1.72 (m, 1H), 1.80-1.86 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 3.22-3.27 (m, 3H),

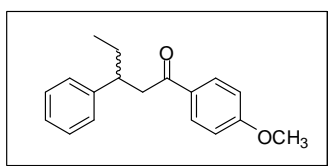
6.83-7.05 (m, 4H), 7.30-7.48 (m, 3H), 7.85-7.90 (m, 2H); $^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ = 12.0 (CH_3), 29.1 (CH_2), 42.0 (CH), 45.6 (CH_2), 55.0 (CH_3), 113.6 (CH Ar), 123.7 (CH Ar), 127.8 (CH Ar), 128.0 (CH Ar), 128.4 (CH Ar), 132.8 (C), 138.3 (C), 139.0 (C), 197.8 (C=O). $\text{IR } \nu_{\text{max}}$ = 1685 cm^{-1} . El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD, 0.25% i-PrOH en hexano, 1.0 ml/min, detector UV (254 nm), (S) t_{R} : 29.8 min, (R) t_{R} : 35.0 min).



3.5.2.5.2.3. 1-Fenil-3-(4-clorofenil)-pentan-1-ona. $^1\text{H RMN}$

(500 MHz, CDCl_3) δ = 0.79-0.81 (t, 3H, J = 7.32 Hz) 1.54-1.62 (m, 1H), 1.68-1.80 (m, 1H), 3.21-3.27 (m, 3H), 7.05-7.10 (m, 2H), 7.18-7.36 (m, 4H), 7.40-7.44 (m, 1H), 7.87-7.91 (m, 2H);

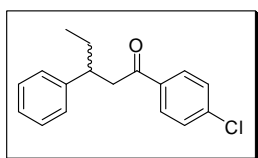
$^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ = 11.9 (CH_3), 29.0 (CH_2), 42.2 (CH), 45.2 (CH_2), 127.9 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 128.6 (CH Ar), 128.9 (CH Ar), 132.8 (C), 137.6 (C), 143.1(C), 198.8 (C=O). $\text{IR } \nu_{\text{max}}$ = 1715 cm^{-1} . El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD, 0.25% i-PrOH en hexano, 1.0 ml/min, detector UV (254 nm), (S) t_{R} : 33.1 min, (R) t_{R} : 39.0 min).



3.5.2.5.2.4. 1-(4-Metoxifenil)-3-fenil-pentan-1-ona.

$^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 0.79-0.82 (t, 3H, J = 7.4 Hz) 1.55-1.69 (m, 1H), 1.72-1.83 (m, 1H), 3.15-3.27 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.87-6.94 (m, 2H), 7.14-7.30 (m, 4H), 7.85-

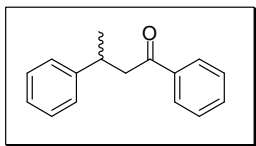
7.93 (m, 2H); $^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ = 12.1 (CH_3), 29.2 (CH_2), 43.2 (CH), 45.3 (CH_2), 55.4 (CH_3), 113.6 (CH Ar), 126.2 (CH Ar), 127.6 (CH Ar), 128.1 (CH Ar), 128.6 (CH Ar), 130.3 (C), 144.8 (C), 163.3 (C), 197.9 (C=O). $\text{IR } \nu_{\text{max}}$ = 1690 cm^{-1} . El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD, 0.25% i-PrOH en hexano, 1.0 ml/min, detector UV (254 nm), (S) t_{R} : 25.1 min, (R) t_{R} : 27.8 min).



3.5.2.5.2.5. 1-(4-Clorofenil)-3-fenil-pentan-1-ona. $^1\text{H RMN}$

(500 MHz, CDCl_3) δ = 0.79-0.81 (t, 3H, J = 7.3 Hz) 1.58-1.69 (m, 1H), 1.72-1.82 (m, 1H), 3.14-3.29 (m, 3H), 7.14-7.30 (m, 5H), 7.35-7.41 (m, 2H), 7.78-7.84 (m, 2H). $^{13}\text{C RMN } \delta$ (ppm) = 12.0

(CH_3), 29.2 (CH_2), 43.0 (CH), 45.5 (CH_2), 126.3, 127.5, 128.4, 128.8, 128.4, 135.5 (C), 139.2 (C), 144.3 (C), 198.1 (C=O). $\text{IR } \nu_{\text{max}}$ = 1715 cm^{-1} . El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD, 0.25% i-PrOH en hexano, 1.0 ml/min, detector UV (254 nm), (S) t_{R} : 16.1 min, (R) t_{R} : 17.9 min).



1,3-difenilbutan-1-ona. $^1\text{H RMN}$ (500 MHz, CDCl_3) δ = 1.25 (d, 3H, J = 7.5 Hz), 3.44-3.60 (m, 2H), 3.77-3.81 (m, 1H), 7.20-7.30 (m, 5H), 7.40-7.46 (m, 1H), 7.53-7.57 (m, 2H), 7.88-7.91 (m, 2H); $^{13}\text{C RMN}$ (125 MHz, CDCl_3) δ = 21.0 (CH_2), 41.2 (CH), 45.6 (CH_2), 126.3 (CH Ar), 127.4 (CH Ar), 128.1 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 128.6 (CH Ar), 132.4 (CH Ar), 137.1 (C), 145.6 (C), 199.2 (C=O). **IR** ν_{max} = 1687 cm^{-1} . El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD, 0.25% *i*-PrOH en hexano, 1.0 ml/min, detector UV (254 nm), (*S*) t_{R} : 16.8 min, (*R*) t_{R} : 19.3 min).

Capítulo 4

α -Amino amidas soportadas en catálisis asimétrica

4.1. INTRODUCCIÓN.

Los diferentes catalizadores conocidos en la actualidad pueden ser clasificados según varios criterios: estructura, composición, área de aplicación o estado de agregación. Sin embargo, la clasificación más habitual permite distinguir dos grandes grupos: catalizadores homogéneos y catalizadores heterogéneos. La forma de catálisis más importante es con gran diferencia la heterogénea; de hecho, en el mercado de los catalizadores la aplicación de los catalizadores homogéneos supone sólo entre un 10 y un 15% del total.⁷⁵

Los procesos catalíticos en los que catalizador, reactivos y producto se encuentran en la misma fase se engloban dentro de la catálisis homogénea. Los catalizadores homogéneos son generalmente compuestos químicos o complejos de coordinación bien definidos y que, junto con los reactivos, están disueltos en el medio de reacción. Los catalizadores homogéneos incluyen ácidos minerales y compuestos de metales de transición. Pero el mayor crecimiento en este tipo de catalizadores se ha producido tras el desarrollo de los complejos organometálicos, que en las últimas décadas han cobrado un gran auge.⁷⁶ Los procesos heterogéneos son aquellos en los que catalizador, reactivos y/o productos se encuentran en distintas fases. Generalmente el catalizador es un sólido, mientras que los reactivos son líquidos y/o gases.

Las diferencias entre los dos tipos de catálisis son muy significativas y afectan tanto al tipo de reacciones en las que participan, como a la manera en que éstas tienen lugar. Mientras que en catálisis heterogénea las fronteras de fase entre catalizador y reactivos son un hecho, en los catalizadores homogéneos reactivos y productos están presentes en la misma fase. Los catalizadores homogéneos poseen un mayor grado de dispersión que los heterogéneos ya que, en teoría, cada molécula puede ser individualmente activa, mientras que en catálisis heterogénea sólo las moléculas de la superficie pueden presentar actividad. Debido al alto grado de dispersión, los catalizadores homogéneos presentan una mayor actividad por masa de

⁷⁵ Rothenberg, G. *Catalysis: Concepts and Green Applications*, Ed. Wiley-VHC, **2008**, p. 12-19.

⁷⁶ Astruc, D. *Organometallic Chemistry and Catalysis*, Ed. Springer, Berlin Heidelberg New York, **2007**.

fase activa. La elevada movilidad de las moléculas en la mezcla de reacción da lugar a más colisiones. Además, los reactivos se pueden aproximar a los centros catalíticamente activos desde cualquier dirección, y la reacción en uno de los centros no impide que se produzcan otras en los centros vecinos. Esto permite el uso de bajas concentraciones de catalizador y condiciones de reacción suaves.

La característica más importante de los catalizadores homogéneos constituidos por metales de transición es la alta selectividad que se puede conseguir. Las reacciones catalizadas de manera homogénea están controladas principalmente por la cinética y, en menor medida, por el transporte de materia, ya que el transporte de reactivos hasta el catalizador se produce fácilmente. Debido a que los centros de reacción están perfectamente definidos los mecanismos de la catálisis homogénea han sido elucidados en su mayoría y la investigación de los aspectos mecanísticos es fácil de llevar a cabo, en condiciones de reacción, mediante métodos espectroscópicos. Por el contrario, los procesos que tienen lugar en la catálisis heterogénea están mucho menos establecidos, y su determinación supone un continuo desafío.

En la Tabla 4.1 se presentan las principales diferencias que se consideran habitualmente entre los catalizadores homogéneos y heterogéneos. La principal desventaja de los catalizadores homogéneos radica en la dificultad de separar los catalizadores de los productos. En los procesos de catálisis heterogénea los catalizadores se separan del sistema fácilmente (por ejemplo en las reacciones en fase gas en reactores en lecho fijo) por métodos simples tales como filtración o centrifugación. En catálisis homogénea los procesos de separación son mucho más complicados: destilación, extracción líquido-líquido o intercambio iónico.

Dentro de los catalizadores heterogéneos, se pueden distinguir dos tipos, los catalizadores másicos y los soportados. Los catalizadores másicos son aquellos en los que la fase activa constituye el conjunto del catalizador. Los catalizadores soportados son catalizadores heterogéneos en los cuales pequeñas cantidades de material catalíticamente activo, sobre todo metales, se depositan en la superficie de otro material, normalmente un sólido inerte poroso, llamado soporte. Los catalizadores soportados constituyen la parte más importante de los catalizadores heterogéneos y son los que tienen el mayor impacto económico, especialmente en procesos de refinado e industria química.⁷⁷ Se puede definir un polímero funcionalizado como una macromolécula sintética a la cual se encuentran unidos químicamente grupos funcionales y que se puede emplear en síntesis. El término polímero funcionalizado se

⁷⁷ Trindade, A. F.; Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 418-514.

aplica tanto a macromoléculas funcionalizadas lineales como a macromoléculas entrecruzadas o reticuladas, que también se denominan resinas.

Tabla 4.1. Diferencias entre los catalizadores homogéneos y heterogéneos.

Parámetro	Catalizadores homogéneos	Catalizadores heterogéneos
Centros activos	Todos los átomos metálicos	Sólo los átomos superficiales
Concentración	Baja	Alta
Selectividad	Alta	Baja
Problemas de difusión	Nulos	Presentes
Condiciones de reacción	Suaves	Agresivas
Aplicabilidad	Limitada	Extensa
Pérdida de actividad	Irreversible, envenenamiento	Sinterización, envenenamiento
Estructura/Estequiometría	Definida	Indefinida
Posibles modificaciones	Altas	Baja
Estabilidad térmica	Baja	Alta
Separación	Laboriosa	Fácil
Reciclado	Posible	Fácil
Coste por pérdidas del catalizador	Alto	Bajo

Sin embargo, en el campo de la química orgánica, hasta mediados del siglo XX la utilización de los polímeros estaba restringida a su uso como resinas de intercambio iónico, habiéndose realizado estudios de éstas como catalizadores ácidos y básicos. En 1963, se produjo un cambio en la mentalidad en lo relativo a la utilización de los polímeros en síntesis orgánica, cuando Merrifield empleó por primera vez un polímero orgánico para la síntesis de péptidos en fase sólida.⁷⁸ Mediante esta metodología, una macromolécula reticulada o entrecruzada se utilizaba como grupo protector, proporcionando además un método fácil para el aislamiento y purificación de los productos de cada etapa de condensación.

Uno de los soportes poliméricos más ampliamente utilizados en Química Orgánica son los polímeros orgánicos entrecruzados de poliestireno-divinilbenceno (PS-DVD) debido a su facilidad de preparación, robustez mecánica, y facilidad de

⁷⁸ (a) Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, 8, 2149-2154. (b) Merrifield, R. B. *Science*. **1965**, 150, 178-185.

funcionalización.⁷⁹ Los copolímeros de estireno y divinilbenceno fueron desarrollados inicialmente para la producción de resinas de intercambio iónico, y continúan utilizándose con esta finalidad.⁸⁰ Estos polímeros son esencialmente insolubles si el entrecruzamiento es superior al 0.2%, pero pueden hincharse en una extensa variedad de disolventes orgánicos. La capacidad del poliestireno para hincharse disminuye generalmente al aumentar el entrecruzamiento de la resina.

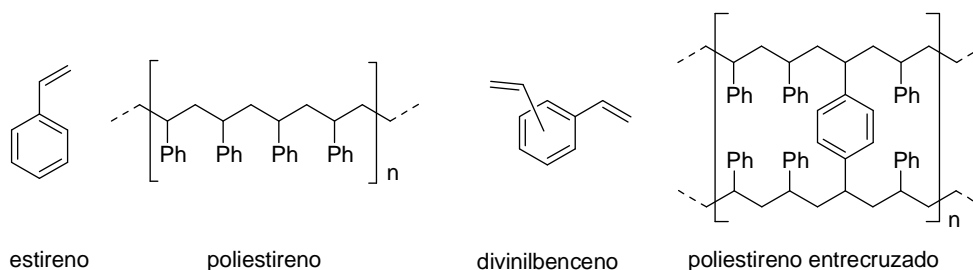


Figura 4.1. Esquema de una resina de poliestireno entrecruzada con divinilbenceno.

Las resinas microporosas, también conocidas como resinas de tipo gel, poseen un bajo grado de entrecruzamiento (0.5-5 % DVB) y no presentan porosidad a menos que se hinchen con un disolvente. En presencia de un disolvente adecuado (THF, dioxano, CHCl₃, CH₂Cl₂) la solvatación de la red polimérica produce la separación de las cadenas de polímero formando “poros” que son ocupados por el disolvente. La presencia de estos poros favorece el acceso de los reactivos a los centros activos de la matriz polimérica. Cabe destacar que esta porosidad es temporal, debido a la naturaleza reversible de la solvatación, y se mantiene mientras el disolvente se encuentre en la red polimérica. Así, al secar la resina, no existe prácticamente porosidad, exceptuando algunos microporos existentes entre los pequeños núcleos cuya agregación da lugar a la formación de gránulos de resina. Estos polímeros se venden comercialmente como *cuentas esféricas* con una amplia variedad de grupos funcionales y *linkers*. Estos grupos no se encuentran únicamente en la superficie de las esferas, sino que están distribuidos uniformemente por todo el polímero.

⁷⁹ Lu, J.; Toy, P. H. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 815-838.

⁸⁰ (a) Obrecht, D.; Villalgorido, J. M., *Solid-Supported Combinatorial and Parallel Synthesis of Small-Molecular-Weight Compound Libraries*, Elsevier Science Ltd., The Netherlands, **1998**. (b) Albericio, F.; Tulla-Puche, J., *The Power of Functional Resins in Organic Synthesis*, Wiley-VCH, New York, **2008**.

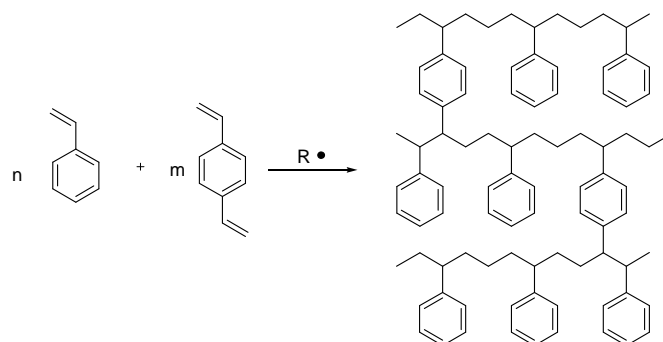


Figura 4.2. Esquema de una resina de poliestireno entrecruzada con divinilbenceno.

Las resinas macroporosas se caracterizan por poseer una porosidad permanente (independiente del disolvente utilizado), un elevado grado de entrecruzamiento (20-80 % DVB) y una gran superficie interna específica. La elevada porosidad, rigidez y superficie interna de este tipo de resinas, hacen que la accesibilidad y por tanto, la reactividad de los grupos funcionales presentes en la resina, sean prácticamente constantes.⁸¹ Debido a que la reactividad de las resinas macroporosas no es función de su hinchado, las reacciones pueden llevarse a cabo generalmente en una variedad de disolventes sin cambios apreciables en las velocidades de reacción. Las desventajas pueden incluir una baja reactividad en muchos casos, menor capacidad y, a veces una baja estabilidad mecánica de las cuentas que tienden a romperse cuando se utilizan repetidas veces, formándose finas partículas con las que es extremadamente difícil trabajar.

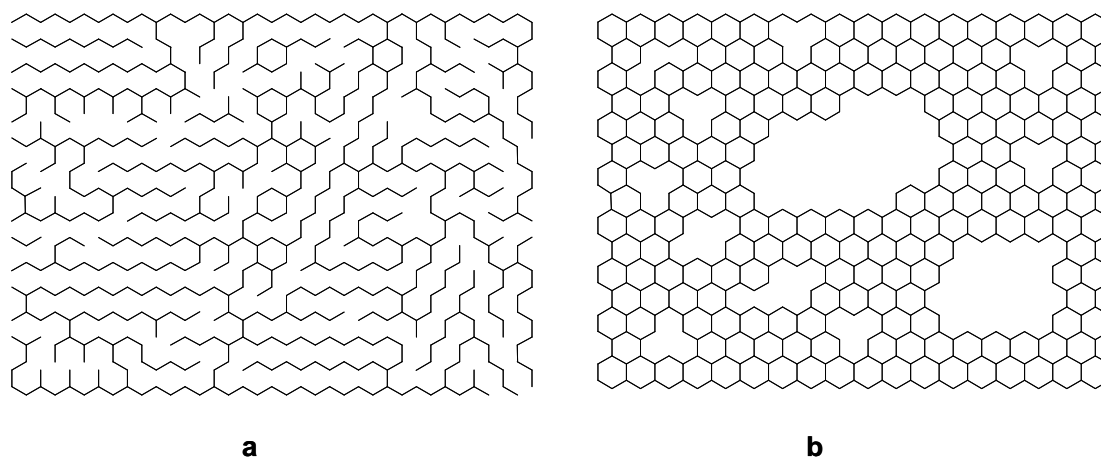


Figura 4.3. Esquema de una resina microporosa (a) y macroporosa (b).

⁸¹ Sherrington, D. C. *Chem. Commun.* **1988**, 2275-2286.

Desde el inicio de los estudios de las reacciones en la denominada fase sólida iniciados en 1963 por R. B. Merrifield,⁸² la aparición y preparación de nuevos reactivos poliméricos ha adquirido un gran interés en el campo de la síntesis de reactivos, ligandos y catalizadores soportados. Para la síntesis de compuestos orgánicos, el uso de reactivos soportados sobre polímeros ha supuesto una reducción en el tiempo de manipulación de los reactivos y en el “*work up*” de la reacción.

Un gran número de catalizadores soportados han sido utilizados en la reacción de adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos y se han llevado a cabo numerosos estudios mecanísticos que han permitido investigar los factores más importantes que se requieren para este tipo de catalizadores.⁸³

Itsuno y Frechêt investigaron el uso de amino alcoholes soportados sobre resinas de poliestireno-divinilbenceno como catalizadores para la reacción de adición de dietilzinc a aldehídos y llevaron a cabo distintos estudios para elucidar el mecanismo de la misma. Los mejores resultados se obtuvieron con el ligando **1**, que contiene un grupo amino-isoborneol soportado sobre un polímero entrecruzado de PS-DVB y que se obtuvo a partir de una resina clorometilada de poliestireno de un 2% de entrecruzamiento. Este catalizador soportado permitió obtener el 1-(*S*)-fenil-1-propanol con una enantioselectividad del 92%.⁸⁴

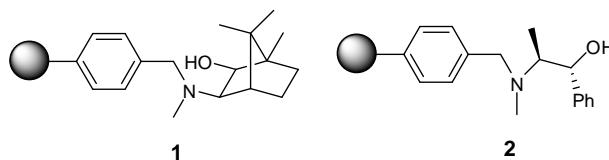


Figura 4.4. Esquema de una resina microporosa (a) y macroporosa (b).

Los complejos quirales de zinc y titanio catalizan la reacción de adición de dietilzinc a aldehídos mediante el empleo de ligandos derivados de amino alcoholes (ligandos tipo N, O), diaminas (ligandos tipo N, N), o dioles (ligandos tipo O, O) como auxiliares quirales.⁸⁵ Aunque algunos de estos catalizadores en fase heterogénea

⁸² Atherton, E.; C. Sheppard, R. C. *Solid Phase Peptide Synthesis. A practical Approach*, IRL Press, New York, **1989**.

⁸³ Sung, D. W. L.; Hodge, P.; Stratford, P. W. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*, **1999**, 1463-1472.

⁸⁴ Itsuno, S.; Frechêt, J. M. J. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 4140-4142.

⁸⁵ (a) Schmidt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 99-101. (b) Schmidt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, 30, 1321-1323. (c) Seebach, D.; Beck, A. K.; Schmidt, B.; Wang, Y. M. *Tetrahedron* **1994**, 50, 4363-4384. (d) Weber, B.; Seebach, D. *Tetrahedron* **1994**, 50, 7473-7484. (e) Seebach, D.; Pichota, A.; Beck, A. K.; Pinkerton, A. B.; Litz, T.; Karjalainen, J.; Gramlich, V. *Org. Lett.* **1999**, 1, 55-58. (f) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M.

catalizan la adición de dietilzinc a aldehídos con buenas conversiones, su actividad catalítica (TON) y enantioselectividad son notablemente inferiores a las observadas en los sistemas homogéneos. A pesar de este hecho, la estrategia de soportar ligandos quirales a un soporte polimérico como una resina de tipo Merrifield ha sido empleada por diferentes grupos de investigación utilizando distintas aproximaciones con el fin de reducir las diferencias observadas entre los sistemas homogéneos y heterogéneos.

86

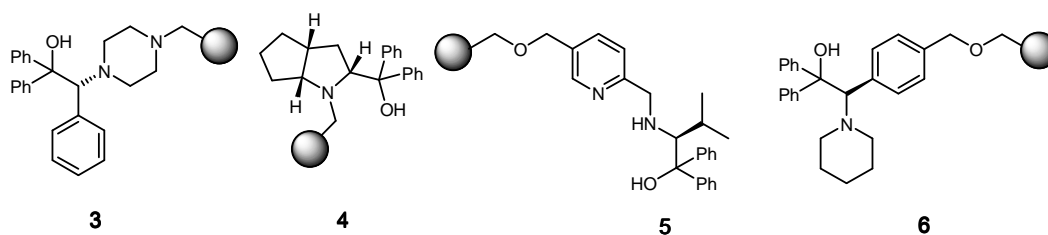


Figura 4.5. Diferentes catalizadores soportados en la adición de Et_2Zn a aldehídos.

Siguiendo estas ideas, en nuestro grupo de investigación se han desarrollado catalizadores quirales soportados sobre polímeros para la adición de dietilzinc a benzaldehído. Un ejemplo de estos catalizadores son los que utilizan una resina de tipo Merrifield como fase sólida y diferentes amino alcoholes derivados de aminoácidos como fuente asequible de materiales de partida quirales. La naturaleza del aminoácido juega un papel muy importante en el resultado de la reacción. Los mejores resultados se obtienen con aminoácidos que derivan de la valina y la leucina.⁸⁷

L.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159-2232. (g) Walsh, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 739-749.

⁸⁶ (a) ten Holte, P.; Wijgergangs, J.-P.; Thijs, L.; Zwannenburg, B. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 1095-1097. (b) Pericàs, M. A.; Rodríguez, I.; Riera, A.; Solà, L. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1305-1313. (c) Castellnou, D.; Fontes, M.; Jimeno, C.; Font, D.; Sola, L.; Verdaguer, X.; Pericàs, M. A. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 12111-12120. (d) Castellnou, D.; Sola, L.; Jimeno, C.; Fraile, J. M.; Mayoral, J. A.; Riera, A.; M. A. Pericàs, M. A. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 433-438. (e) Kelsen, V.; Pierrat, P.; Gros, P. C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10693-10697. (f) Chai, L.-T.; Wang, Q.-R.; Tao, F.-G. *J. Mol. Catal. A*, **2007**, *276*, 137-142.

⁸⁷ (a) Burguete, M. I.; Collado, M.; García-Verdugo, E.; Vicent, M. J.; Luis, S. V.; Pennemann, H.; Graf von Keyserling, N.; Martens, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1797-1804. (b) Luis, S. V.; Altava, B.; Burguete M. I.; Collado M.; Escorihuela, J.; García-Verdugo, E.; Vicent, M. J.; Martens, J. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2003**, *42*, 5977-5982.

4.2. OBJETIVOS.

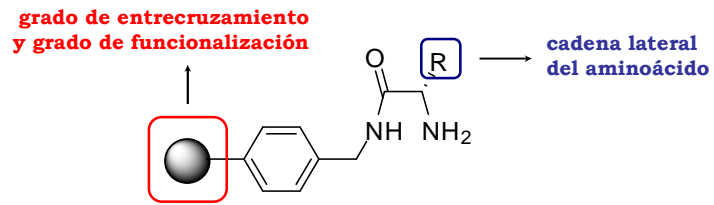
Nuestro grupo de investigación posee experiencia en la síntesis de una gran variedad de ligandos quirales soportados con aplicación en diferentes reacciones dentro del campo de la catálisis asimétrica, destacando entre ellos los derivados de bis(oxazolinas)⁸⁸ y amino alcoholes.⁸⁹ Basándonos en el interés de este tipo de compuestos, y continuando con el tema de investigación de esta Tesis Doctoral, se plantean los siguientes objetivos:

- Sintetizar nuevos ligandos soportados derivados de aminoácidos con estructura de α -amino amida y caracterizarlos mediante espectroscopia de FT-IR, resonancia magnética nuclear de ¹³C, análisis elemental y espectroscopia de absorción UV-Vis.
- Obtener complejos metálicos de zinc (II) y níquel (II) a partir de resinas funcionalizadas con estos grupos quirales y estudiar su actividad como catalizadores en reacciones de adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos.
- Estudio de los factores que gobiernan la actividad y selectividad para optimizar las condiciones de reacción de adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos (temperatura, disolvente, porcentaje de catalizador, etc.), con el objeto de optimizar la obtención del producto de adición deseado.
- Realizar un estudio de los parámetros estructurales de las resinas funcionalizadas con el objetivo de modular sus propiedades catalíticas.

⁸⁸ (a) Burguete, M. I.; Fraile, J. M.; García, J. I.; García-Verdugo, E.; Herrerías, C. I.; Luis, S. V.; Mayoral, J. A. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8893-8901. (b) Burguete, M. I.; Diez-Barra, E.; Fraile, J. M.; García, J. I.; García-Verdugo, E.; González, R.; Herrerías, C. I.; Luis, S. V.; Mayoral, J. A. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2002**, *12*, 1821-1824. (b) (c) Burguete, M. I.; Fraile, J. M.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V.; Martínez-Merino, V.; Mayoral, J. A. *Ind. Eng. Chem. Res.* **2005**, *44*, 8580-8587. (b) Altava, B.; Burguete, M. I.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V.; Vicent, M. J. *Green Chem.* **2006**, *8*, 717-726. (b) Burguete, M. I.; Cornejo, A.; García-Verdugo, E.; Gil, M. J.; Luis, S. V.; Mayoral, J. A.; Martínez-Merino, V.; Sokolova, M. *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 4344-4350. (e) Burguete, M. I.; Cornejo, A.; García-Verdugo, E.; García, J.; Gil, M. J.; Luis, S. V.; Martínez-Merino, V.; Mayoral, J. A.; Sokolova, M. *Green Chem.* **2007**, *9*, 1091-1096

⁸⁹ (a) [Altava, B.](#); [Burguete, M. I.](#); [Collado, M.](#); [García-Verdugo, E.](#); [Luis, S. V.](#); [Salvador, R. V.](#); [Vicent, M. J.](#) *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 1673-1675. (b) [Burguete, M. I.](#); [García-Verdugo, E.](#); [Vicent, M. J.](#); [Luis, S. V.](#); [Pennemann, H.](#); [Graf Von Keyserling, N.](#); [Martens, J.](#) *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3947-3950.

- Estudiar la influencia del sustituyente característico del aminoácido en el comportamiento químico de polímeros funcionalizados con grupos quirales derivados de α -amino amidas.



- Estudiar la reutilización de las resinas funcionalizadas.

4.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

4.3.1. Síntesis de α -amino amidas soportadas.

El uso de polímeros en algunos campos de la química, como son la química combinatoria, la catálisis y la cromatografía, ha experimentado un notable avance en los últimos años. Para muchas de las aplicaciones es esencial la introducción en el polímero de quiralidad. Aunque existen diversas estrategias que permiten obtener polímeros quirales, una de las más simples consiste en la funcionalización de resinas mediante la introducción de un auxiliar quiral. Este auxiliar puede actuar posteriormente como ligando en la formación de catalizadores soportados quirales. Las modificaciones estructurales necesarias para obtener ligandos capaces de anclarse a soportes poliméricos, así como el efecto polimérico en el transcurso de la reacción son los factores más influyentes en el comportamiento catalítico de la especie soportada.⁹⁰

En cuanto a la elección del auxiliar quiral adecuado en catálisis enantioselectiva, debe tenerse en cuenta la facilidad en la obtención y el coste del mismo. La función del ligando es activar al sustrato y controlar la estereoquímica del proceso. Como hemos visto en los capítulos anteriores, las α -amino amidas pueden obtenerse fácilmente a partir de fuentes naturales y actúan como excelentes catalizadores formando complejos con metales de transición.

Teniendo en cuenta la experiencia del grupo de investigación en el anclaje de catalizadores quirales sobre soportes poliméricos, se decidió soportar los ligandos de tipo α -amino amida sobre polímeros orgánicos con el fin de poder reutilizar dichos ligandos. Para llevar a cabo este estudio en fase heterogénea, se decidió emplear inicialmente una resina Merrifield (estireno clorometilado copolimerizado con divinilbenceno), dado que los grupos clorometilo presentes en su estructura pueden modificarse químicamente con relativa facilidad y permiten el anclaje del ligando a la matriz polimérica. Las dificultades que presenta el anclaje directo de α -amino amidas son un inconveniente importante para este método preparativo.

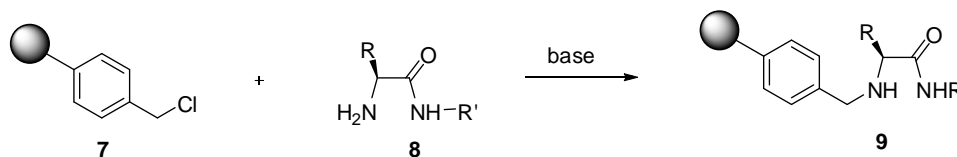


Figura 4.6. Síntesis inicial de α -amino amidas soportadas.

Considerando los trabajos previos en el grupo de investigación sobre el anclaje de amino alcoholes a este tipo de resinas, se ensayó inicialmente una metodología

⁹⁰ Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J.A. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 360-417.

similar, es decir, una reacción directa entre la α -amino amida y una resina clorometilada de tipo Merrifield, en presencia de una base. Como es habitual en este tipo de reacciones en fase sólida, la α -amino amida debe introducirse en un gran exceso (al menos tres veces en exceso sobre la cantidad estequiométrica) con el objetivo de garantizar una transformación completa de los grupos del polímero. Sin embargo, aunque se observó una completa sustitución de los grupos Cl, los resultados derivados del análisis elemental indicaron una polialquilación en los átomos de nitrógeno. Por esta razón, a partir de los resultados anteriores, se planteó la necesidad de diseñar una ruta sintética que de forma simple y eficaz consiguiera la funcionalización de resinas de poliestireno-divinilbenceno con grupos α -amino amida quirales derivados de aminoácidos naturales. De este modo, se planteó la secuencia sintética general que se muestra en la Figura 4.7 para la preparación del derivado de la fenilalanina.

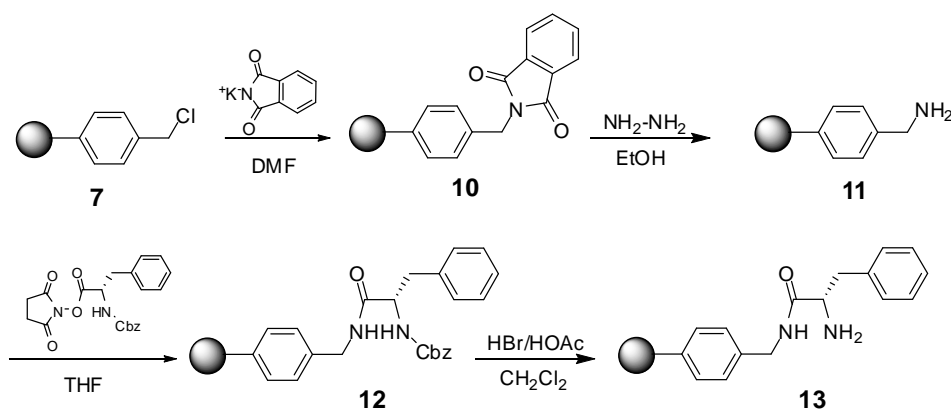


Figura 4.7. Síntesis de α -amino amidas soportadas.

El anclaje de la α -amino amida a una resina de tipo Merrifield se consiguió partiendo de una resina clorometilada entrecruzada con divinilbenceno que se convirtió en una resina de aminometilpoliestireno a través de varias etapas sintéticas. En el estudio llevado a cabo, se pretendía evaluar el efecto de algunos parámetros estructurales del polímero como el grado de entrecruzamiento y la funcionalización de la resina sobre la actividad catalítica de la reacción estudiada. Por esta razón, se trabajó con resinas microporosas, con grados de entrecruzamiento del 1-2%, y con resinas macroporosas con grados de entrecruzamiento del 20%. Las resinas de aminometilpoliestireno con diferente funcionalización y bajo grado de entrecruzamiento se prepararon partiendo de resinas de poliestireno clorometilado comerciales. Así, las resinas con bajo grado de entrecruzamiento (1-2% DVB) se prepararon partiendo de resinas Merrifield clorometiladas mediante reacción con ftalimida potásica en DMF a 50°C para dar las resinas de tipo **10** con excelentes

conversiones (>98%).⁹¹ Sin embargo para las resinas macroporosas, al no disponer de ellas de modo comercial, se prepararon las correspondientes resinas clorometiladas mediante polimerización de mezclas de estireno (**14**), divinilbenceno (**15**) y una mezcla de isómeros de clorometilestireno (70% *meta*-, 30% *para*-) (**16**) en condiciones radicalarias, es decir, empleando AIBN como iniciador y tolueno/1-dodecanol como agentes porogénicos. La reacción se llevó a cabo a 80°C durante 6 horas. El polímero formado se filtró y se lavó exhaustivamente con agua y metanol y finalmente se extrajo en un aparato Soxhlet con acetona. Las polimerizaciones se llevaron a cabo con rendimientos cuantitativos y se pudieron obtener funcionalizaciones comprendidas entre 0.89 y 2.27 mmol/g. Inicialmente, se prepararon resinas macroporosas con grados de entrecruzamiento del 40%, sin embargo, al llevar a cabo la conversión de los grupos clorometilo en la resina se observó que la reacción era incompleta incluso trabajando con tiempos de reacción largos (5 días). De modo que nos planteamos reducir el grado de entrecruzamiento al 20%, ya que con esta cantidad de divinilbenceno se observó una completa conversión posterior de los grupos mencionados.

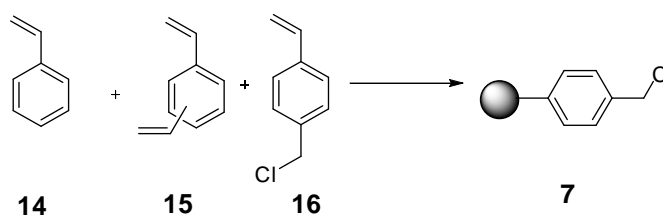


Figura 4.8. Esquema general de la reacción de polimerización de los polímeros macroporosos clorometilados

En todos los casos, la reacción de sustitución se pudo monitorizar de un modo eficiente mediante la espectroscopia de FT-IR y FT-Raman. La espectroscopia de FT-Raman presenta una serie de ventajas sobre la espectroscopia de FT-IR, ya que no requiere manipulación previa de la muestra a la hora de adquirir un espectro, y esto, junto a la naturaleza no destructiva y la cantidad mínima de muestra necesaria para obtener un espectro, constituyen una ventaja muy atractiva para el empleo de esta técnica. En particular, es una técnica atractiva a priori para la caracterización y análisis de materiales sólidos e insolubles dado esta naturaleza no interferente y no destructiva.

En general, los espectros de FT-IR mostraron la aparición de una banda a 1717 cm^{-1} , característica del anillo de ftalimida, así como la desaparición de la banda de C-

⁹¹ (a) Mitchell, A. R.; Erickson, B. W.; Ryabtsev, M. N.; Hodges, R. S.; Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7357-7362. (b) Sparrow, J. T. *J. Org. Chem.*, **1976**, *41*, 1350-1353. (c) Tam, J. P.; Tjoeng, F. S.; Merrifield, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 7357-7362.

Cl a 1265 cm^{-1} . Esta desaparición resulta más evidente en el espectro de FT-Raman.⁹² En la Figura 4.9 se muestran los espectros de FT-IR y FT-Raman para la resina **10a**, que se obtuvo a partir de una resina Merrifield (**7a**) con un grado de entrecruzamiento del 1% y un bajo grado de funcionalización (0.73 mmol de Cl/g de resina). Como puede observarse, en el espectro de FT-IR, se aprecia la presencia de la señal a 1717 cm^{-1} y la ausencia de la banda C-Cl a 1265 cm^{-1} . Al igual que en el anclaje de los β -amino alcoholes sobre resinas Merrifield, a veces, la desaparición de la banda C-Cl puede seguirse de forma más clara mediante la espectroscopia FT-Raman, ya que en algunos casos la aparición de bandas adicionales en la zona próxima a 1260 cm^{-1} en el espectro de FT-IR, no permite monitorizar esta transformación de una manera inequívoca. En tales casos, la espectroscopia de FT-Raman, al no presentar bandas interferentes en esta zona, nos permite afirmar el carácter cuantitativo de esta transformación debido a la completa desaparición de la banda C-Cl a 1265 cm^{-1} . Del mismo modo, los resultados obtenidos a partir del análisis elemental de dichas resinas, apoyan los resultados obtenidos a partir de ambas técnicas espectroscópicas.

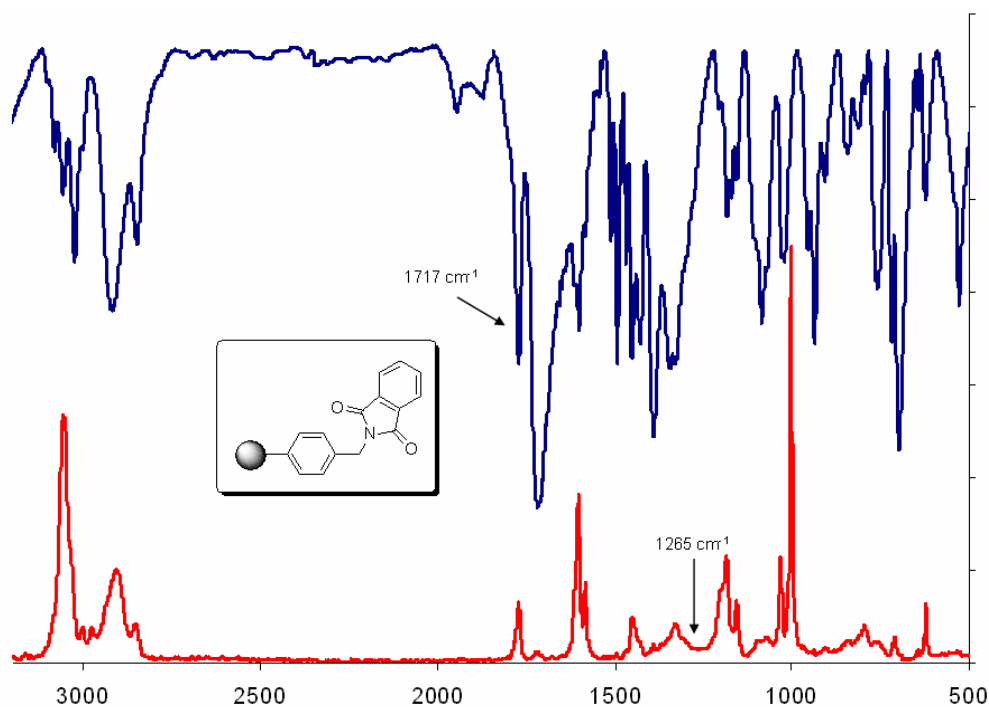


Figura 4.9. Espectro de FT-IR y FT-Raman del compuesto **10a**.

El tratamiento de la resina **10** con hidrazina en etanol a reflujo permitió obtener las resinas de aminometilpoliestireno **11** cuyo espectro de FT-IR muestra la desaparición de la banda a 1717 cm^{-1} . Posteriormente la resina de aminometilpoliestireno **11** fue tratada con un exceso del éster de hidroxisuccinimida

⁹² (a) Altava, B.; Burguete, M. I.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V.; Vicent, M. J. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 8675-8683. (b) Altava, B.; Burguete, M. I.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V.; Vicent, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8459-8462.

de la N-Cbz-L-fenilalanina en THF para dar la amino amida Cbz-N-protégida soportada **12** cuyo espectro de FT-IR muestra dos señales a 1651 y 1716 cm^{-1} , características del grupo carbonilo de la amida y del grupo protector Cbz. En la etapa de anclaje son muy importantes las condiciones experimentales exactas que se empleen, por ello, la elección del disolvente es uno de los factores clave en este proceso. En el caso de las resinas microporosas dicho disolvente debe ser capaz de hinchar los granos del polímero a fin de favorecer la difusión de los reactivos hacia los centros activos de la resina. Éste constituye uno de los factores más importantes en la síntesis de α -amino amidas soportadas, puesto que de otro modo la velocidad de la reacción sería extremadamente lenta o bien se obtendrían rendimientos muy bajos en la transformación de los grupos funcionales del polímero. Por supuesto los reactivos solubles utilizados en la reacción deben solvatare en el disolvente escogido. Los mejores resultados se han obtenido con THF. Este disolvente posee un poder solvatante para la matriz polimérica suficientemente bueno y permite obtener rendimientos prácticamente cuantitativos en la conversión de los grupos aminometilo de la resina Merrifield.

Finalmente, la desprotección del grupo carbamato de bencilo se realizó en las condiciones habituales (Figura 4.7): la resina **12** se trató con HBr/HOAc (33%) y se mantuvo la suspensión a temperatura ambiente durante 5 horas. Tras el tratamiento con una disolución de hidróxido de sodio 3M se obtuvieron las correspondientes resinas **13** con buenos rendimientos. Tras lavar el polímero, el espectro de FT-IR muestra la desaparición de la banda a 1671 cm^{-1} , característica del grupo protector. Las resinas con la α -amino amida quiral **13a-k** fueron caracterizadas mediante espectroscopia RMN de ^{13}C en fase gel y la carga final se determinó a partir de análisis elemental (C, H, N).

4.3.2. Caracterización químico-física de las resinas funcionalizadas.

4.3.2.1. Análisis elemental.

Una de las dificultades que presenta el trabajo con reactivos soportados estriba en el análisis del polímero funcionalizado. Sin embargo, la determinación del nivel de funcionalización de las resinas finales **13a-f** resultó relativamente simple a partir del análisis elemental (C, H, N). Dado que la resina Merrifield inicial no contiene átomos de nitrógeno, la determinación analítica de este elemento proporciona el nivel de funcionalización para estas resinas.⁹³

⁹³ (a) Altava, B.; Burguete, M. I.; Escuder, B.; Luis, S. V.; Salvador, R. V.; Fraile, J. M.; Mayoral, J. A.; Royo, A. J. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 3126-3134. (b) Altava, B.; Burguete, M. I.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V.; Salvador, R. V.; Vicent, M. J. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12897-12906.

En la Tabla 4.2 se muestra la funcionalización de las resinas **13a-f** obtenida mediante análisis elementales.

Tabla 4.2. Carga de las resinas.

Resina	Grado de entrecruzamiento (%)	Funcionalización (mmol/g)^a	Funcionalización máxima (mmol/g)^a
13a	1	0.80	0.86
13b	1	0.94	0.99
13c	2	1.28	1.36
13d	1	1.56	1.59
13e	2	1.84	1.89
13f	1	1.99	2.06
13g	20	0.85	0.89
13h	20	1.45	1.50
13i	20	1.74	1.81
13j	20	1.96	2.03
13k	20	2.27	2.35

^a) Calculado a partir del contenido en N mediante análisis elemental.

4.3.2.2. Espectroscopia FT-IR.

El análisis de las resinas **13a-k** por espectroscopia de FT-IR mostró, como señal más significativa, la banda correspondiente al grupo carbonilo de la amida, situada entre 1639 y 1651 cm^{-1} . Además, como se ha comentado anteriormente, el espectro se caracteriza por la ausencia de la banda a 1671 cm^{-1} , atribuible al grupo carbonilo del grupo protector de la amina.

Tabla 4.3. Bandas características de FT-IR y FT-Raman de las resinas sintetizadas.

Resina	Bandas características de FT-IR (cm^{-1})	Bandas características de FT-Raman (cm^{-1})
10	2921, 1772, 1717, 1600, 1492, 1452, 1027, 696	2953, 1770, 1640, 1451, 1170, 1019,
11	3374, 2921, 1600, 1493, 1452, 1028, 697	2956, 1770, 1636, 1451, 1179, 1014,
12	3412, 2925, 1716, 1671, 1493, 1452, 1027, 697	2954, 1770, 1639, 1451, 1172, 1033,
13	3418, 2923, 1674, 1492, 1452, 1264, 696	2952, 1639, 1454, 1174, 1029,

4.3.2.3. Espectroscopia FT-Raman.

Del mismo modo, en el análisis de las resinas funcionalizadas mediante espectroscopia FT-Raman apareció la banda correspondiente al grupo carbonilo de la amida como señal característica, aunque de una intensidad reducida (Tabla 4.3).

4.3.2.4. DCS y TG-ATD.

Las resinas sintetizadas fueron analizadas mediante diferentes técnicas de análisis térmico. El análisis térmico comprende un conjunto de técnicas cuyo objetivo es el estudio de los cambios físicos o químicos que ocurren en una sustancia o material en función de la temperatura cuando la muestra se calienta con un programa de temperaturas, o en función del tiempo cuando la muestra se mantiene a una temperatura dada (isoterma).

En la Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) de potencia compensada, el calorímetro consta de dos celdas gemelas dotadas de calefacción. En una de ellas se coloca la cápsula que contiene la muestra a analizar, mientras que en la otra se sitúa una cápsula vacía. Las celdas que contienen la muestra y la referencia están equipadas con un sensor, para la medida de la temperatura, y una resistencia de calentamiento. Puesto que las capacidades caloríficas de la muestra y la referencia van a ser diferentes, se necesitará comunicar potencia térmica a través de la resistencia a la celda más fría para mantener ambas celdas a la misma temperatura.

Dicha potencia es proporcional a la diferencia entre las capacidades caloríficas de las dos celdas siempre y cuando se calienten simultáneamente y a la misma velocidad. La energía suministrada (potencia) se mide como una función de la temperatura y del tiempo, teniendo como requerimiento el hecho de mantener en todo momento la igualdad de temperatura entre las dos celdas. De esta manera, el termograma obtenido muestra el flujo de calor frente a la temperatura.

Las resinas funcionalizadas sintetizadas se calentaron desde 30 hasta 420°C con una rampa de temperatura de 10°C por minuto. Todas las resinas se mostraron estables hasta 210°C. Dado que los análisis se llevaron a cabo en atmósfera aeróbica, en todos los casos se observa una reacción de combustión. La estabilidad térmica mostrada por estas resinas es similar a las resinas de tipo Merrifield funcionalizadas encontradas en la bibliografía. Los espectros de DSC para las resinas **10-13c** (2% DVD, 1.28 mmol/g) se muestran en la Figura 4.10.

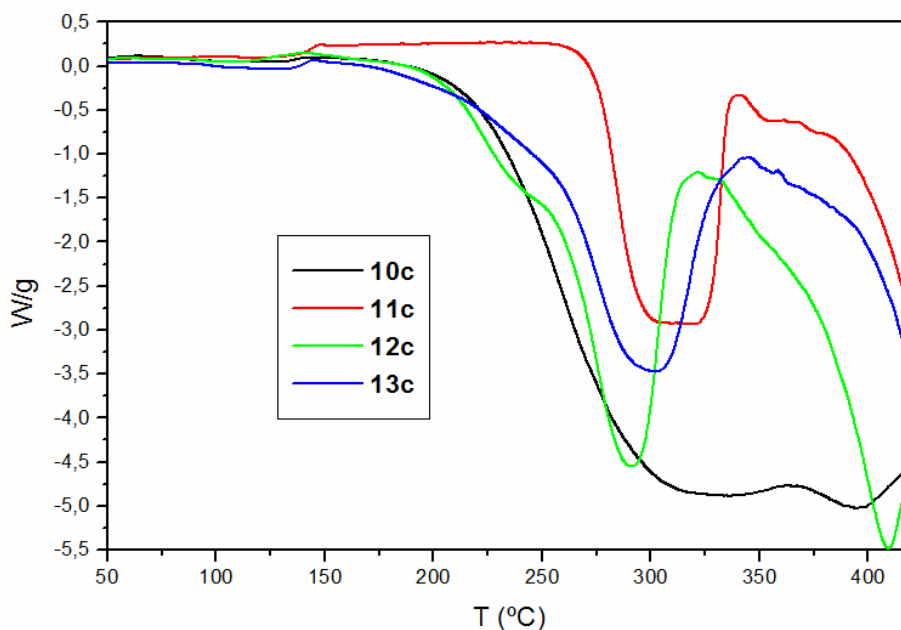


Figura 4.10. Espectros de DSC de las resinas **10-13c**.

Por otro lado, las resinas preparadas se analizaron mediante termogravimetría acoplada a análisis térmico diferencial (TG-ATD). Las muestras se calentaron desde 25°C a 500°C con una velocidad de 5°C/min y la atmósfera fue proporcionada por una corriente de argón. En las curvas termogravimétricas se observó que había una tendencia en la pérdida de masa con la temperatura. La pérdida de masa de las resinas funcionalizadas **10-13** se produjo en todos los casos a temperaturas superiores a 320°C. (Figura 4.11)

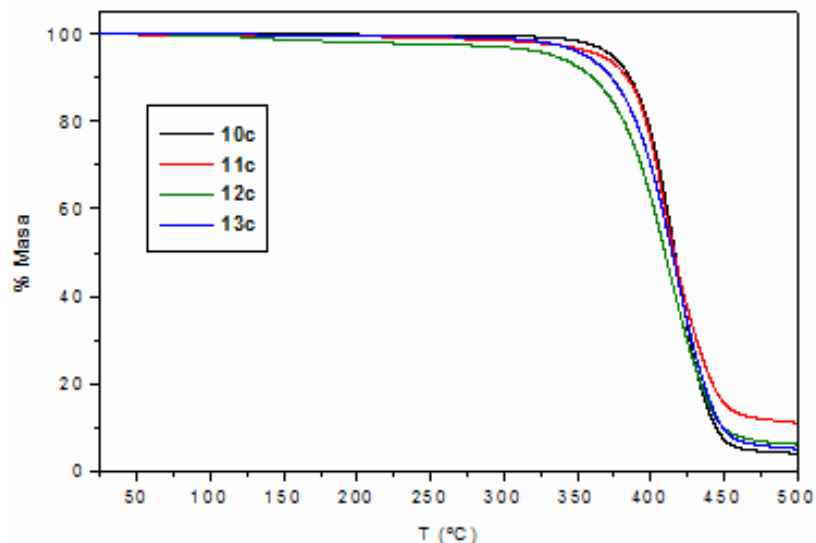


Figura 4.11. Espectros de DTA de las resinas **10-13c**.

4.3.2.5. Espectroscopia RMN de ^{13}C en fase gel.

La espectroscopia de RMN de ^{13}C en fase gel también puede aplicarse para monitorizar las transformaciones químicas en las resinas estudiadas, ya que se trata de una técnica poderosa que proporciona una medida analítica limpia y no destructiva para la caracterización de soportes químicos funcionalizados.⁹⁴ El método presenta la ventaja de que no requiere ninguna instrumentación especial además de un espectrómetro de FT-RMN y una sonda convencional de ^{13}C . Además de los picos correspondientes al esqueleto polimérico, la aparición de nuevos picos asignables al ligando quiral introducido así como la desaparición de los picos del carbono enlazado al cloro (46 ppm) pueden monitorizarse con gran facilidad. Así por ejemplo, el espectro de RMN de ^{13}C en fase gel para la resina **13f** muestra la presencia de picos a 41, 53 y 56 ppm correspondientes a los carbonos de la amino amida, como demuestra la comparación con el espectro del ligando en fase homogénea (Figura 4.12). Sin embargo, esta técnica sólo puede emplearse de modo efectivo en aquellas resinas Merrifield que presentan un bajo grado de entrecruzamiento (1-2 % de divinilbenceno),

⁹⁴ (a) Ford, W. T.; Yacoub, S. A. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 819-821. (b) Giralt, E.; Rizo, J.; Pedroso, E. *Tetrahedron* **1984**, *40*, 4141-4152. (c) Look, G. C.; Holmes, C. P.; Chinn, J. P.; Gallop, M. M. *J. Org. Chem.* **1994**, *46*, 7588-7590. (d) Fernández-Forner, D.; Huerta, J. M.; Ferrer, M.; Casals, G.; Ryder, H.; Giralt, E.; Albericio, F. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 3543-3546.

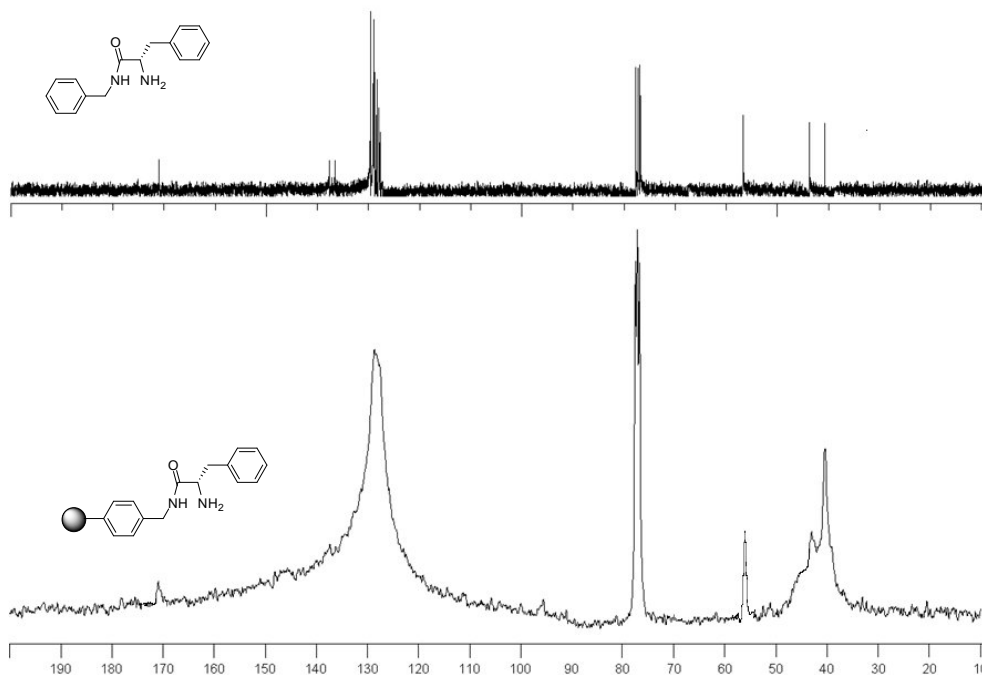


Figura 4.12. Espectro de RMN de ^{13}C en fase gel para la resina **13f**.

4.3.3. Estudio de la actividad catalítica de la α -amino amidas soportadas en la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos.

Una vez se sintetizaron y caracterizaron las distintas resinas funcionalizadas mediante las técnicas apropiadas en fase heterogénea (análisis elemental, FT-IR, FT-Raman y espectroscopia de RMN de ^{13}C en fase gel), se estudió la actividad catalítica de la colección de resinas sintetizadas en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído.

4.3.3.1. Optimización de las condiciones de reacción.

4.3.3.1.1. Estudio del efecto del disolvente y la temperatura.

Para ello, en primer lugar se llevó a cabo una optimización de las condiciones de reacción (disolvente, temperatura, % molar de ligando) utilizando como criterio el rendimiento y en especial la enantioselectividad. Para realizar este estudio, se seleccionó el ligando **13a** (resina de menor carga, 0.80 mmol/g). La reacción se llevó a cabo en diferentes disolventes para estudiar su efecto sobre la conversión y la enantioselectividad de la reacción de adición. Inicialmente, se utilizó tolueno a 0°C en presencia de un 10% molar de la resina **13a**, 2.2 equivalentes de dietilzinc (1.1 M en tolueno) y 1.0 equivalentes de benzaldehído.

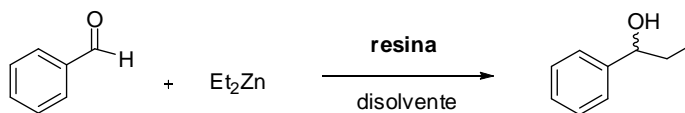


Figura 4.13. Adición de Et_2Zn a benzaldehído.

La elección del disolvente es de gran importancia si se ha elegido una resina microporosa, ya que la difusión del sustrato a través de los poros del soporte polimérico será más o menos lenta según que el disolvente hinche más o menos la resina. En el caso de resinas macroporosas la difusión del sustrato se producirá sin problemas en buena parte del soporte pero si el grupo funcional se encuentra en una zona microporosa, continuará siendo importante la elección de un buen disolvente.

Como puede verse en la Tabla 4.4, la adición de dietilzinc a benzaldehído en tolueno a 0°C permitió obtener el (*S*)-1-fenil-1-propanol con un rendimiento del 90% (conversión = 91%, selectividad > 99%) con una enantioselectividad elevada (e.e. 91%) tras 18 horas. Los resultados obtenidos mostraron que en presencia de este polímero funcionalizado se catalizaba la transformación del benzaldehído en una mezcla de alcoholes secundarios (*R*) y (*S*)-1-fenil-1-propanol y junto a ellos aparecía el alcohol bencílico (en cantidades mínimas) como subproducto de reacción, de forma análoga a lo observado en disolución. En las mismas condiciones de reacción pero tras 36 horas, el rendimiento se elevó al 99 % y la enantioselectividad se incrementó ligeramente (e.e. 92%). Como es habitual en este tipo de procesos enantioselectivos, el disolvente tiene un efecto remarcable sobre la enantioselectividad y el rendimiento químico. Cuando se utilizó hexano en lugar de tolueno, se obtuvo un valor similar del rendimiento, pero la enantioselectividad disminuyó considerablemente. Al llevar a cabo la reacción en disolventes tales como CH_3CN y CH_2Cl_2 se obtuvieron rendimientos ligeramente menores y enantioselectividades moderadas. Finalmente, al utilizar un disolvente con gran capacidad coordinante, como el THF se obtuvo una enantioselectividad baja y buenos rendimientos. Para optimizar la temperatura de reacción, se llevó a cabo la reacción en tolueno en presencia de un 10% molar de **13a** a tres temperaturas diferentes entre -20°C y temperatura ambiente. Se observa que al llevar a cabo la reacción a -20°C , se consiguió un ligero aumento en la enantioselectividad del producto final pero a cambio de una disminución en la conversión. Sin embargo, a temperatura ambiente se obtuvo una buena conversión, pero tanto la selectividad como la enantioselectividad disminuyeron considerablemente. Los resultados obtenidos en la reacción de dietilzinc a benzaldehído indican que las condiciones óptimas de reacción son 0°C y tolueno como disolvente.

Tabla 4.4. Adición de Et_2Zn a benzaldehído en presencia de **13a.a**

Disolvente	T ($^\circ\text{C}$)	Tiempo (h)	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
Tolueno	0	18	91	99	91 (<i>S</i>)

Tolueno	0	36	99	99	92 (S)
Hexano	0	36	95	92	51 (S)
CH ₃ CN	0	36	96	89	55 (S)
CH ₂ Cl ₂	0	36	90	91	61 (S)
THF	0	36	92	85	32 (S)
Tolueno	r.t.	36	97	86	71 (S)
Tolueno	- 20	36	58	99	93 (S)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et₂Zn y resina de 1:1.2:0.10.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

En este estudio preliminar se obtuvo un resultado sorprendente si tenemos en cuenta que cuando se lleva a cabo la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído en fase homogénea en presencia de cantidades catalíticas de α -amino amidas, la reacción no tiene lugar.⁹⁵ Sin embargo, en presencia de α -amino amidas soportadas, la influencia de la matriz polimérica es importante ya que además de catalizar la reacción, se obtiene el alcohol secundario con una alta enantioselectividad. De este modo, podemos decir que en el caso de las α -amino amidas soportadas, su inmovilización sobre una resina de tipo Merrifield afecta notablemente a la eficiencia del catalizador, pudiendo obtenerse α -amino amidas soportadas con una eficiencia catalítica elevada. Este es sin duda, uno de los efectos positivos más importantes encontrados hasta ahora para la inmovilización de un sistema homogéneo sobre una resina de PS-DVB.

Tal como se ha observado y en contra de lo establecido en los antecedentes referentes al uso de catalizadores soportados, los auxiliares quirales inmovilizados se mostraron mucho más activos que los análogos en disolución.⁹⁶ Este resultado es, en principio, sorprendente, ya que los reactivos soportados muestran generalmente una menor actividad que sus análogos en disolución. Este hecho está asociado, a menudo, con algunos problemas de difusión de los reactivos hasta los centros reactivos en la matriz polimérica. Es por ello que en general, los procesos catalizados por especies soportadas pueden ser más lentos que los catalizados por sus análogos en disolución.

⁹⁵ Burguete, M. I.; Collado, M.; Escorihuela, J.; Galindo, F.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V. ; Vicent, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6891-6894.

⁹⁶ (a) Cole, B. M.; Shimizu, K. D.; Krueger, C. A.; Harrity, J. P. A.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1996**, *35*, 1668-1671. (b) Altava, B.; Burguete, M. I.; Fraile, J. M.; García, J. I.; Mayoral, J. A.; Luis, S. V.; Vicent, M. J.; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1503-1506. (c) Yang, X.-W.; Sheng, J.-H.; Da, C.-S.; Wang, H.-S.; Su, W.; Wang, R.; Chan, A. S. C. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 295-296. d) Altava, B.; Burguete, M. I.; Luis, S. V.; Vicent, M. J.; Mayoral, J. A. *React. Funct. Polym.* **2001**, *48*, 25-35. e) Yin, L.; Li, R.; Wang, F.; Wang, Zheng, Y.; Wang, C.; Ma, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1383-1389.

Una explicación a este hecho podría basarse en la formación de oligómeros en fase homogénea, lo que conlleva que estos catalizadores fueran menos activos que sus análogos soportados. En los sistemas soportados la formación de dichos oligómeros no parece posible si consideramos el aislamiento de los centros activos ("site-isolation effect") que provocan las cadenas del polímero (Figura 4.14).⁹⁷

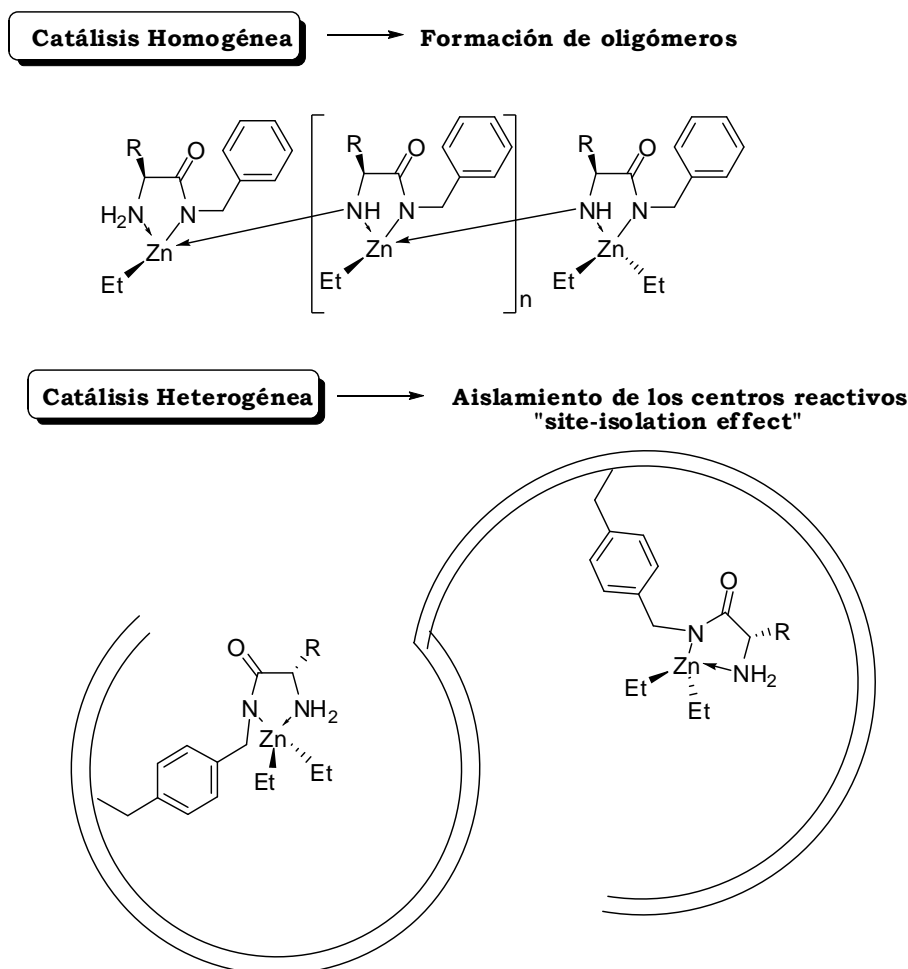


Figura 4.14. Aislamiento de los centros activos provocado por las cadenas del polímero

4.3.3.1.2. Estudio de la relación molar del catalizador.

La siguiente etapa en la optimización de las condiciones de reacción fue estudiar el comportamiento catalítico en presencia de diferentes cantidades de α -amino amida soportada, con el fin de determinar la cantidad óptima de catalizador a utilizar. Todas las reacciones se llevaron a cabo en tolueno a 0°C , y las conversiones, selectividades y enantioselectividades tras 36 horas se muestran en la Tabla 4.5. Así, en presencia de

⁹⁷ (a) Harth, E. M.; Hecht, S.; Helms, B.; Malmstrom, E. E.; Fréchet, J. M. J.; Hawker, C. J. J. *Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 3926-3938. (b) Page, P. C. B.; Allin, S. M.; Dilly, S. J.; Buckley, B. R. *Synth. Commun.* **2007**, *37*, 2019-2030.

un 10 mol % de la resina **13a**, el exceso enantiomérico fue del 91% con una conversión y una selectividad del 91 y 99%, respectivamente (rendimiento químico del 90%). Al disminuir la cantidad del catalizador al 5% molar, el exceso enantiomérico disminuyó ligeramente al 90% manteniéndose los valores de conversión y selectividad. Al continuar reduciendo la cantidad de la resina **13a** hasta el 3% molar, tan sólo se observó una leve disminución de la enantioselectividad pero a expensas de una conversión y una selectividad bajas. Sin embargo el exceso enantiomérico disminuyó notablemente al trabajar con un 1% molar de la resina. Por el contrario, un aumento de la cantidad de la resina al 20% molar, se tradujo en un ligero aumento de la conversión y un ligero aumento de la enantioselectividad.

Tabla 4.5. Adición de Et_2Zn a benzaldehído en presencia de diferentes cantidades de **13a**.

mol % 13a	Conversión (%)^a	Selectividad (%)	e.e. (%)^c
1	59	80	76 (S)
3	73	92	85 (S)
5	91	99	90 (S)
10	91	99	91 (S)
20	94	99	92 (S)

^a Determinado por RMN. ^b Determinado por HPLC (Chiralcel OD).

Teniendo en cuenta los parámetros de conversión, selectividad y exceso enantiomérico, resulta evidente que lo mejores resultados se obtienen cuando se utiliza un 20% molar de la resina funcionalizada. Sin embargo, con estos parámetros se obtiene un TOF de 13 h^{-1} , mientras que empleando un 5% y un 10% molar de las resinas se alcanzan unos TOF's de 25 y de 50 h^{-1} , respectivamente, manteniendo al mismo tiempo, la selectividad y la conversión elevadas. Aunque con cantidades menores, tales como un 1% y un 3% molar, se obtienen unos valores de TOF's de 131 y de 62 h^{-1} , respectivamente, la conversión es notablemente inferior y los valores de enantioselectividad son peores. De modo que se decidió trabajar en los estudios catalíticos posteriores con cantidades de resina funcionalizada del 5% molar.

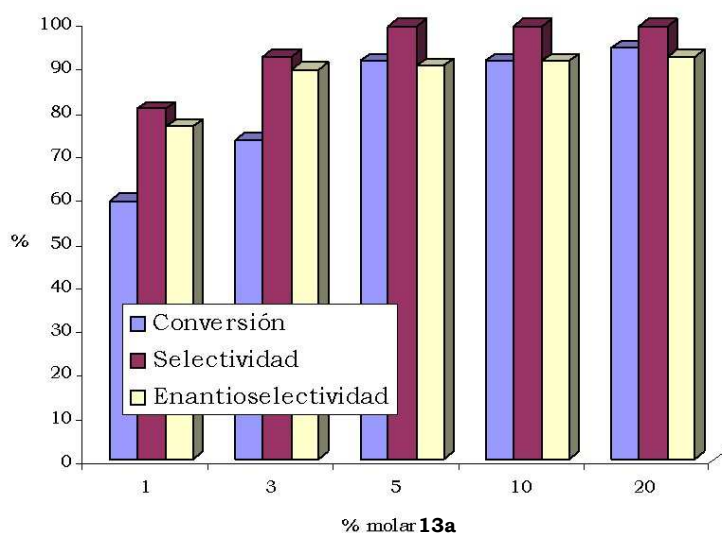


Figura 4.15. Efecto de la cantidad de resina funcionalizada **13a**.

4.3.3.1.3. Influencia de la morfología de la resina en la reacción de adición.

Las distintas resinas funcionalizadas **13a-k** conteniendo grupos α -amino amida, que incluyen diferentes grados de entrecruzamiento y diferentes grados de funcionalización, se probaron en la adición de dietilzinc a benzaldehído para estudiar el efecto que tienen estos dos parámetros estructurales sobre la conversión, selectividad y enantioselectividad del proceso catalítico estudiado. La adición de dietilzinc a benzaldehído se llevó a cabo en las condiciones de reacción optimizadas, es decir, en tolueno a 0°C y en presencia de un 5% molar de la resina funcionalizadas durante 36 horas. Los resultados se muestran en la Tabla 4.6.

Tabla 4.6. Adición de Et₂Zn a benzaldehído en presencia de las resinas **13a-f**.^a

Resina	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
13a	88	98	91 (S)
13b	92	98	92 (S)
13c	95	97	87 (S)
13d	99	95	87 (S)
13e	99	96	84 (S)
13f	99	96	82 (S)
13g	99	91	62 (S)
13h	99	92	62 (S)
13i	98	89	55 (S)
13j	99	91	52 (S)
13k	99	89	48 (S)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et₂Zn y resina de 1:1.2:0.05.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

Como puede verse en la tabla anterior, todas las resinas funcionalizadas catalizan la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído con enantioselectividades que varían desde moderadas a altas, con buenos rendimientos y excelentes selectividades. En cuanto a la enantioselectividad, la reacción catalizada por estos polímeros produjo altos excesos enantioméricos. En todos los casos, el enantiómero mayoritario del 1-fenil-1-propanol obtenido en las reacciones posee una configuración *S*, en total acuerdo con el modelo empírico y teórico establecido por Noyori y colaboradores.⁹⁸ La estructura de los estados de transición de los complejos de Zn (II) con estos ligandos parece ser una especie monomérica como la representada en la Figura 4.16. En la figura puede verse que el estado de transición TS-1, con una disposición *anti-trans* parece ser más estable que el estado de transición TS-2, con una disposición *anti-cis* debido a que este último presenta interacciones estéricas desfavorables.

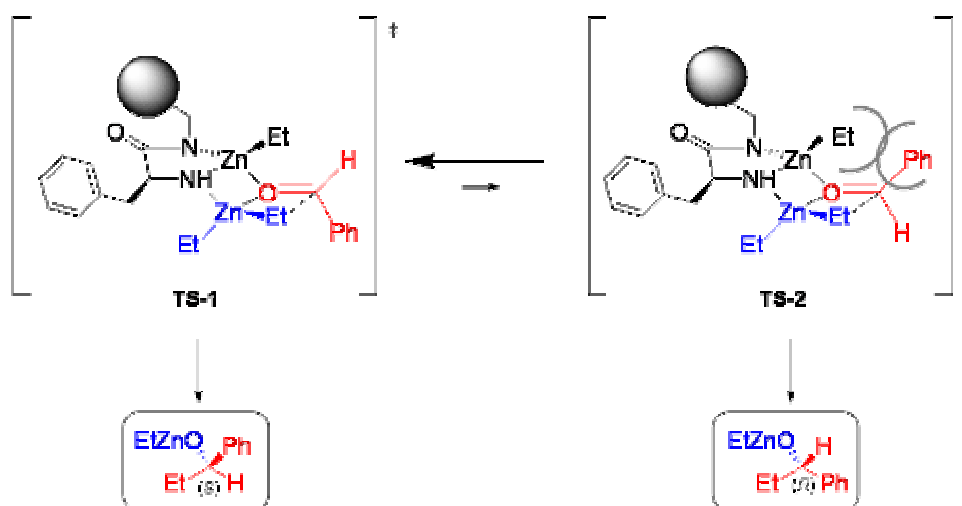


Figura 4.16. Estados de transición propuestos para la adición de Et_2Zn a aldehídos.

Con el fin de obtener una información más completa sobre la enantioselectividad observada, se decidió llevar a cabo un estudio desde el punto de vista teórico utilizando el dimetilzinc como reactivo organometálico, con el fin de simplificar los cálculos y ahorrar tiempo de cálculo. Los cálculos de modelización se realizaron utilizando la teoría del funcional de densidad (DFT) con el funcional B3LYP, tal y como viene implementado en el programa Spartan'04.⁹⁹ Para optimizaciones de las geometrías y los cálculos de energía se llevaron a cabo se empleó el conjunto de bases 6-31G*.

⁹⁸ (a) Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028-4036. (b) Kitamura, M.; Oka, H.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3605-3616. (c) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327-6335. (d) Yamakawa, M.; Noyori, R. *Organometallics* **1999**, *18*, 128-133.

⁹⁹ Spartan '04; Wavefunction, Inc.: Irvine, CA, 2004.

En base a los cálculos DFT, la interacción del dimetilzinc con el anillo de cinco miembros del complejo catalítico conduce a una estabilización significativa del complejo formado. En este estudio preliminar, se ha empleado Me_2Zn como reactivo organometálico para evitar las conformaciones del Et_2Zn . Así, en la Figura 4.17 se muestran las estructuras optimizadas de los dos estados de transición de mínima energía, correspondientes a las disposiciones *anti-trans* y *anti-cis* y a partir de los cálculos se obtiene que el estado de transición *anti-trans* es 2.8 kcal/mol más estable que el *anti-cis*. Desde este estado de transición *anti-trans* se obtiene el alcohol secundario de configuración *S*, resultado que concuerda con la configuración del enantiómero obtenido mayoritariamente a nivel experimental.

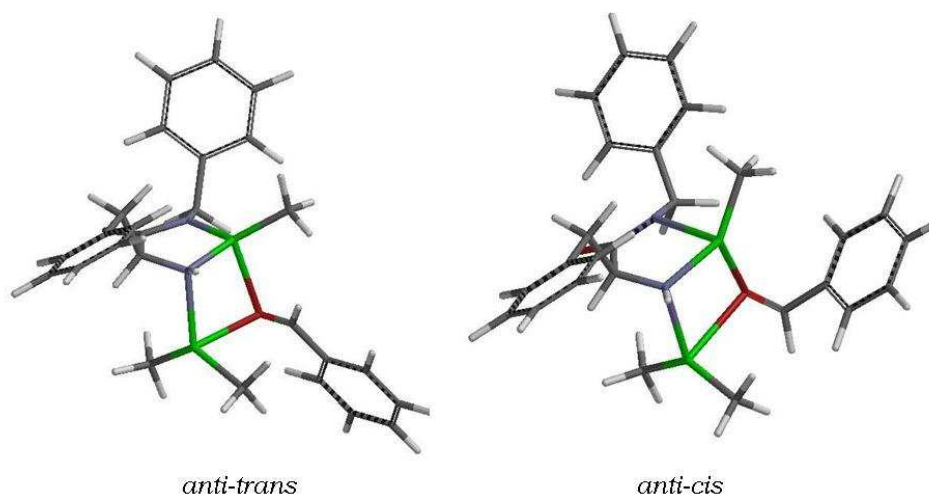


Figura 4.17. Estados de transición calculados para la adición de Me_2Zn a aldehidos.

Los resultados obtenidos con resinas de diferente funcionalización y grado de entrecruzamiento muestran que estas características propias de la resina tienen un efecto sobre la actividad catalítica del polímero. En cuanto a las conversiones, se observa una mayor conversión a 36 horas para los polímeros macroporosos, posiblemente porque los centros activos son más accesibles, aunque también se observan unas selectividades ligeramente inferiores a las obtenidas con las resinas microporosas. En la tabla anterior se observa, que el mejor resultado se obtiene con la resina **13b**, la cual tiene un grado de entrecruzamiento del 1% y una funcionalización de 0.98 mmol de α -amino amida por gramo de resina. Así, en presencia de un 5% molar de la resina **13b**, la adición de dietilzinc a benzaldehído tiene lugar con una conversión del 92%, una selectividad del 98% y un exceso enantiomérico del 92%. Con resinas de mayor funcionalización, se obtienen mayores conversiones pero la enantioselectividad disminuye ligeramente. Una explicación a este comportamiento puede radicar en que en las resinas con baja funcionalización, la α -amino amida se encuentra diluida en el esqueleto polimérico de estireno y divinilbenceno, y por tanto la formación de especies agregadas es menos probable. Basándonos en el mecanismo

establecido por Noyori para la adición de Et_2Zn a aldehídos catalizada por β -amino alcoholes, las especies diméricas pueden ser catalíticamente activas aunque poco enantioselectivas.¹⁰⁰ Sin embargo, debido a la microheterogeneidad estas especies no serán exactamente idénticas y por tanto pueden favorecer la formación de los dos enantiómeros, lo que permite explicar la disminución de la enantioselectividad observada. Esta situación está mucho más favorecida en las resinas con elevada funcionalización, dado que hay más estructuras de α -amino amida en la matriz polimérica. Por consiguiente, cuando se soporta un ligando en un polímero para llevar a cabo la adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos, es aconsejable trabajar con resinas de baja funcionalización con el fin de favorecer una concentración máxima de especies monoméricas y disminuir al máximo la formación de especies diméricas (Figura 4.18).^{8,101}

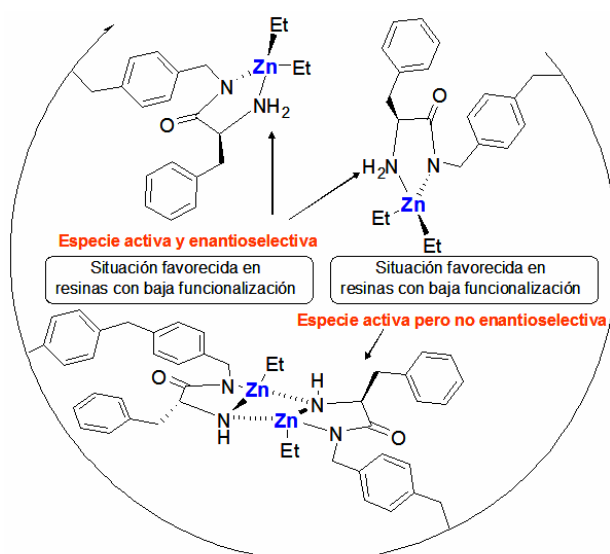


Figura 6.18. Formación de especies enantioselectivas en la matriz polimérica.

4.3.3.2. Alcance y limitaciones de la reacción.

Una vez que se estudió el efecto de los parámetros de la matriz polimérica sobre la reacción modelo de adición de dietilzinc a benzaldehído, y se concluyó que los mejores valores de funcionalización y grado de entrecruzamiento eran los presentes en la resina **13b**, era necesario comprobar la aplicabilidad a otros aldehídos aromáticos y alifáticos. Así, con las condiciones de reacción comentadas anteriormente, se llevó a cabo la adición de dietilzinc sobre una familia de aldehídos, incluyendo aldehídos aromáticos y alifáticos. Para todos los aldehídos ensayados, se obtuvieron los

¹⁰⁰ Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*; John Wiley & Sons: New York, **1994**, p. 255-297.

¹⁰¹ Vidal-Ferran, A.; Bampos, N.; Moyano, A.; Pericas, M. A.; Riera, A.; Sanders, J. K. M. *J. Org. Chem.*, **1988**, 63, 6309-6318.

correspondientes alcoholes secundarios tras 36 horas como se muestra en la Tabla 4.7. Así, para los aldehídos estudiados, se aislaron los productos con rendimientos de entre el 84 y 90% y con elevadas enantioselectividades que varían desde el 75 al 95%. En el estudio llevado a cabo, se observó que la naturaleza electrónica del sustituyente en el anillo aromático del aldehído tenía un efecto apreciable en la enantioselectividad. Así, para el caso del 4-metoxibenzaldehído, que contiene un grupo con carácter dador de electrones fuerte en la posición *para* del anillo, se obtuvo un rendimiento alto y una elevada enantioselectividad. Por el contrario, un aldehído con un grupo que retira densidad electrónica (Cl) en el 4-clorobenzaldehído, dio una menor enantioselectividad. Así mismo, para los aldehídos voluminosos como el 1- y 2-naftaldehído, también se obtuvieron enantioselectividades moderadas (e.e. 85-87%). Los aldehídos alifáticos se convirtieron en sus respectivos alcoholes secundarios con enantioselectividades moderadas (e.e. 73-80%), en el caso de la adición de Et_2Zn , y con un 67% de e.e. para el Me_2Zn . Resulta destacable el hecho que la adición a un aldehído α,β -insaturado se produjo con una enantioselectividad moderada. Por otra parte, al estudiar la adición de Me_2Zn a algunos aldehídos, se concluyó que las enantioselectividades y conversiones observadas son ligeramente inferiores a las obtenidas con el Et_2Zn .

Tabla 4.7. Adición de $\text{R}'_2\text{Zn}$ a aldehídos en presencia de las resinas funcionalizadas **13b**.^a

Aldehído	R'	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
Benzaldehído	Et	91	99	91 (S)
4-Metoxibenzaldehído	Et	97	98	95 (S)
4-Tolualdehído	Et	89	99	89 (S)
4-Clorobenzaldehído	Et	88	98	86 (S)
1-Naftaldehído	Et	87	99	88 (S)
2-Naftaldehído	Et	86	99	90 (S)
3-Fenilpropionaldehído	Et	85	97	73 (S)
Hexanal	Et	65	95	80 (S)
Benzaldehído	Me	87	98	75 (S)
4-Metoxibenzaldehído	Me	86	97	77 (S)
Hexanal	Me	69	94	67 (S)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, $\text{R}'_2\text{Zn}$ y resina de 1:1.2:0.05.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD) o GC.

4.3.3.3. Estudio de la reutilización de las resinas.

Uno de los parámetros más importantes cuando se trabaja en catálisis heterogénea es la recuperación y reutilización del catalizador. De este modo, se llevaron a cabo estudios de reutilización de la resina funcionalizada **13b** en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído. La reacción se llevó a cabo en las condiciones óptimas

descritas y tras 36 horas, la mezcla de reacción se separó de la resina mediante filtración y esta se lavó con CH_2Cl_2 seco. Esta resina se reutilizó en las condiciones descritas y como puede verse en la Tabla 4.8, la resina **13b** se reutilizó de manera eficiente durante 5 ciclos catalíticos para obtener el (S)-1-fenil-1-propanol con elevados rendimientos (85-90%). Los excesos enantioméricos tan sólo disminuyeron ligeramente de 91, 90, 88 y 87 a 87%. Desafortunadamente, la enantioselectividad se redujo notablemente (e.e. 62%) cuando se reutilizó la resina por sexta vez lo que se atribuyó a un proceso incorrecto de lavado. Sin embargo, su regeneración fue muy simple. De modo que se lavó la resina a fondo con una disolución 1 M de HCl y posteriormente con otros disolventes (CH_2Cl_2 , MeOH y tolueno) y tras secarla a vacío, se reutilizó de nuevo consiguiendo recuperar su eficiencia catalítica aumentando la enantioselectividad (e.e. 86%). Un análisis elemental de los catalizadores tras su ciclo catalítico no reveló una pérdida significativa en el contenido de nitrógeno de las resinas.

Tabla 4.8. Reutilización de la resina **13b** en la adición de Et_2Zn a benzaldehído.^a

Ciclo	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
1	91	99	91 (S)
2	90	98	90 (S)
3	90	99	88 (S)
4	89	98	87 (S)
5	89	99	85 (S)
6	86	99	62 (S)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et_2Zn y resina de 1:1.2:0.05.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

Un hecho importante que revela el potencial que presentan estas α -amino amidas soportadas para aplicaciones catalíticas, es que su actividad puede ser mantenida casi inafectada durante 5 ciclos catalíticos sin necesidad de lavar el polímero. Desde un punto de vista práctico, cabe mencionar que la resina se puede recuperar fácilmente del medio de reacción mediante una simple filtración.

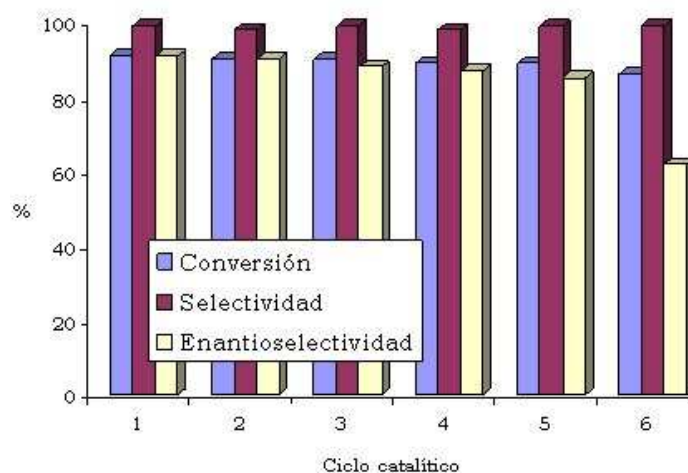


Figura 4.19. Reutilización de la resina **13b**.

Un resultado similar se obtuvo al reutilizar la resina macroporosa **13h**, que también presentó una capacidad de reutilización de 5 ciclos sin pérdida de la actividad catalítica. Los resultados se muestran en la Tabla 4.9. La adición de dietilzinc a benzaldehído se produjo con un exceso enantiomérico del 60% en el segundo ciclo y con una enantioselectividad del 59% en el tercer ciclo y cuarto ciclo, observándose una ligera disminución hasta el 55% en el quinto ciclo. Estos resultados abren la posibilidad de su utilización como monolitos en sistemas de flujo continuo.

Tabla 4.9. Reutilización de la resina **13h** en la adición de Et_2Zn a benzaldehído.

Ciclo	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
1	99	92	62 (S)
2	95	98	60 (S)
3	95	99	59 (S)
4	93	98	59 (S)
5	93	97	55 (S)
6	89	95	38 (S)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et_2Zn y resina de 1:1.2:0.05.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

El hecho de poder reutilizar dichas resinas abre la posibilidad de su posible utilización en sistemas de flujo continuo.

4.3.4. Estudio de la actividad catalítica de los complejos de Ni (II) soportados.

Como se ha demostrado en los capítulos anteriores, los complejos de níquel (II) de α -amino amidas actúan muy eficientemente en la reacción de adición de compuestos

de dialquizinc a aldehídos,¹⁰² por lo que resulta muy interesante poder llevar a cabo esta reacción enantioselectiva en fase heterogénea para poder recuperar el catalizador y disminuir la posible contaminación por el mismo.

El uso del níquel y metales de transición, en combinación con ligandos orgánicos, conduce a sistemas enormemente eficientes. Sin embargo, estos metales y ligandos son, en la mayoría de los casos, extremadamente contaminantes y tóxicos. El precio de estos catalizadores junto con la necesidad manifiesta de realizar procesos medioambientalmente respetuosos hacen aconsejable buscar sistemas donde el catalizador se pueda recuperar de la mezcla de reacción.¹⁰³ El método más sencillo consiste en inmovilizar la especie activa (metal y/o ligando) sobre un soporte sólido que se separe de la mezcla de reacción por simple filtración.

4.3.4.1. Complejos de níquel (II) soportados de estequiometría 1:1.

4.3.4.1.1. Síntesis y caracterización de complejos de Ni (II) soportados de estequiometría 1:1.

Por estas razones, se procedió a la preparación de los complejos de níquel de estequiometría 1:1 soportados sobre resinas de tipo Merrifield. Para la obtención de los mismos se utilizó la metodología empleada en fase homogénea, siendo necesario un medio básico para llevar a cabo la desprotonación de la amina. Así, las resinas funcionalizadas con la α -amino amida se trataron inicialmente con una disolución de KOH en una mezcla 1:1 de metanol y diclorometano, y al cabo de 30 minutos se adicionó lentamente una disolución con un exceso de Ni(OAc)₂ en metanol (Figura 4.20).

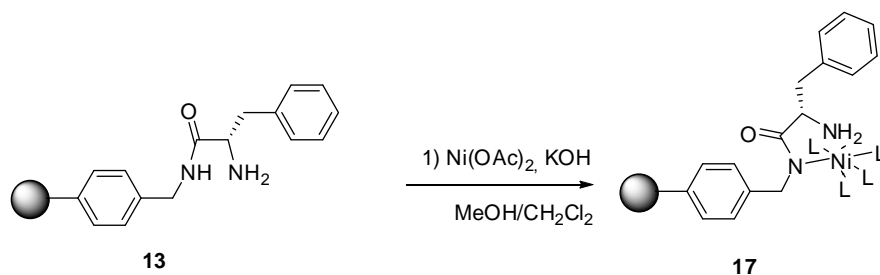


Figura 4.20. Síntesis de complejos de níquel (II) soportados de estequiometría 1:1.

¹⁰² Burguete, M. I.; Collado, M.; Escorihuela, J.; Luis, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9002-9005.

¹⁰³ (a) Anastas, P. T.; Kirchoff, M. M. *Acc. Chem. Res.*, **2002**, *35*, 686-694. (b) Poliakoff, M.; Fitzpatrick, J. M.; Farren, T. R.; Anastas, P. T. *Science*, **2002**, *297*, 807-810.

La reacción de desprotonación del hidrógeno de la amida al coordinarse al átomo de níquel puede seguirse mediante espectroscopia FT-IR a través del desplazamiento significativo de la banda C=O a frecuencias más bajas (1580 cm^{-1}).¹⁰⁴ Adicionalmente se puede utilizar la espectroscopia de UV-Vis, para monitorizar la formación del complejo metálico. La reflectancia difusa tiene lugar en todas las direcciones como consecuencia de los procesos de absorción y dispersión como se muestra en la Figura 4.21, y predomina cuando los materiales de la superficie reflectante son débiles absorbentes a la longitud de onda incidente y cuando la penetración de la radiación es grande en relación a la longitud de onda.

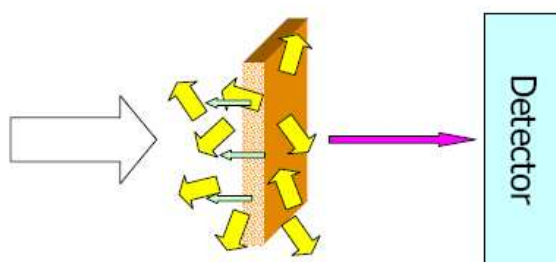


Figura 4.21. Esquema de la espectroscopia de reflectancia difusa

En la Figura 4.22 se muestra el espectro de reflectancia difusa de la resina **17b** tras tratamiento con Ni (II) en medio básico (espectro b). A modo de comparación se muestra el espectro de absorción de la α -amino amida en presencia de Ni (II) en metanol (espectro a). En ambos casos se observa la aparición de bandas de UV-Vis correspondientes a complejos octaédricos de Ni (II) centradas en 390, 650 y 1020 nm, características de las transiciones típicas de los complejos octaédricos de Ni (II).

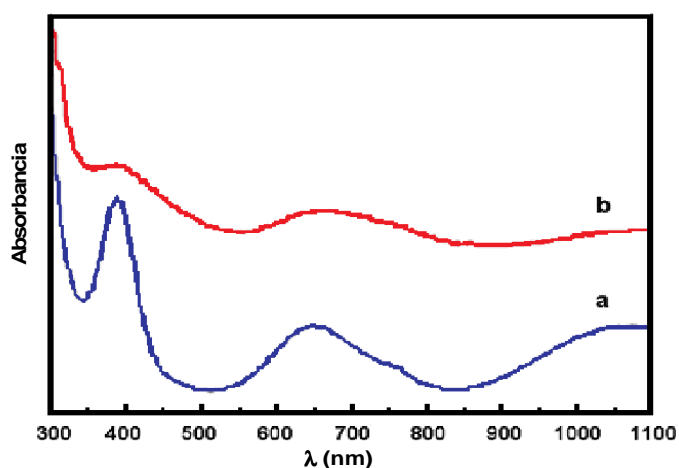


Figura 4.22. Espectro de reflectancia difusa de la resina **17b** (espectro b). y espectro de absorción de la α -amino amida en presencia de Ni (II) en metanol (espectro a).

¹⁰⁴ (a) Wagler, T. R.; Fang, Y.; Burrows, C. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1584. (b) Dangel, B.; Clarke, M.; Haley, J.; Sames, D.; Plot, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10865-10866.

4.3.4.1.2. Optimización de las condiciones de reacción.

4.3.4.1.2.1. Estudio del efecto del disolvente y la temperatura.

Tras caracterizar los correspondientes complejos metálicos, se estudió su aplicación como catalizadores en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído en las condiciones óptimas de reacción. La primera etapa consistió en buscar el disolvente más adecuado. Así, se llevó a cabo la adición de dietilzinc (1.2 equivalentes) a benzaldehído con un 10 % molar del catalizador **17a**, utilizando cinco disolventes diferentes: hexano, tolueno, THF, CH₃CN y CH₂Cl₂. Los resultados obtenidos tras 24 horas se muestran en la Tabla 4.10 y como era de esperar, en función del disolvente seleccionado, los resultados obtenidos varían significativamente.

Tabla 4.10. Adición de Et₂Zn a benzaldehído en presencia de **17a**.^a

Disolvente	Temperatura (°C)	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	ee (%) ^c
Hexano	0	89	83	44 (S)
Tolueno	0	99	99	65 (S)
CH ₂ Cl ₂	0	97	90	57 (S)
THF	0	58	82	27 (S)
CH ₃ CN	0	92	97	52 (S)
Tolueno	-20	71	99	65 (S)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et₂Zn y resina de 1:1.2:0.05.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

Es importante destacar que los disolventes empleados tradicionalmente en la adición de dietilzinc a aldehídos, como el hexano y el tolueno (los menos polares), dan resultados diferentes; en nuestro caso, el tolueno permite obtener el 1-fenil-1-propanol con mejores rendimientos y enantioselectividades que el hexano (Tabla 4.10). Es evidente que el THF es el disolvente menos apropiado, ya que da una conversión baja. Este resultado parece lógico si tenemos en cuenta que el THF es un disolvente con gran capacidad coordinante y debe dificultar la interacción entre las moléculas el reactivo y las de la especie catalítica. También se realizó un ensayo en tolueno a -20°C, pensando que una menor temperatura conduciría a una mayor enantioselectividad del proceso, pero se observó que el avance de la reacción era demasiado lento y por tanto, se descartó trabajar a esta temperatura. De acuerdo con los resultados mostrados en la Tabla 4.10, las condiciones óptimas de reacción son tolueno a 0°C.

4.3.4.1.2.2. Estudio de la relación molar del catalizador.

Seguidamente se determinó la cantidad óptima de resina para llevar a cabo la reacción. Todas las reacciones se llevaron a cabo en tolueno a 0°C, y las conversiones, selectividades y enantioselectividades tras 24 horas se muestran en la Tabla 4.11. Cabe destacar que a diferencia de las reacciones en ausencia de níquel, los resultados presentados en la tabla se refieren a tiempos de reacción de 24 horas de reacción. Así, en presencia de un 10% molar de la resina **17b**, el exceso enantiomérico fue del 65% con una conversión y una selectividad del 96 y 99%, respectivamente. Al reducir la cantidad del catalizador al 5% molar, el exceso enantiomérico se mantiene al 65%, así como los valores de conversión y selectividad. Al continuar reduciendo la cantidad de la resina **17b**, se observó una leve disminución de la conversión aunque los valores de selectividad y enantioselectividad apenas varían. Sin embargo, una reducción de la cantidad de resina al 1%, provoca una notable disminución de estos tres parámetros.

Tabla 4.11. Adición de Et₂Zn a benzaldehído en presencia de diferentes cantidades de **17b**.

% molar 17a	Conversión (%) ^a	Selectividad (%) ^a	e.e. (%) ^b
1	90	92	53 (S)
3	91	98	64 (S)
5	93	99	65 (S)
10	96	99	65 (S)

^a Determinada por RMN. ^b Determinado por HPLC (Chiracel OD).

Cabe destacar que la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído en presencia de las resinas con catalizadores de níquel (II) soportados es más rápida que en presencia de sus homólogos de zinc (II) como puede verse al comparar los tiempos de reacción necesarios para alcanzar una conversión próxima al 99%. Así, en presencia de los catalizadores de zinc se requieren 36 horas para completar la reacción, mientras que al utilizar los complejos de níquel, la reacción se completa prácticamente al cabo de 24 horas.

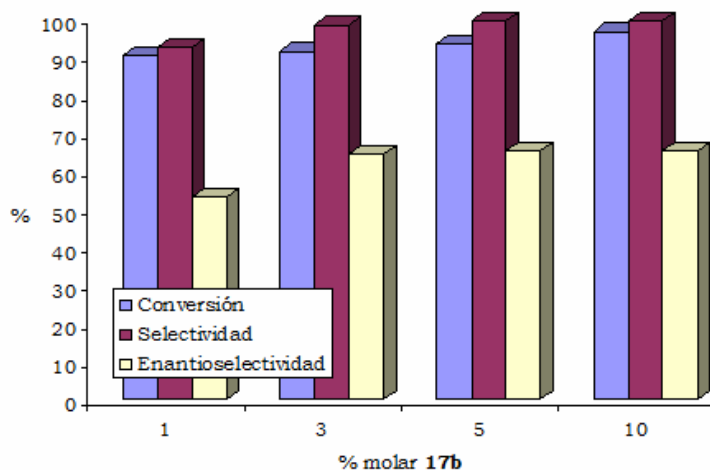


Figura 4.23. Efecto de la cantidad de resina funcionalizada **17b**.

Si comparamos las velocidades de reacción para la adición de Et_2Zn a benzaldehído en presencia de un 5% molar del complejo de níquel (II) de estequiometría 1:1 en disolución frente a la misma cantidad soportada sobre una resina Merrifield (resina **17b**), se observa la reacción es más lenta en fase heterogénea (Figura 4.24).

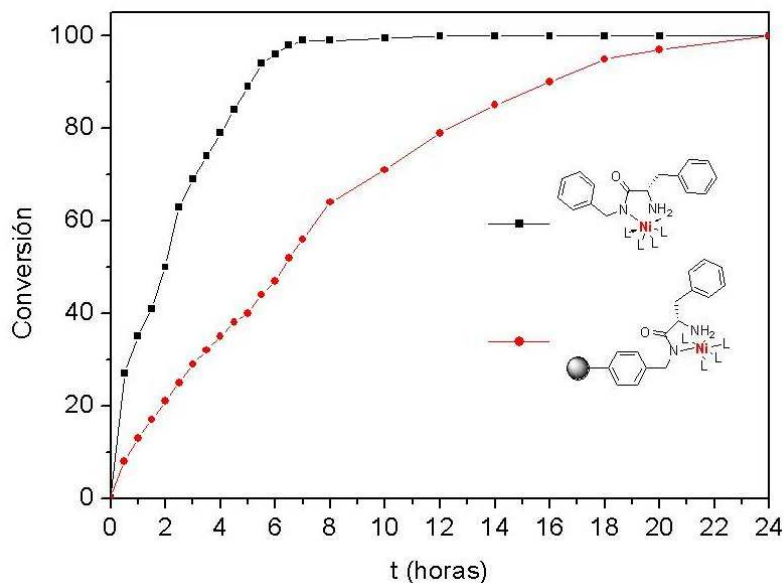


Figura 4.24. Comparación de la velocidad de reacción para los complejos de níquel (II) en disolución y soportados.

4.3.4.1.2.3. Influencia de la morfología de la resina en la reacción de adición.

Tras la optimización de las condiciones de reacción, se estudió la actividad catalítica de los complejos metálicos de níquel (II) de la familia de resinas funcionalizadas con diferentes grados de entrecruzamiento y funcionalización. Todas

las reacciones se llevaron a cabo en tolueno a 0°C, y los resultados obtenidos tras 24 horas se muestran en la Tabla 4.12.

Tabla 4.12. Adición de Et₂Zn a benzaldehído catalizada por las resinas funcionalizadas **17a-f**.^a

Catalizador	Conversión (%)^b	Selectividad (%)^b	e.e. (%)^c
17a	98	97	61 (S)
17b	91	98	64 (S)
17c	92	99	60 (S)
17d	95	99	62 (S)
17e	93	99	58 (S)
17f	95	99	60 (S)
17g	99	96	55 (S)
17h	87	98	40 (S)
17i	88	99	35 (S)
17j	91	99	32 (S)
17k	96	99	48 (S)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et₂Zn y resina de 1:1.2:0.05.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

De acuerdo con la Tabla 4.12, todas las resinas con diferentes grados de funcionalización y grado de entrecruzamiento se mostraron activas catalíticamente en la adición de dietilzinc a benzaldehído, pero con valores de enantioselectividad significativamente inferiores a los observados en el sistema en fase homogénea. De acuerdo con el mecanismo propuesto para este tipo de ligandos, el enantiómero mayoritario del 1-fenil-1-propanol formado en la reacción posee la configuración S, al igual que se observa en los sistemas homogéneos. Al igual que se ha observado en los sistemas con Zn, las resinas con bajos grados de funcionalización dan conversiones más bajas pero mayores enantioselectividades que aquellas con altas funcionalizaciones. Una posible explicación de la disminución de la enantioselectividad observada al aumentar el grado de funcionalización puede encontrarse en la formación de especies diméricas de níquel (II), es decir, complejos de estequiometría ligando:metal 2:1, como se muestra en la Figura 4.22, que aunque son especies activas catalíticamente, provocan una disminución en la enantioselectividad del producto de adición al favorecer la formación del producto de configuración opuesta, es decir el (*R*)-1-fenil-1-propanol. Esta situación está más favorecida en las resinas con altos grados de funcionalización y puede ser una posible causa de la baja enantioselectividad observada.

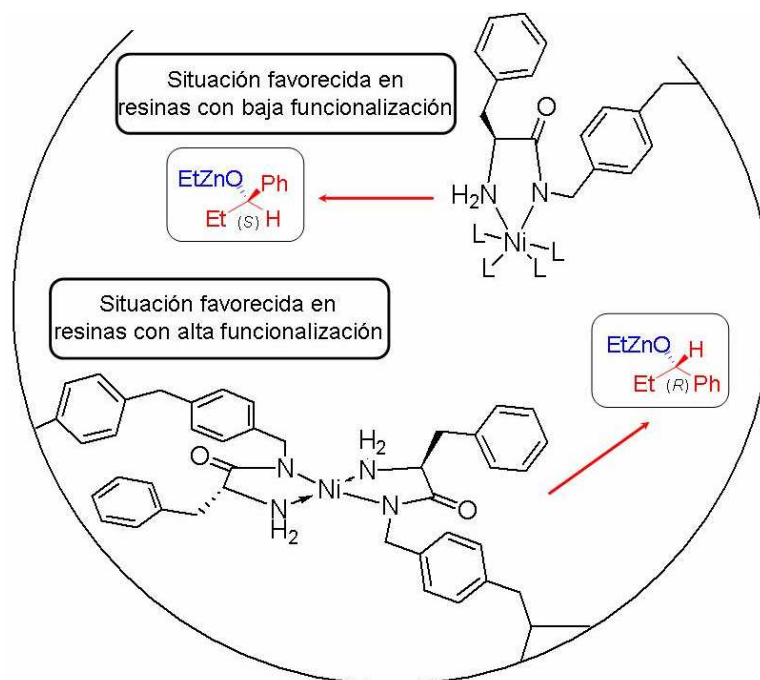


Figura 4.25. Formación de especies de estequiometría 2:1 en la matriz polimérica

4.3.4.1.3. Alcance y limitaciones de la reacción.

De acuerdo con los resultados obtenidos, se investigó la adición de reactivos de dialquilzinc a diferentes aldehídos a 0°C en tolueno en presencia de 0.05 equivalentes de la resina funcionalizada, 1.2 equivalentes de dietilzinc (1.1 M en tolueno) y 1 equivalente de benzaldehído. El complejo de níquel (II) soportado se agitó a 0°C durante media hora, a continuación se añadió el dietilzinc a 0°C y después de 1 hora se inyectó el benzaldehído. La reacción se agitó a 0°C hasta la consumición total de benzaldehído. Tras aislar el producto de la mezcla de reacción, se determinó su exceso enantiomérico por HPLC o GC. Los resultados obtenidos tras 36 horas de reacción se muestran en la Tabla 4.13.

Tabla 4.13. Adición de R'_2Zn a aldehídos en presencia de **17b**.^a

Aldehído	R'	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
Benzaldehído	Et	92	99	64 (S)
4-Metoxibenzaldehído	Et	97	98	69 (S)
4-Tolualdehído	Et	91	99	59 (S)
4-Clorobenzaldehído	Et	93	98	56 (S)
1-Naftaldehído	Et	91	99	57 (S)
2-Naftaldehído	Et	89	99	53 (S)
3-Fenilpropionaldehído	Et	83	97	43 (S)
Hexanal	Et	62	95	44 (S)
Benzaldehído	Me	88	98	62 (S)
4-Metoxibenzaldehído	Me	89	97	67 (S)
Hexanal	Me	64	94	33 (S)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, R'_2Zn y resina de 1:1.2:0.05.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD) o GC.

Para la mayoría de los aldehídos aromáticos se obtuvieron buenos rendimientos y enantioselectividades. En general, con benzaldehídos *para*-sustituídos se observó que los grupos electrón-dadores (MeO) incrementaban ligeramente los excesos enantioméricos con relación al benzaldehído, mientras que los grupos electrón-aceptores (Cl) provocaron una disminución de la enantioselectividad. También se observó que en los aldehídos alifáticos los excesos enantioméricos fueron más bajos que en los aromáticos.

4.3.4.1.4. Estudio de la reutilización de las resinas.

Al estudiar la reutilización de la resina funcionalizada **17b** en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído, se observó que ésta podía reutilizarse durante 5 ciclos catalíticos sin pérdidas significativas en la enantioselectividad. La reacción se llevó a cabo en las condiciones óptimas y tras 24 horas, la mezcla de reacción se separó de la resina mediante filtración, y ésta se lavó con CH_2Cl_2 seco. La resina **17b** se reutilizó en las condiciones óptimas descritas para la reacción modelo. Las conversiones obtenidas tras cada ciclo fueron elevadas (89-92%), así como las selectividades. Sin embargo, como se muestra en Figura 4.26, la enantioselectividad disminuyó drásticamente tras el cuarto ciclo (e.e. del 64 al 35%).

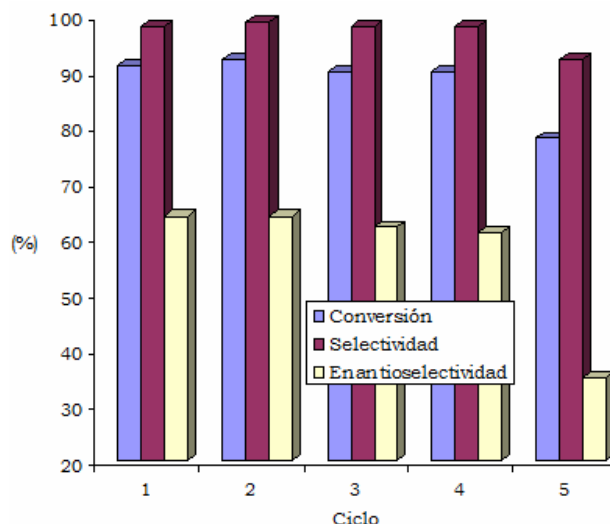


Figura 6.26. Reutilización del complejo de níquel 1:1 soportado **17b**.

4.3.4.2. Complejos de níquel (II) soportados de estequiometría 2:1.

Como se ha visto en los capítulos anteriores, en fase homogénea se ha podido conseguir un stereocontrol dual en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído. Dependiendo de la estructura del catalizador de níquel empleado (complejos de estequiometrías 1:1 o 2:1) en la reacción pueden obtenerse mayoritariamente los dos diferentes enantiómeros del producto de adición. Dada la importancia de este stereocontrol dual, se decidió investigar si esta se producía al inmovilizar los complejos catalíticos, dadas las ventajas que presenta la catálisis heterogénea.

4.3.4.2.1. Síntesis y caracterización de complejos de níquel (II) soportados de estequiometría 2:1.

Con el objetivo de obtener complejos de níquel (II) de estequiometría 2:1, los complejos de níquel (II) soportados anteriormente se trataron con un exceso de α -amino amida en medio básico a reflujo durante 6 horas. Tras la adición del ligando, se formó un complejo de níquel plano-cuadrado con un máximo de absorbancia a 445 nm, característico de los complejos plano-cuadrados de níquel (II). Al igual que se observa en los estudios en fase homogénea, los datos indican la formación de un complejo plano-cuadrado de estequiometría 2:1.

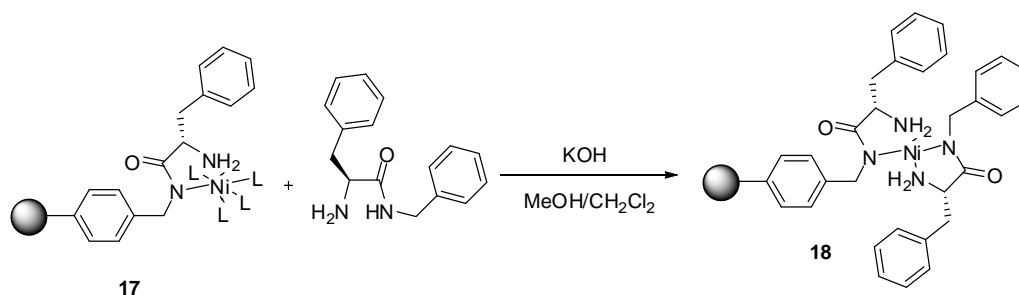


Figura 4.27. Síntesis de complejos de Ni (II) soportados de estequiometría 2:1.

En la Figura 4.28 se muestra el espectro de reflectancia difusa de la resina **18b** con el complejo de níquel de estequiometría 2:1 (espectro b). A modo de comparación se muestra el espectro de absorción de la correspondiente α -amino amida en presencia de Ni (II) en metanol (espectro a). En este caso se observa un complejo plano cuadrado de Ni^{2+} con una banda de UV-Vis centrada en 445 nm, característica de un complejo plano cuadrado.

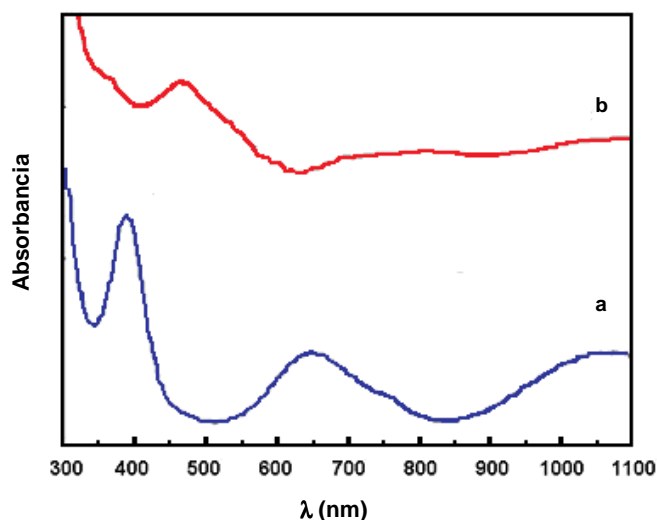


Figura 4.28. Espectro de reflectancia difusa de la resina **18b** (espectro b) y espectro de absorción de la α -amino amida en presencia de Ni (II) en metanol (espectro a).

4.3.4.2.1. Optimización de las condiciones de reacción.

4.3.4.2.2.1. Estudio del efecto del disolvente y la temperatura.

Al igual que en los casos anteriores, se hizo un estudio de las condiciones de reacción. A diferencia de los complejos de estequiometría 1:1, cuando se emplean los complejos de níquel de estequiometría 2:1 la reacción no se completa al cabo de 24 horas, siendo necesarias 36 horas para obtener una conversión superior al 99%. Los resultados para la resina **18b** se muestran en la Tabla 4.14.

Tabla 4.14. Adición de Et_2Zn a benzaldehído en presencia de **18b**.^a

Disolvente	Temperatura (°C)	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	ee (%) ^c
Hexano	0	91	83	88 (<i>R</i>)
Tolueno	0	99	99	91 (<i>R</i>)
CH_2Cl_2	0	79	90	83 (<i>R</i>)
THF	0	88	82	67 (<i>R</i>)
CH_3CN	0	90	97	72 (<i>R</i>)
Tolueno	-20	71	99	92 (<i>R</i>)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et_2Zn y resina de 1:1.2:0.05.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

Así, se llevó a cabo la adición de dietilzinc (1.2 equivalentes) a benzaldehído con un 10% molar del catalizador **18b**, utilizando varios disolventes y como se ha observado en los estudios anteriores, los resultados obtenidos varían significativamente en función del disolvente seleccionado. De acuerdo con los resultados mostrados en la Tabla 4.14, las condiciones óptimas de reacción son tolueno a 0°C.

4.3.4.2.2.2. Estudio de la relación molar del catalizador.

Al determinar la cantidad óptima de resina para llevar a cabo la reacción. Todas las reacciones se llevaron a cabo en tolueno a 0°C, y las conversiones, selectividades y enantioselectividades tras 36 horas se muestran en la Tabla 4.15.

Tabla 4.15. Adición de Et_2Zn a benzaldehído en presencia de diferentes cantidades de **18b**.

% molar 18b	Conversión (%) ^a	Selectividad (%) ^a	e.e. (%) ^b
1	87	95	82 (<i>R</i>)
3	98	99	89 (<i>R</i>)
5	99	99	91 (<i>R</i>)
10	99	99	91 (<i>R</i>)

^a Determinadas por RMN. ^b Determinada por HPLC (Chiralcel OD).

Los resultados obtenidos muestran que es posible reducir la relación molar del catalizador hasta el 3% molar sin pérdidas significativas en la enantioselectividad.

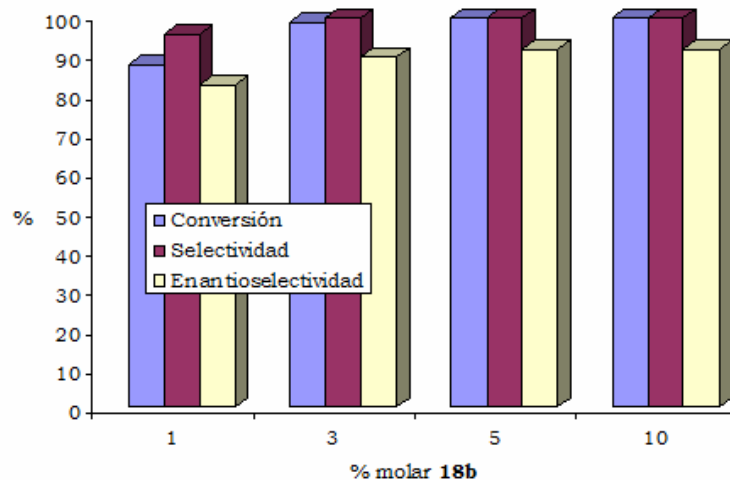


Figura 4.29. Efecto de la cantidad de resina funcionalizada **18b**.

Al comparar las velocidades de reacción para la adición de Et_2Zn a benzaldehído en presencia de un 5% molar del complejo de níquel (II) de estequiometría 2:1 en disolución frente a la misma cantidad soportada sobre una resina Merrifield (resina **18b**) se observa claramente la necesidad de operar con tiempos de reacción largos en comparación con el catalizador homogéneo, para el cual la reacción se completa en unas 16 horas (Figura 4.30).

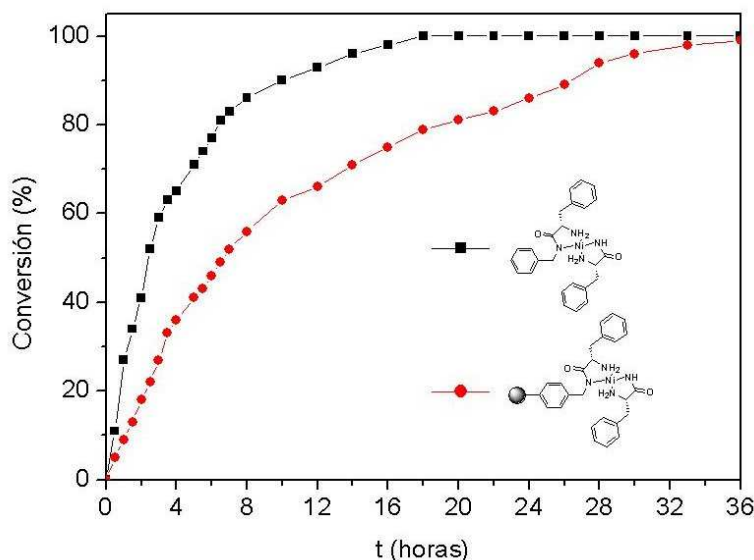


Figura 4.30. Comparación de la velocidad de reacción para los complejos de Ni (II) 2:1 en disolución y soportados.

4.3.4.2.2.3. Influencia de la morfología de la resina en la reacción de adición.

Al igual que en los casos anteriores, se estudiaron las características propias de la resina para evaluar su efecto sobre la actividad catalítica del polímero. Así se estudió

la adición de dietilzinc a benzaldehído en presencia de un 5% molar del complejo de níquel (II) de estequiometría 2:1 soportado sobre resinas con diferentes grados de entrecruzamiento y grados de funcionalización. Los resultados obtenidos tras 36 horas de reacción se muestran en la Tabla 4.16.

Tabla 4.16. Adición de Et_2Zn a benzaldehído catalizada por las resinas funcionalizadas **18a-f**.^a

Resina	Conversión (%)^b	Selectividad (%)^b	e.e. (%)^c
18a	95	99	90 (<i>R</i>)
18b	99	99	91 (<i>R</i>)
18c	96	97	80 (<i>R</i>)
18d	98	95	89 (<i>R</i>)
18e	97	96	89 (<i>R</i>)
18f	96	95	90 (<i>R</i>)
18g	97	96	90 (<i>R</i>)
18h	98	94	89 (<i>R</i>)
18i	98	96	90 (<i>R</i>)
18j	98	95	89 (<i>R</i>)
18k	98	94	87 (<i>R</i>)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et_2Zn y resina de 1:1.2:0.05.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

Como puede verse en la Tabla 4.16, para el comportamiento catalítico de las resinas con diferente funcionalización y grado de entrecruzamiento se observó una conversión ligeramente mayor tras 36 horas para los catalizadores soportados sobre resinas macroporosas, posiblemente porque los centros activos son más accesibles. En todos los casos, el enantiómero mayoritario del 1-fenil-1-propanol obtenido en las reacciones posee una configuración *R*, en acuerdo con el mismo sistema catalítico en fase homogénea. Este resultado revela que el stereocontrol dual obtenido mediante los complejos de níquel (II) derivados de α -amino amidas, también está presente al llevar a cabo la reacción con dichos complejos de α -amino amidas soportados sobre resinas funcionalizadas de tipo Merrifield.

4.3.3.2. Alcance y limitaciones de la reacción.

La resina **18b**, que dio los mejores resultados en la adición de dietilzinc a benzaldehído, fue utilizada en la adición de dietilzinc a diversos aldehídos bajo las condiciones optimizadas (hexano a 0°C durante 36 horas, 5% molar **18b**). Los resultados se muestran en la Tabla 4.17.

Tabla 4.17. Adición enantioselectiva de R'_2Zn a aldehídos catalizada por la resina **18b**.

Aldehído	R'	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
Benzaldehído	Et	99	99	91 (<i>R</i>)
2-Metoxibenzaldehído	Et	91	92	86 (<i>R</i>)
3-Metoxibenzaldehído	Et	99	99	94 (<i>R</i>)
4-Metoxibenzaldehído	Et	99	99	94 (<i>R</i>)
2-Tolualdehído	Et	90	87	79 (<i>R</i>)
3-Tolualdehído	Et	92	95	87 (<i>R</i>)
4-Tolualdehído	Et	92	97	88 (<i>R</i>)
4-Clorobenzaldehído	Et	88	98	82 (<i>R</i>)
1-Naftaldehído	Et	86	95	85 (<i>R</i>)
2-Naftaldehído	Et	83	90	84 (<i>R</i>)
Hexanal	Et	79	99	76 (<i>R</i>)
Benzaldehído	Me	89	95	86 (<i>R</i>)
4-Metoxibenzaldehído	Me	89	98	92 (<i>R</i>)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, R'_2Zn y resina de 1:1.2:0.05.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD) o GC.

En general, se obtuvieron buenos rendimientos y excesos enantioméricos con los aldehídos aromáticos con sustituyentes en *para*- y *meta*-. En el caso de benzaldehídos *para*-sustituídos se encontró de nuevo una pequeña dependencia de la enantioselectividad con el carácter electrónico del sustituyente, así, la presencia de grupos aceptores de electrones (Cl) o dadores de electrones (MeO) provocaban un descenso o un aumento significativo de la enantioselectividad. Por otro lado, la presencia de un sustituyente en posición *orto* causó un descenso importante en la enantioselectividad, lo que indica la importancia del impedimento estérico en las proximidades del centro reactivo. Los aldehídos voluminosos como el 1-naftaldehído y 2-naftaldehído fueron alquilados con buenas enantioselectividades (e.e. 84-85%). La mayor enantioselectividad (e.e. 94%) se obtuvo para el 4-metoxibenzaldehído, que como se ha dicho anteriormente contiene un grupo electrón-dador en la posición *para*. Finalmente, el aldehído alifático dio un exceso enantiomérico moderado con un rendimiento menor al compararlo con los aldehídos aromáticos. En todos los casos, la reacción dio el alcohol secundario con configuración (*R*) resultado del ataque del grupo alquilo a la cara *Re* del carbonilo del aldehído. La adición de dimetilzinc a aldehídos también fue estudiada y los correspondientes alcoholes secundarios se obtuvieron con buenos rendimientos y enantioselectividades, aunque éstas fueron ligeramente inferiores a las obtenidas con dietilzinc.

Es importante destacar la pequeña diferencia en las enantioselectividades obtenidas al llevar a cabo la reacción en fase homogénea (e.e. 94%) y al reproducirla

con los complejos inmovilizados (e.e. 90%), lo cual sugiere que aunque el catalizador se encuentre soportado, éste posee la movilidad necesaria para proporcionar el entrono catalítico donde tiene lugar la reacción de adición. Este es un hecho remarcable, ya que generalmente al inmovilizar un ligando sobre un soporte polimérico, se observa un descenso significativo en la enantioselectividad.

4.3.3.3. Estudio de la reutilización de las resinas.

Al llevar a cabo el estudio de la reutilización del complejo de Ni (II) soportado **18b** en la reacción de adición, se observó que ésta podía reutilizarse durante cuatro ciclos catalíticos sin pérdidas significativas en la enantioselectividad del (*R*)-1-fenil-1-propanol. La reacción se llevó a cabo en las condiciones óptimas y, la mezcla de reacción se separó de la resina mediante filtración, y ésta se lavó con CH₂Cl₂ seco. La resina **18b** se reutilizó en las condiciones óptimas descritas para la reacción modelo.

Tabla 4.18. Reutilización de la resina **18b** en la adición de Et₂Zn a benzaldehído.^a

Ciclo	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
1	99	99	91 (<i>R</i>)
2	99	97	90 (<i>R</i>)
3	99	98	90 (<i>R</i>)
4	98	98	87 (<i>R</i>)
5	67	91	49 (<i>R</i>)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et₂Zn y resina de 1:1.2:0.05.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiracel OD).

Como se muestra en la Tabla 4.18, las conversiones obtenidas tras cada ciclo fueron elevadas (87-90%), así como las selectividades. Sin embargo, tras el cuarto ciclo se produjo una dramática disminución de la conversión y de la enantioselectividad (e.e. del 87 al 49%).

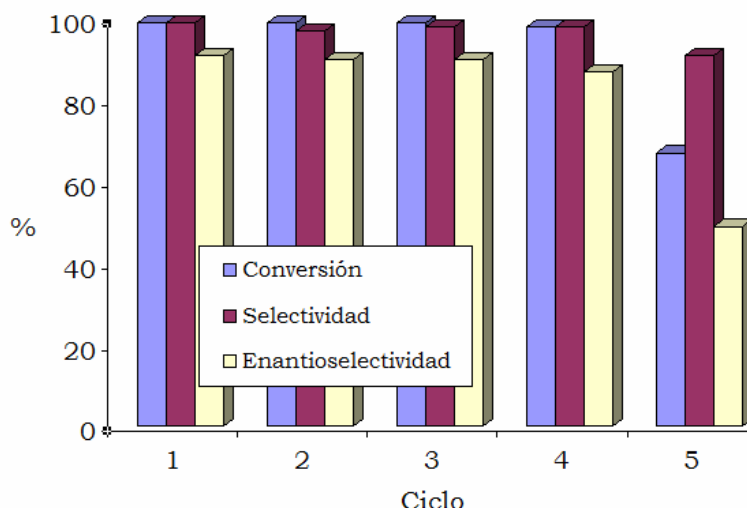


Figura 6.31. Reutilización del complejo de níquel 2:1 soportado **18b**.

4.3.5. Estudio de la influencia del sustituyente del aminoácido.

Uno de los parámetros que hay que considerar a la hora de modular las propiedades de los ligandos derivados de aminoácidos es el tipo de aminoácido empleado. Como se ha observado en diferentes sistemas, la cadena lateral del aminoácido es uno de los factores influyentes a la hora de formar el estado de transición del complejo catalítico entre el catalizador y los reactivos que intervienen en la reacción.¹⁰⁵

Teniendo en cuenta que la actividad catalítica de las α -amino amidas como catalizadores en reacciones enantioselectivas está íntimamente relacionada con su estructura, y depende de la naturaleza de la cadena lateral del aminoácido, se sintetizaron las α -amino amidas soportadas de diferentes aminoácidos siguiendo la metodología desarrollada anteriormente. En el estudio se sintetizaron las resinas funcionalizadas con α -amino amidas derivadas de la fenilalanina (Phe), valina (Val), leucina (Leu), alanina (Ala) y fenilglicina (PhGly). Así se estudió la adición de dietilzinc a benzaldehído en presencia de un 5% molar de la resina correspondiente, tanto para las resinas derivadas de fenilalanina, valina, leucina, alanina y fenilglicina. Las reacciones se llevaron a cabo a 0°C en hexano y tras 36 horas de reacción se obtuvieron rendimientos superiores al 95% en todos los casos y elevadas selectividades (99%). Los resultados de las enantioselectividades obtenidas se muestran en la Figura 4.32.

¹⁰⁵ (a) Sprout, C. M.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7788-7794. (b) Richmond, M. L.; Sprout, C. M.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8835-8840.

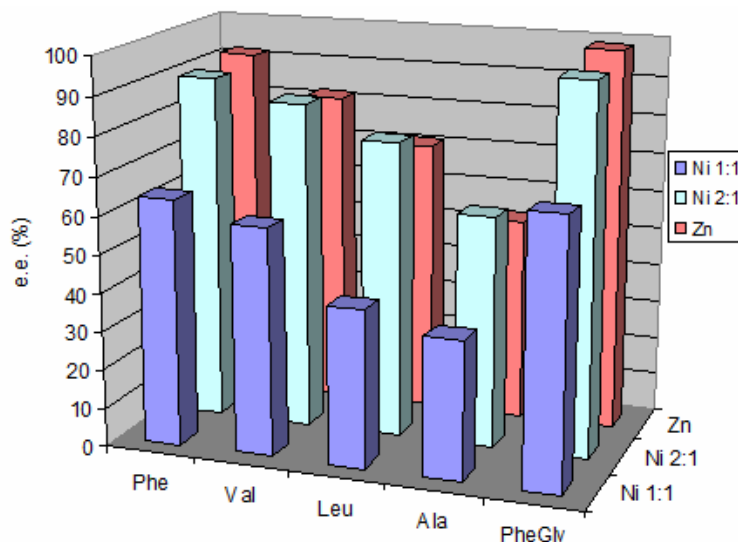


Figura 4.32. Efecto de la cadena lateral del aminoácido sobre la enantioselectividad.

Como puede apreciarse, pequeñas modificaciones en la estructura del catalizador provocan cambios significativos en la actividad catalítica del mismo. De este modo, podemos señalar que los ligandos derivados de aminoácidos con una cadena lateral voluminosa proporcionan una mayor inducción asimétrica que los de menor volumen. En particular, este comportamiento es más acusado en el caso de los ligandos derivados de la fenilalanina, leucina, valina y fenilglicina; sin embargo al emplear el derivado de la alanina, se obtiene una disminución acusada de la enantioselectividad. Para explicar los resultados de la enantioselectividad obtenida con los diferentes catalizadores, podemos recurrir a los factores estéricos. Así, el mayor volumen del grupo del aminoácido impide una aproximación adecuada de los reactivos y por tanto desestabiliza ciertos estados de transición entre el complejo metálico y los reactivos, lo que se traduce en un aumento en la diferencia energética entre el estado de transición más estable y el resto, lo que conlleva un aumento en la enantioselectividad. En el caso de dos aminoácidos con una cadena lateral muy similar, como es el caso de la valina y la leucina, en la primera, el impedimento estérico es más acusado que en la leucina, y esto se traduce en un ligero aumento del exceso enantiomérico.

En conclusión podemos decir que la naturaleza de los sustituyentes de la cadena lateral del aminoácido ejerce un efecto significativo sobre la enantioselectividad del proceso.

La metodología desarrollada nos ha permitido obtener una pequeña librería de compuestos empleando la síntesis paralela lo que ha permitido evaluar de forma rápida y sencilla los factores que gobiernan la enantioselectividad del proceso estudiado. Esta aproximación es aun más atractiva si tenemos en cuenta que se ha realizado empleando α -amino amidas soportadas de fácil preparación. En contra de lo establecido generalmente se ha conseguido alcanzar excesos enantioméricos similares e incluso mayores que sus análogos en disolución. Queda claro, pues, que la preparación de estas librerías es una estrategia muy interesante para el desarrollo y optimización de catalizadores soportados.

4.4. CONCLUSIONES.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en este capítulo, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. Se han sintetizado diversas resinas funcionalizadas con estructura de α -amino amida y se ha demostrado su utilidad como ligandos quirales en reacciones de adición enantioselectiva de reactivos organometálicos de zinc a aldehídos.
2. Las condiciones optimizadas de reacción implicaron la adición de un 5% molar de las resinas **13** y 2 equivalentes de Et_2Zn (1M en hexano). En este sistema catalítico la influencia del disolvente y la temperatura sobre los resultados fue significativa. Los mejores resultados se obtuvieron utilizando hexano como disolvente a 0°C
3. En la reacción de adición enantioselectiva de compuestos de dialquilzinc a aldehídos, las resinas funcionalizadas forman complejos metálicos de zinc (II) que actúan como excelentes catalizadores favoreciendo la formación de los correspondientes alcoholes con configuración absoluta S. Es importante señalar que los correspondientes sistemas homogéneos no son catalizadores eficientes de este proceso. Este es sin duda, uno de los efectos positivos más dramáticos encontrados hasta ahora para la inmovilización de un sistema homogéneo sobre una resina de PS-DVB.
4. Se ha demostrado que el efecto anterior está asociado a la existencia de efectos de agregación en disolución que se ven impedidos o dificultados en fase heterogénea.
5. Se han sintetizado diversas resinas funcionalizadas con complejos metálicos de Ni (II) derivados de α -amino amidas y se ha demostrado su utilidad como catalizadores quirales en reacciones de adición enantioselectiva de reactivos de dialquilzinc a aldehídos.
6. Se ha demostrado la capacidad de controlar la estereoquímica del producto de adición en función de la estructura del catalizador, es decir, variando la estequiometría del mismo, mediante la preparación inicial del complejo 1:1 y su conversión posterior en complejo 2:1 por adición de un exceso de ligando (α -amino amida).
7. Se ha observado que en el caso de las resinas funcionalizadas de tipo Merrifield, los mejores resultados en términos de enantioselectividad se obtienen para resinas con baja funcionalización y grado de entrecruzamiento.
8. Se ha observado un efecto significativo de la cadena lateral del aminoácido sobre la enantioselectividad en la adición de Et_2Zn a benzaldehído. Así, las mejores conversiones y enantioselectividades se obtuvieron para aquellos ligandos derivados de aminoácidos con elevado impedimento estérico en las proximidades del carbono quiral, siendo el derivado de la fenilglicina el que condujo a unos mejores resultados.

4.5. PARTE EXPERIMENTAL.

4.5.1. Características generales.

Los disolventes se secaron y se destilaron antes de su uso según las técnicas habituales. THF, Et₂O y tolueno se destilaron sobre sodio metálico antes de su utilización. El diclorometano se destiló sobre CaH₂ y se guardó sobre tamiz molecular de 4Å. Los reactivos de partida empleados fueron del mejor grado comercialmente disponible y se usaron sin purificación previa. Todas las reacciones se llevaron a cabo bajo atmósfera de argón seco. El benzaldehído fue destilado antes de su uso y el dietilzinc (1.1 M en tolueno) y dimetilzinc (1.0 M en heptano) fueron adquiridos directamente de Aldrich. Los estándares racémicos de los diversos alcoholes secundarios fueron analizados mediante HPLC para confirmar la asignación de los picos de los dos enantiómeros. El exceso enantiomérico fue determinado utilizando un HPLC con una columna Daicel Chiracel OD-H (0.46 cm ϕ \times 25 cm) y un detector UV a 210 nm o mediante cromatografía de gases.

4.5.2. Procedimiento general para los análisis de las resinas sintetizadas.

4.5.2.1. Espectroscopia IR y Raman.

Los espectros de infrarrojo se realizaron en un espectrómetro de transformada de Fourier Perkin-Elmer modelo 2000 FT-IR con una resolución de 4 cm⁻¹. Las muestras se prepararon en las correspondientes pastillas de bromuro de potasio, en una proporción de 0.002 g de muestra por cada 0.150 g de KBr.

4.5.2.2. Análisis elemental.

Los análisis elementales fueron realizados en un analizador elemental Carlo Erba EA1108 (CHNS-O).

4.5.2.3. Análisis de DSC.

Los análisis DSC se realizaron en un sistema de Perkin-Elmer DSC 6 bajo atmósfera de aire a partir de 30 °C hasta 420 °C con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min.

4.5.2.4. Análisis de TG-TDA.

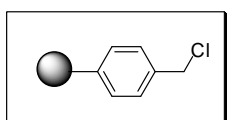
Los análisis TGA se realizaron en un equipo de TG-STDA Mettler Toledo modelo TGA/SDTA851e/LF/1600 bajo atmósfera inerte (Argón). El calentamiento se realizó desde 25 °C hasta 500 °C con una velocidad de 5 °C/min.

4.5.2.5. Espectroscopia de RMN de ¹³C en fase gel.

Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Varian Innova 300 MHz a 30°C. Las muestras de RMN en fase gel se prepararon de la siguiente manera: 0.1 g de

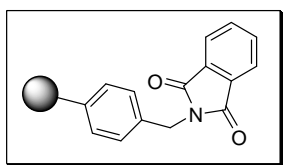
la resina correspondiente fueron introducidos en un tubo de RMN y se añadieron lentamente pequeñas cantidades de CDCl_3 . Cuando el disolvente había sido absorbido por la resina, se fueron añadiendo pequeñas fracciones de disolvente hasta la obtención de un gel homogéneo. Las muestras se dejaron reposar durante 8-12 horas antes de realizar el experimento de RMN. Los espectros en fase gel de ^{13}C se registraron a 75.4 MHz en CDCl_3 .

4.5.3. Procedimientos experimentales.



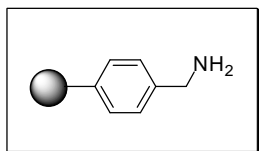
4.5.3.1. Obtención de resinas de ftalimidometilpoliestireno.

Resinas 9a-f. Un molde de vidrio fue llenado con la mezcla de polimerización compuesta por estireno, divinilbenceno (disolución al 80% de DVB en etilvinilbenceno) y una mezcla de isómeros de clorometilbenceno (70% *meta*-, 30% *para*-) en tolueno/1-dodecanol, bajo condiciones radicalarias, empleando AIBN como iniciador. La mezcla se purgó con nitrógeno durante cinco minutos para eliminar el posible oxígeno presente. Después del sellado, el molde se introdujo en posición vertical dentro de un baño de silicona a 80°C durante 24 horas. Transcurrido este tiempo, el polímero se lavó con THF en un Soxhlet para eliminar el porógeno y cualquier producto soluble que se hubiera quedado ocluido en el polímero.



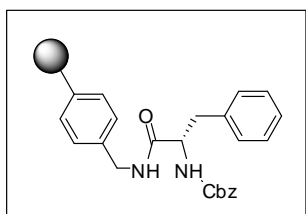
4.5.3.2. Obtención de resinas de ftalimidometilpoliestireno. Resinas 10a-f.

A una suspensión de la resina clorometilada (1 mequiv) en 50 mL de dimetilformamida (DMF) seca, se le añadió la ftalimida potásica (2.5 equivalentes) y se mantuvo en agitación a 50°C durante 18 horas. A continuación, se filtró la resina y se lavó con DMF (3 × 10 mL), metanol, (3 × 10 mL) agua (3 × 10 mL), y metanol (3 × 10 mL). Tras secar la resina a 70°C en una estufa de vacío, la determinación de cloro reveló cantidades inferiores a 0.05 mequiv Cl⁻/g. El análisis mediante espectroscopia de IR mostró la presencia de las bandas de ftalimida a 1717 cm^{-1} . Análisis elemental (C, H, N) para **10a**, 1.20% N (1.22% N); **10b**, 1.40% N (1.41% N); **10c**, 1.88% N (1.95% N); **10d**, 2.26% N (2.29% N); **10e**, 2.58% N (2.74% N); **10f**, 2.79% N (2.98% N); **10g**, 1.24% N (1.27% N); **10h**, 2.08% N (2.15% N); **10i**, 2.50% N (2.61% N); **10j**, 2.78% N (2.95% N); **10k**, 3.34% N (3.42% N).



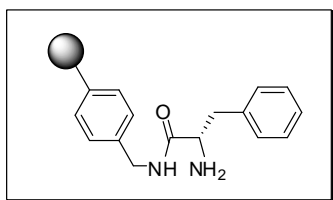
4.5.3.3. Obtención de resinas de aminometilpoliestireno.

Resinas 11a-f. La resina funcionalizada de ftalimidometilpoliestireno (1 mequiv) se trató durante 10 horas con una disolución de hidracina 80% (2.5 equivalentes) en etanol a reflujo. La resina se filtró y se lavó 3 veces cada vez con etanol (3×10 mL), una disolución acuosa de KOH 5% (3×10 mL), agua (3×10 mL), y MeOH (3×10 mL). La resina se secó a presión reducida durante 18 horas. **IR:** desaparición de las bandas a 1671 y 1716 cm^{-1} . Análisis elemental (C, H, N) para **11a**, 1.31% N (1.38% N); **11b**, 1.50 % N (1.61% N); **11c**, 2.26% N (2.38% N); **11d**, 2.79% N (2.90% N); **11e**, 3.50% N (3.67% N); **11f**, 4.01% N (4.13% N); **11g**, 1.38% N (1.43% N); **11h**, 2.55% N (2.69% N); **11i**, 3.32% N (3.44% N); **11j**, 3.91% N (4.06% N); **11k**, 4.89% N (5.02% N).



4.5.3.4. Obtención de resinas de Cbz-amino amidometilpoliestireno. Resinas 12a-f.

La resina de aminometilpoliestireno (1 mequiv) se suspendió en 50 mL de THF seco y se adicionó lentamente el éster activado de la N-Cbz-L-fenilalanina (2.3 equivalentes). La mezcla de reacción se calentó a 60°C durante 12 horas y transcurrido ese tiempo, la resina se filtró y se lavó 3 veces con THF (3×10 mL), metanol (3×10 mL), agua (3×10 mL), y metanol (3×10 mL). Finalmente, la resina se secó a presión reducida durante 18 horas. El espectro de IR de la resina en KBr mostró las bandas correspondientes a los carbonilos de la α -amino amida protegida con Cbz a 1671 y 1717 cm^{-1} . ^{13}C RMN (75 MHz, fase gel, CDCl_3) δ : 42.6, 50.3, 61.2, 68.8 ppm. Análisis elemental (C, H, N) para **12a**, 2.11% N (2.16% N); **12b**, 2.31% N (2.44% N); **12c**, 3.12% N (3.22% N); **12d**, 3.44% N (3.67% N); **12e**, 4.11% N (4.22% N); **12f**, 4.40% N (4.51% N); **12g**, 2.11% N (2.23% N); **12h**, 3.32% N (3.50% N); **12i**, 3.98% N (4.07% N); **12j**, 4.31% N (4.47% N); **12k**, 4.93% N (5.00% N).



4.5.3.5. Obtención de resinas de α -amino amidometilpoliestireno. Resinas 13a-f.

La resina de Cbz-amino amidometilpoliestireno (1 mequiv) se suspendió en 20 mL de CH_2Cl_2 y a continuación se adicionó una disolución de HBr 33 % en ácido acético. La mezcla de dejó a temperatura ambiente y bajo atmósfera de argon durante 18 horas. La resina se filtró y se lavó tres veces con éter (3×10 mL), metanol (3×10 mL), agua (3×10 mL), una disolución acuosa de KOH 10% (3×10 mL), metanol (3×10 mL) y CH_2Cl_2 (3×10 mL). Tras secar la resina a 70°C en una estufa de vacío, el espectro de IR de la resina

en KBr mostró la desaparición de la banda correspondiente al grupo carbonilo del grupo protector de la α -amino amida a 1717 cm^{-1} . ^{13}C RMN (75 MHz, fase gel, CDCl_3 , δ): 42.1, 51.3, 61.6 ppm. Análisis elemental (C, H, N) para **13a**, 2.23% N (2.41% N); **13b**, 2.64% N (2.76% N); **13c**, 3.59% N (3.80% N); **13d**, 4.38% N (4.45% N); **13e**, 5.14% N (5.30% N); **13f**, 5.58% N (5.76% N); **13g**, 2.38% N (2.49% N); **13h**, 4.05% N (4.20% N); **13i**, 4.88% N (5.06% N); **13j**, 5.48% N (5.69% N); **13k**, 6.36% N (6.57% N).

4.5.3.6. Procedimiento general para la obtención de complejos de Ni (II) 1:1 de α -amino amidometilpolistireno. Resinas 17a-f.

La resina de amino amidometilpoliestireno (1 mequiv) se suspendió en 20 mL de metanol seco y a continuación se adicionó una disolución de $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ en metanol (2.4 equivalentes). La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se añadió una disolución de KOH en metanol y la mezcla se calentó a reflujo durante 24 horas. La resina se filtró y se lavó tres veces con éter ($3 \times 10\text{ mL}$), metanol ($3 \times 10\text{ mL}$), y CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ mL}$). Tras secar la resina a 70°C en una estufa de vacío, el espectro de IR de la resina en KBr mostró el desplazamiento de la banda del grupo carbonilo de la amida 1580 cm^{-1} .

4.5.3.7. Procedimiento general para la obtención de complejos de Ni (II) 2:1 de α -amino amidometilpolistireno. Resinas 18a-f.

La resina **17a-f** se suspendió en una mezcla $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (1:1) y se fue adicionando lentamente una disolución de la α -amino amida (2.3 equivalentes) en metanol. La mezcla se agitó a temperatura ambiente y se añadió una disolución de KOH en metanol y la mezcla se calentó a reflujo durante 6 horas. La resina se filtró y se lavó tres veces con éter ($3 \times 10\text{ mL}$), metanol ($3 \times 10\text{ mL}$), agua ($3 \times 10\text{ mL}$), metanol ($3 \times 10\text{ mL}$) y CH_2Cl_2 ($3 \times 10\text{ mL}$).

4.5.4. Adición enantioselectiva de reactivos de dialquilzinc a aldehídos.

4.5.4.1. Procedimiento general para la adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos.

En un matraz de fondo redondo de 50 mL de dos bocas se deposita la correspondiente resina funcionalizada con el ligando quiral (1 mmol) en 10 mL tolueno seco y bajo una atmósfera inerte de argón, enfriando la disolución a la temperatura de 0°C. Una disolución de dietilzinc (disolución 1.1 M en tolueno, 23 mmol) se adicionó gota a gota. La reacción se mantiene en agitación a esta temperatura durante 30 minutos, transcurrido este tiempo se deja enfriar a temperatura ambiente, entonces se añade el aldehído (10 mmol) recién destilado, disuelto en 10 ml de tolueno seco. La adición se lleva a cabo gota a gota durante unos 30 minutos. La mezcla se mantiene en agitación durante 24 horas más y se para por adición de 30 ml de una disolución 1M de HCl. La fase orgánica se lavó con 15 mL de salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Después de filtrar y concentrar, el producto se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel. (9:1 hexano/AcOEt). La conversión y la selectividad de la reacción se siguió mediante espectroscopia de RMN de ¹H, y el exceso enantiomérico fue determinado por HPLC o GC en fase estacionaria quiral.

4.5.4.2. Caracterización de los productos de reacción.

Los caracterización de lo productos de adición y la determinación del exceso enantiomérico ya ha sido descrita en capítulos anteriores.

Capítulo 5

Bis(amino amidas) en catálisis asimétrica

5.1. INTRODUCCIÓN.

Como ya hemos mencionado en varias ocasiones, la búsqueda de nuevos ligandos en catálisis asimétrica mediada por complejos de metales de transición es un campo de vital importancia en química orgánica, en este contexto, el uso de ligandos con átomos de nitrógeno está recibiendo una atención creciente durante los últimos años.¹ Entre ellos, se ha dado una atención especial a la síntesis de ligandos con simetría C_2 ya que este tipo de moléculas se consideran ventajosas en catálisis asimétrica al reducir el número de estados de transición posibles en las reacciones enantioselectivas.²

El diseño, preparación y estudio de distintos tetraazaligandos y sus complejos con metales de transición han sido ampliamente estudiados desde la publicación del trabajo inicial de Jäger.³ La presencia de los tetraazaligandos en sistemas biológicos, tales como las metaloporfirinas, ilustra claramente su potencial para el desarrollo de catalizadores eficientes y altamente selectivos.⁴

La importancia de las metaloporfirinas en la Naturaleza se ha correspondido con una extensa investigación de dichos sistemas biológicos y de muchos análogos estructurales, debido a la gran variedad de reactividades químicas que exhiben, en función de su capacidad para complejarse con metales de transición. De este modo se han llegado a diseñar excelentes catalizadores enantioselectivos basados en el anillo

¹ (a) Lucet, D.; Le Gall, T.; Mioskowski, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2580-2627. (b) Fache, F.; Schulz, E.; Tommasino, M. L. Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159-2231. (c) Hechavarría-Fonseca, M.; König, B. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 1173-1185. (d) Hechavarría-Fonseca, M.; Eibler, E.; Zabel, M.; König, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1989-1994. (e) Kirizian, J.-C. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 140-205.

² (a) Whitesell, J. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581-1590. (b) Halm, C.; Kurth, M. J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 510-512. (c) Pavlov, V. A. *Tetrahedron* **2008**, *64*, 1147-1179.

³ Jäger, E.-G. *Z. Chem.* **1968**, *8*, 392-393.

⁴ Bommarius, A. S.; Riebel-Bommarius, B. R. *Biocatalysis: Fundamentals and Applications*; John Wiley and Sons, New York, **2004**.

de porfirina.⁵ El principal inconveniente que presentan estos catalizadores es su síntesis compleja, lo cual los inhabilita, muchas veces, para su empleo en catálisis homogénea.⁶ Una aproximación más sencilla la constituye la utilización de un esqueleto peptídico o de macrociclos derivados de aminoácidos que puedan formar complejos con un metal de forma similar a la de una porfirina.

Debido a su facilidad de síntesis, las bis(amino amidas) derivadas de aminoácidos naturales y con la estructura general **1** representan una familia atractiva de ligandos tetradentados con simetría C_2 (Figura 5.1). La capacidad de estos y otros sistemas para formar complejos metálicos a través de los grupos amino y amido ha sido demostrada en los últimos años. Así, los complejos de Cu (II) derivados de las α -amino amidas **2** han permitido desarrollar sensores químicos fluorescentes capaces de detectar ácido cítrico a concentraciones muy bajas.⁷

Así mismo, los correspondientes complejos de Ni (II) han mostrado una eficiente actividad catalítica en las adiciones enantioselectivas de compuestos de dialquilzinc a aldehídos⁸ y enonas.⁹ Por otro lado, Polt y colaboradores estudiaron la aplicación de derivados de bis(imino amidas) **3** que contenían un espaciador aromático derivado del 1,2-diaminobenceno para la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído.¹⁰

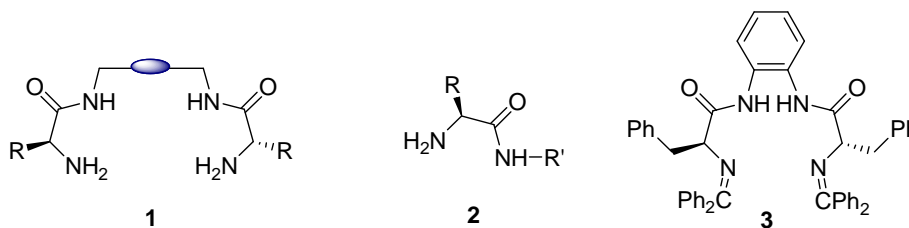


Figura 5.1. Estructuras de bis(amino amida) **1**, α -amino amida **2** y el ligando de Polt **3**.

⁵ Elemans, J. A. A. W.; Comelissen, J. J. L. M.; Feiters, M. C. *Supramolecular Catalysis* (Ed: van Leeuwen, P. W. N. M.), Wiley-VCH, Weinheim, **2008**, pp. 143-164.

⁶ (a) Groves, J. T.; Myers, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 5791-5796. (b) Konishi, K.; Oda, K.; Nishida, K.; Aida, T.; Inoue, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 1313-1317. (c) Collman, J. P.; Lee, V. J.; Kellen-Yuen, C. J.; Zhang, X.; Ibers, J. A.; Brauman, J. I. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 692-703. (e) Furusho, Y.; Kimura, T.; Mizumo, Y.; Aida, T. *J. Am. Chem. Soc.*, **1997**, *119*, 5267-5268.

⁷ Burguete, M. I.; Galindo, F.; Luis, S. V.; Vigara, L. *Dalton Trans.* **2007**, 4027-4033.

⁸ (a) Burguete, M. I.; Collado, M.; Escorihuela, J.; Galindo, F.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V.; Vicent, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6891-6894. (b) Burguete, M. I.; Collado, M.; Escorihuela, J.; Luis, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 9002-9002.

⁹ Escorihuela, J.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. *Tetrahedron Lett.* **2008**, *49*, 6885-6888.

¹⁰ (a) Dangel, B.; Clarke, M.; Haley, J.; Sames, D.; Polt, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10865-10866. (b) Dangel, B. D.; Polt, R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3003-3006.

Los compuestos de tipo bis(amino amida) **1** con espaciadores alifáticos derivados de un α, ω -diaminoalcano proporcionan ligandos con una elevada flexibilidad estructural y conformacional, que los convierte en ligandos de gran interés en el campo de la catálisis asimétrica. En este apartado se han sintetizado una serie bis(amino amidas) derivadas de aminoácidos naturales. Este tipo de compuestos han sido preparados anteriormente por nuestro grupo de investigación como precursores de macrociclos pseudopeptídicos con propiedades organogelantes¹¹ o como sensores fluorescentes “*in vivo*” de pH.¹² Por otra parte, algunos complejos de Cu^{II} en fase homogénea y soportados con estructuras similares a **1** han sido estudiados como catalizadores enantioselectivos en reacciones de ciclopropanación, aunque en este caso los resultados, en términos de enantioselectividad no fueron satisfactorios.¹³

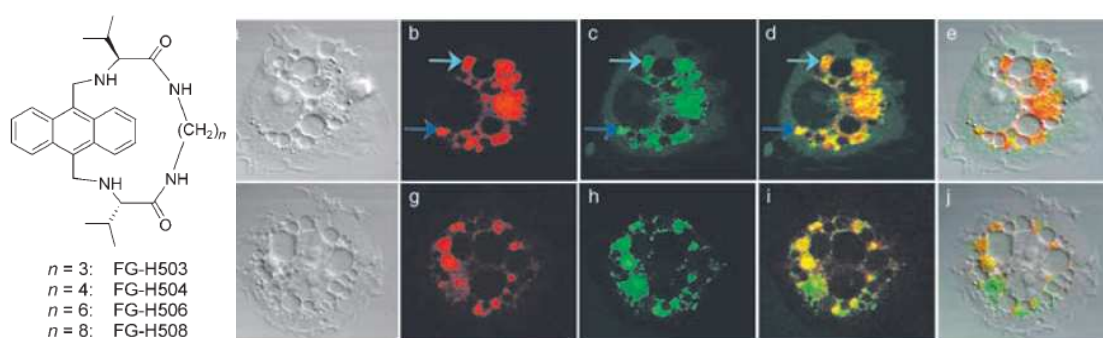


Figura 5.2. Distribución y co-localización del antracenofero FG-H503 con marcadores lisosomales DND-189 (arriba, a-e) y DND-26 (abajo, f-j) en células de ratón Raw 264.7. Contraste de interferencia diferencial (DIC; a, f) e imágenes de fluorescencia de FG-H503 (b, g) y DND-189 (c) o DND-26 (h) recogidas con microscopia de barrido confocal láser en modos DIC, DAPI, y FITC. Superposición del canal en rojo y en verde (d, i) y superposición del canal en rojo y en verde en DIC. DND-189 (a-e) y DND-26 (f-j) son experimentos en diferentes cultivos.

Algunas bis(amino amidas) conformacionalmente restringidas se han empleado como precursores de sistemas preorganizados. Esto se consiguió inicialmente

¹¹ (a) Becerril, J.; Escuder, B.; Miravet, J. F.; Gavara, R.; Luis, S. V. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 481-485. (b) Becerril, J.; Burguete, M. I.; Escuder, B.; Luis, S. V.; Miravet, J. F.; Querol, M. *Chem. Commun.* **2002**, 738-739. (c) Becerril, J.; Burguete, M. I.; Escuder, B.; Galindo, F.; Gavara, R.; Miravet, J. F.; Luis, S. V.; Peris, G. *Chem. Eur. J.* **2004**, 3879-3890.

¹² Galindo, F.; Burguete, M. I.; Vigarra, L.; Luis, S. V.; Kabir, N.; Gavrilovic, J.; Russell, D. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 6504-6508.

¹³ (a) Adrián, F.; Burguete, M. I.; Fraile, J. M.; García, J. I.; García-España, E.; Luis, S. V.; Mayoral, J. A.; Royo, A. J.; Sánchez, M. C. *Eur. J. Inorg. Chem.* **1999**, 2347-2354. (b) Adrián, F.; Altava, B.; Burguete, M. I.; Luis, S. V.; Salvador, R. V.; García-España, E. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 3581-3588.

introduciendo como espaciador alifático la (*R,R*)-ciclohexano-1,2-diamina.¹⁴ De este modo, se prepararon macrociclos de 32 miembros en un proceso de dos etapas en un solo paso (formación de la tetraimina macrocíclica y posterior reducción *in situ*) con rendimientos muy satisfactorios. Un exhaustivo estudio estructural del intermedio tetraimínico mediante RMN de alta resolución, dicroísmo circular y modelización molecular permitió proponer una geometría para dicha estructura cíclica y determinar que el proceso está termodinámicamente dirigido. Además, tras llevar a cabo la reacción con diferentes combinaciones de los centros quirales de la bis(amino amida) precursora, se ha podido concluir que el proceso está regido por un efecto *match* de las configuraciones de dichos carbonos.¹⁵ Finalmente el empleo de plantillas aniónicas permitió la realización eficiente de macrociclaciones [2+2] en sistemas sin una preorganización previa.

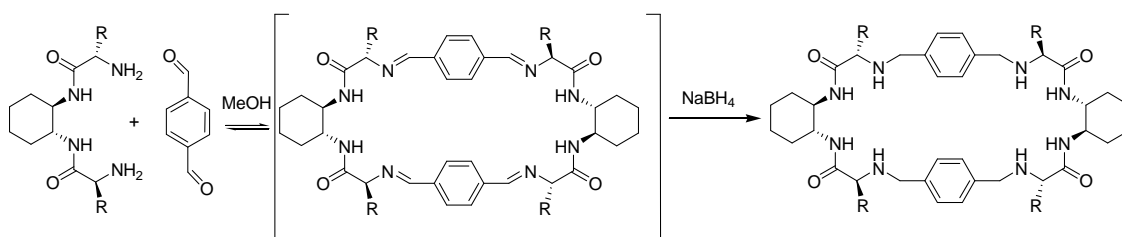


Figura 5.3. Reacción entre un pseudopéptido derivado de ciclohexanodiamina y tereftaldehído.

En este capítulo hemos estudiado los correspondientes complejos de Zn (II) y de Ni (II) de pseudopéptidos con la estructura general **1**. Dichos complejos han mostrado una eficiente actividad catalítica en las adiciones enantioselectivas de reactivos de dialquilzinc a aldehídos.

¹⁴ (a) Bru, M.; Alfonso, I.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 7781-7785.

(b) Bru, M.; Alfonso, I.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6155-6159.

¹⁵ Alfonso, I.; Bolte, M.; Bru, M.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 8879-8891.

5.2. OBJETIVOS.

Como se ha descrito anteriormente, la búsqueda de nuevos ligandos quirales para reacciones de catálisis asimétrica es uno de los aspectos más importantes de la catálisis homogénea. En este caso, la utilización de compuestos enantioméricamente puros fácilmente preparados a partir de “*chiral pool*”, constituye una estrategia con numerosas ventajas en la preparación de ligandos quirales para catálisis asimétrica.

Nuestro grupo de investigación posee experiencia en la síntesis de ligandos quirales sintetizados a partir de aminoácidos comerciales y que poseen puntos de interacción adecuados para interaccionar con metales de transición, dando lugar a catalizadores activos y enantioselectivos con aplicación en diferentes reacciones dentro del campo de la catálisis asimétrica. Basándonos en el interés de este tipo compuestos, y continuando con el tema de investigación de esta Tesis Doctoral, se plantean los siguientes objetivos:

- Sintetizar y caracterizar nuevos ligandos derivados de aminoácidos con estructura de bis (amino amida) mediante espectroscopia de FT-IR, espectrometría ESI-MS, resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C , análisis elemental y espectroscopia de absorción UV-Vis.
- Sintetizar y caracterizar catalizadores quirales derivados de bis (amino amidas) con diferentes metales de transición.
- Estudiar el comportamiento catalítico de los compuestos sintetizados en reacciones de adición de dialquilzinc a aldehídos.
- Estudio de los factores que gobiernan la actividad y selectividad para optimizar las condiciones de reacción de adición de dialquilzinc a aldehídos (temperatura, disolvente, porcentaje de catalizador, etc.), con el objeto de optimizar la obtención del producto de adición.
- Realizar un estudio de los parámetros estructurales de las bis (amino amidas) con el objetivo de modular sus propiedades catalíticas.

5.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

5.3.1. Síntesis y caracterización de ligandos de tipo bis(amino amida).

De acuerdo con la experiencia de nuestro grupo de investigación en la preparación de este tipo de estructuras,¹⁶ se decidió hacer un estudio sistemático de dichas bis(amino amidas) en reacciones enantioselectivas. La metodología general de síntesis se recoge en la Figura 5.4.

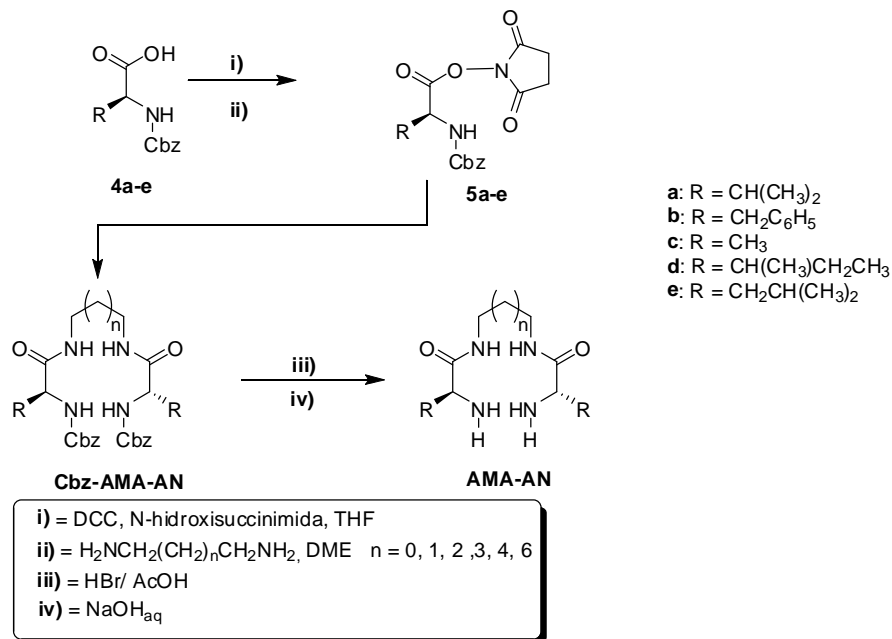


Figura 5.4. Síntesis de bis(amino amidas) derivadas de aminoácidos.

La nomenclatura utilizada en este capítulo para nombrar a los correspondientes compuestos de derivados de bis(amino amidas) es la siguiente: **X-AMA-AN**, donde:

- **X** es el metal en los complejos metálicos (Ni o Zn) o el grupo protector (Cbz) en las bis(amino amidas) protegidas.
- **AMA** corresponde al aminoácido empleado en la síntesis, Val (valina), Phe (fenilalanina), Ala (alanina), Ileu (isoleucina) y Leu (leucina).
- **AN** indica en número de átomos de carbono del espaciador metilénico, siendo $N = n + 2$.

Para su síntesis se partió del aminoácido N-prottegido con Cbz, (**4**), en un primer paso se obtiene el éster activado (**5**) por reacción con la N-hidroxisuccinimida en presencia de DCC. En esta etapa de la síntesis se produce una gran cantidad de dicitclohexilurea como subproducto que precipita en el medio de reacción y que puede

¹⁶ (a) Becerril, J.; Bolte, M.; Burguete, M. I.; Galindo, F.; García-España, E., Luis, S. V.; Miravet, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 6677-6686. (b) Alfonso, I.; Bolte, M.; Bru, M.; Burguete, M. I.; Luis, S. V. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 6137-6144.

separarse fácilmente por filtración. El ester activado crudo se purifica por recristalización en isopropanol. El rendimiento de este primer paso sintético es elevado y suele estar entre el 80–90% y puede considerarse como una etapa común en la síntesis de otros ligandos descritos en nuestro grupo de investigación.

La formación de la bis(amino amida) protegida (**Cbz-AMA-AN**), se lleva a cabo por reacción del éster activado (**5**), con las diferentes diaminas, en DME seco a temperatura ambiente durante 18 horas y calentando entre 40 y 50°C durante otras 6 horas. Las bis(amino amidas) forman un precipitado blanco voluminoso en el medio de reacción. Finalmente se filtró y se lavó el precipitado con agua fría y metanol. Los rendimientos de este paso de la síntesis se sitúan entre el 80-95%.

El espectro de RMN de ^1H en CDCl_3 de los ligandos **Cbz-Val-AN** mostró en general, la aparición de las señales correspondientes al espaciador utilizado en cada caso y el protón situado sobre el carbono estereogénico a 3.7 ppm (dd, $J_1 \approx J_2 \sim 8$ Hz). En el espectro de RMN de ^{13}C se observó una señal de carbonilo de amida a 174 ppm, una señal asignable a carbonilo del carbamato a 156 ppm, y la señal del CH_2 del Cbz a 67 ppm. En el espectro de IR se comprobó la existencia de bandas de N-H (3294 cm^{-1}) y las señales de carbonilo C=O de amida (1645 cm^{-1}), una señal de carbonilo C=O de carbamato (1690 cm^{-1}) y una banda amida (1528 cm^{-1}).

Finalmente se obtienen las distintas bis(amino amidas) (**AMA-AN**) por desprotección de las correspondientes bis(amino amidas) protegidas (**Cbz-AMA-AN**) con una disolución de HBr/AcOH al 33%. El bromohidrato formado cristaliza en éter seco. Para obtener la bis (amino amida) libre correspondiente se hace un tratamiento básico de una disolución acuosa de dicho bromohidrato, y se extrae posteriormente el producto deseado con cloroformo o diclorometano. Tras el secado de esta fase orgánica, la bis(amino amida) se obtuvo finalmente por evaporación del disolvente con altos rendimientos.

Esta etapa de desprotección puede monitorizarse mediante espectroscopia de FT-IR observándose la desaparición de la banda intensa del C=O del carbamato hacia 1680 cm^{-1} y la aparición de una banda ancha y compleja correspondiente a la amina a 3210 cm^{-1} . Complementariamente, la técnica de RMN proporciona una información cualitativa sobre la desprotección, observando la desaparición de la señal correspondiente al grupo protector Cbz aproximadamente hacia 67 ppm en el RMN de ^{13}C y hacia 5.1 ppm en el caso del RMN de ^1H .

Considerando las tres etapas sintéticas los rendimientos globales de la síntesis de las bis (amino amidas) libres de la Figura 5.2 se recogen en la Tabla 5.1. Para todas

ellas se obtienen buenos rendimientos globales y los compuestos se obtienen con un elevado grado de pureza, no siendo necesaria su purificación mediante cromatografía en columna.¹⁷

Tabla 5.1. Rendimientos químicos globales en la síntesis de las bis (amino amidas) libres.

Compuesto	n	Rendimiento (%)
ValA2	0	74
ValA3	1	70
ValA4	2	73
ValA5	3	68
ValA6	4	72
ValA8	6	71
PheA2	0	70
PheA3	1	74
PheA4	2	72
PheA5	3	69
PheA6	4	69
PheA8	6	77

La caracterización de las distintas bis(amino amidas) se llevó a cabo por los métodos de análisis usuales (punto de fusión, polarimetría, espectrometría de masas, espectroscopia de infrarrojo, resonancia magnética nuclear de ^1H y ^{13}C y análisis elemental).¹⁸

En primer lugar, realizó un estudio de RMN de ^1H . Los desplazamientos químicos observados en CDCl_3 y CD_3CN para las señales de los protones de la amida en los compuestos **ValAN** se corresponden con los esperados para sistemas con enlaces de hidrógeno fuertes (Tabla 5.2). Estos valores de desplazamiento químico son poco sensibles a los cambios de concentración (ver Figura 7.1) lo que indica que el enlace de hidrógeno tiene lugar intramolecularmente, como también lo indican los cambios observados con la temperatura.¹⁹ Es destacable que, tanto en cloroformo como en acetonitrilo, los protones correspondientes a la amida aparecen a valores mas bajos de

¹⁷ La pureza de los compuestos se observó por RMN de ^1H .

¹⁸ Todas las señales de ^1H de las especies mayoritarias se asignaron de manera inequívoca con la ayuda de experimentos de correlación homonuclear COSY.

¹⁹ (a) Gellman, S. H.; Dado, G. P.; Liang, G. B.; Adams, B. R. *J. Am. Chem. Soc.*, **1991**, *113*, 1164-1173. (b) Gaemman, K.; Bernhard, J.; Seebach, D.; Perozzo, R.; Scapozza, L.; Folkers, G. *Helv. Chim. Acta* **1999**, *82*, 1-11.

ppm a medida que el número de carbonos del espaciador alifático aumenta de etilénico a pentílico (ver los valores para $n = 0, 1, 2$ y 3) y permanece casi invariable para los espaciadores más largos ($n = 4$ y 6).

Tabla 5.2. Desplazamientos químicos de RMN de ^1H para los protones de amida de los compuestos **7a** en CD_3CN y CDCl_3 .

Compuesto	n	$\delta \text{CD}_3\text{CN}$ (ppm)	δCDCl_3 (ppm)
ValA2	0	7.70	7.69
ValA3	1	7.67	7.58
ValA4	2	7.27	7.34
ValA5	3	7.31	7.32
ValA6	4	7.30	7.28
ValA8	6	7.29	7.28

Estos valores indican que las conformaciones con enlaces de hidrógeno intramolecular predominan en disolución.¹⁰ Para comprender este comportamiento, se llevó a cabo un estudio con los compuestos modelo representados en la Figura 5.6. Para el compuesto con enlaces de hidrógeno entre el grupo $\text{C}=\text{O}$ y el NH , mediante los experimentos de RMN de ^1H se descartó una asociación intermolecular y el desplazamiento químico para los protones de amida (6.2 ppm en CDCl_3) mostró que el enlace de hidrógeno no era tan fuerte como el observado en las bis (amino amidas). Por otra parte, para el compuesto con enlaces de hidrógeno entre el NH de amida y el NH de amina, el desplazamiento químico del protón de amida aparece a 7.2 ppm en CDCl_3 y mediante los experimentos de dilución se demostró la naturaleza intramolecular de dicha interacción. Por tanto, la existencia de dos tipos de enlaces de hidrógeno explicarían los valores observados en las bis (amino amidas) de la serie **ValAN** en CDCl_3 . El primer tipo implicaría a los dos grupos amida y originaría una conformación plegada en la molécula, cuya importancia disminuiría a medida que aumenta la cadena alifática del espaciador. El segundo tipo implicaría el par de electrones solitario de la amina y la amida NH . Este tipo debería estar presente en todas las bis (amino amidas) independientemente de la longitud del espaciador y explicaría los valores de desplazamiento químico observados para la amida en las moléculas con espaciadores largos.

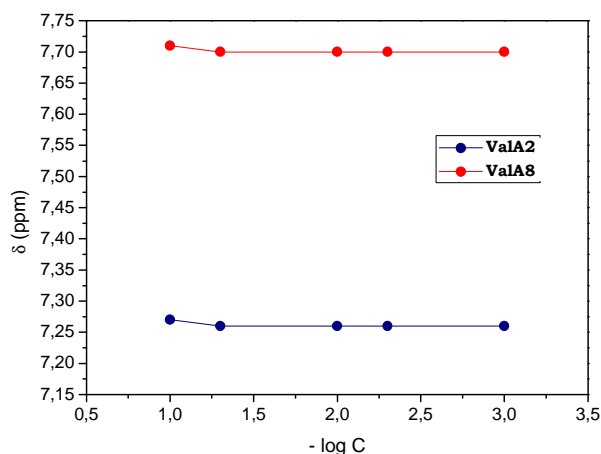


Figura 5.5. Desplazamiento químico (ppm) de RMN de ^1H de los hidrógenos de la amida para los compuestos **Vala2** y **Vala8** en CDCl_3 vs logaritmo de la concentración (M).

Teniendo esto en cuenta, los valores mostrados en la Tabla 5.2 se pueden racionalizar asumiendo que en las bis (amino amidas) con espaciadores cortos tiene lugar ambos tipos de enlaces de hidrógeno, mientras que para las bis (amino amidas) con espaciadores más largos sólo estaría presente el segundo tipo. Este tipo de preorganización a través del enlace de hidrógeno favorece la macrociclación de los compuestos con espaciadores de cadena corta.^{16a}

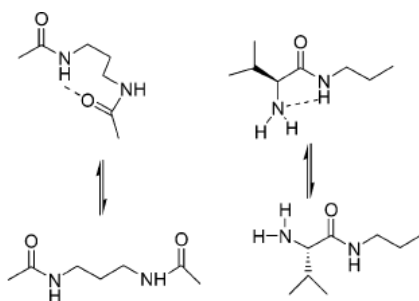


Figura 5.6. Sistemas modelo estudiados.

Con el fin de profundizar estos estudios, se llevó a cabo un estudio de modelización molecular utilizando el programa Spartan'04,²⁰ empleando un campo de fuerza MMFF.²¹ Para ello se optimizaron las estructuras mostradas en la Figura 5.7 para las bis(amino amidas) derivadas de un sistema modelo derivado de la alanina con los diferentes espaciadores alifáticos. En dicha figura se muestra el caso para el espaciador más pequeño ($n=0$). El motivo por el cual se llevó a cabo el estudio con la

²⁰ Spartan'04 Windows, Wavefunction, Inc., Irvine, CA, USA, **2004**.

²¹ Halgren, T. A. *J. Comput. Chem.* **1996**, *17*, 490-519.

alanina fue para evitar las conformaciones que presenta la valina y así reducir el coste computacional. De las tres estructuras optimizadas, la primera presenta dos enlaces de hidrógeno entre el par de electrones del oxígeno del C=O y la amida (estructura A), la segunda presenta un enlace de hidrógeno entre el par de electrones del oxígeno del C=O y la amida (estructura B), y finalmente una tercera estructura sin enlaces de hidrógeno (estructura C).

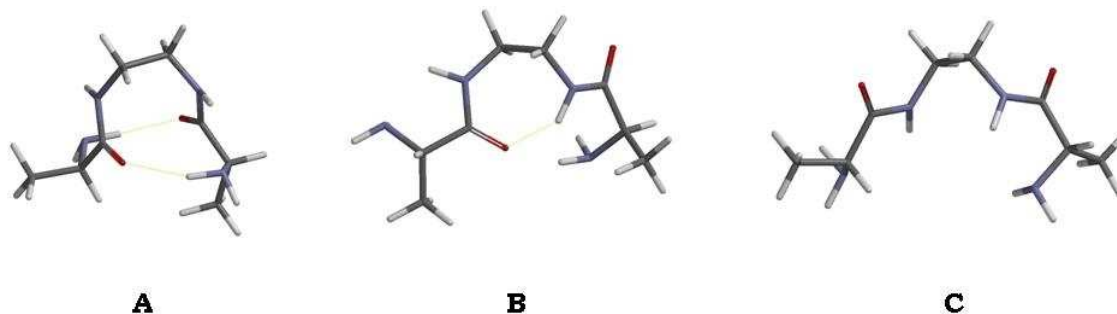


Figura 5.7. Geometrías optimizadas para sistema modelo derivado de la alanina con el espaciador $n = 2$.

En la siguiente tabla se muestran las energías relativas de las estructuras minimizadas correspondientes a las disposiciones A, B y C representadas en la Figura 5.7.

Tabla 5.3. Energías relativas del sistema modelo estudiado (**AlaAN**).

n	A	B	C
0	0.00	1.45	4.66
1	0.00	1.45	2.23
2	0.00	1.19	3.54
3	0.78	0.00	1.45
4	0.81	3.51	0.00
6	----	1.13	0.00

Como se observa en la Tabla 5.3, los cálculos de mecánica molecular sobre los compuestos de menor cadena espaciadora ($n = 0-2$) sugieren que, debido a la aparición de enlaces de hidrógeno intramoleculares, dichos compuestos se encuentran en una conformación plegada (Figura 5.7(A)). La existencia de esta conformación posibilita la preorganización de la cadena pseudopeptídica y explica los buenos rendimientos en la reacción de macrociclación. Sin embargo, el estudio por RMN de estos precursores sugiere que la importancia de este enlace de hidrógeno intramolecular decrece al aumentar el valor de la cadena metilénica espaciadora. Sin embargo, para las bis(amino amidas) con espaciadores largos los cálculos teóricos

sugieren la mayor estabilidad de la estructura sin enlace de hidrógeno intramolecular y por lo tanto, una conformación alargada (Figura 5.7(C)).

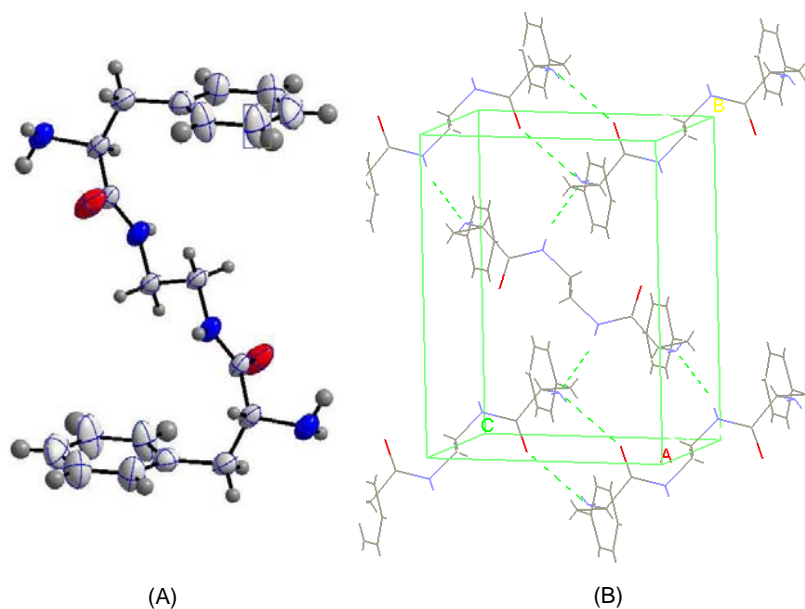


Figura 5.8. Estructura de los precursores de cadena lineal ($n=0-2$)

Para las bis(amino amidas) con espaciadores de dos y cuatro átomos de carbono derivadas de la fenilalanina, se obtuvieron cristales adecuados para difracción de rayos X del siguiente modo. Una pequeña cantidad de la bis(amino amida) (~ 5 mg) se disolvió en 1 mL de CH_2Cl_2 . Los cristales aparecieron tras la evaporación muy lenta de los disolventes a temperatura ambiente (varios meses).

Las estructuras se resolvieron con SHELXTL^{22a} y se refinaron con SHELXL-97^{22b} en F^2 . Las ilustraciones de las figuras del capítulo se han preparado utilizando el programa MERCURY^{23a} y ViewerLite. Todos los átomos distintos de hidrógeno se refinaron anisotrópicamente. Los átomos de hidrógeno se generaron según la estereoquímica utilizando un modelo “riding”.

La estructura obtenida para el ligando **PheA2** se muestra en la Figura 5.9.



²² (a) G. M. Sheldrick, SHELXTL. 5.1 ed. Bruker Analytical X-Ray Systems, Madison WI. **1997**. (b) G. M. Sheldrick, SHELX-97: A program for the refinement of crystal structures; University of Göttingen, Germany, **1997**

²³ (a) MERCURY 1.1.2, CCDC, **2002** (b) ViewerLite 4.2, Accelrys, **2001**.

Figura 5.9. (A) Estructura molecular (ORTEP) para la bis(amino amida) **PheA2**. (B) Empaquetamiento cristalino y celda unidad.

En el caso de la bis(amino amida) **PheA2**, la celda unidad contiene 2 moléculas de la bis(amino amida). Las bis(amino amidas) presentan enlaces de hidrógeno intermoleculares con los C=O y con los protones del grupo N de amida (Figura 5.9B). Estas interacciones estabilizan el ordenamiento cristalino.

Las interacciones mediante enlaces de hidrógeno son fundamentales en la conformación que adoptan péptidos y proteínas. Las estructuras secundarias de estas especies están estabilizadas por enlaces de hidrógeno y dan lugar a la presencia de subunidades “plegadas”.²⁴

En esta estructura se observa una situación única en la que las moléculas del pseudopeptidomimético se asocian en la red cristalina para formar un cristal altamente macroporoso que contiene canales monodimensionales. Una de las características más singulares de la estructura es el hecho de que las paredes del canal están formadas exclusivamente por los anillos aromáticos de la cadena lateral de la fenilalanina.

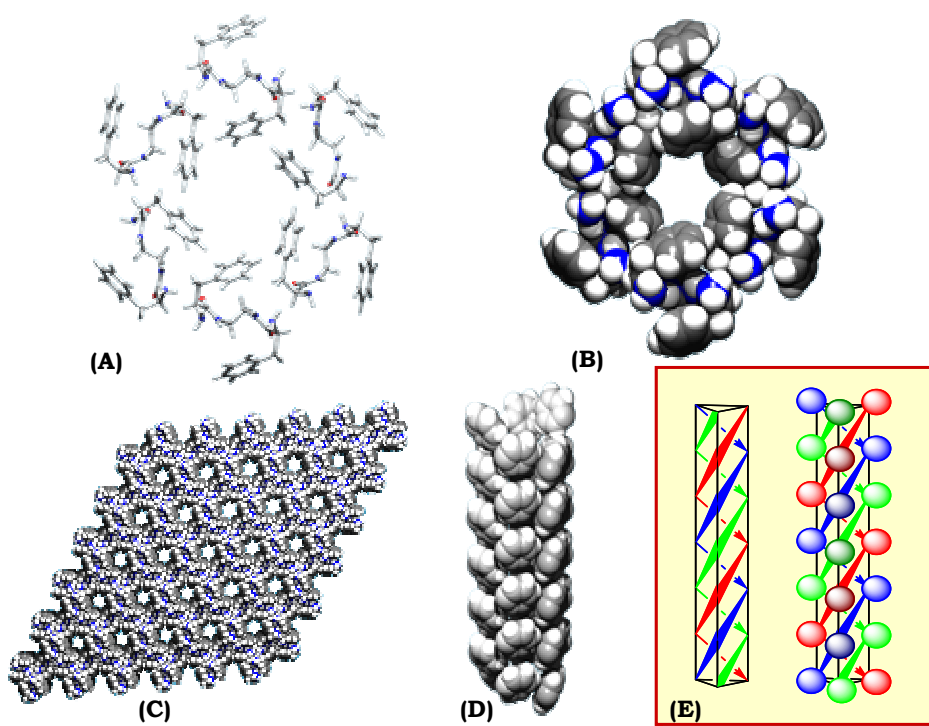


Figura 5.10. Diferentes representaciones de los canales π de **PheA2**.

²⁴ Loughlin, W. A.; Tyndall, J. D. A.; Glenn, M. P.; Fairlie, D. P. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 6085-6117.

La arquitectura molecular que se ha observado constituye el primer ejemplo en el que un compuesto pseudopeptidomimético es capaz de autoasociarse a través de las cadenas aromáticas para formar canales π . La quiralidad en la estructura, incluyendo la de los canales, no proviene únicamente de los centros estereogénicos de la fenilalanina, sino que también de la disposición helicoidal de las interacciones π - π y de los enlaces de hidrógeno intermoleculares.

En el caso de la bis(amino amida) **PheA4**, la celda unidad contiene 4 moléculas de la bis(amino amida) (Figura 5.11C).

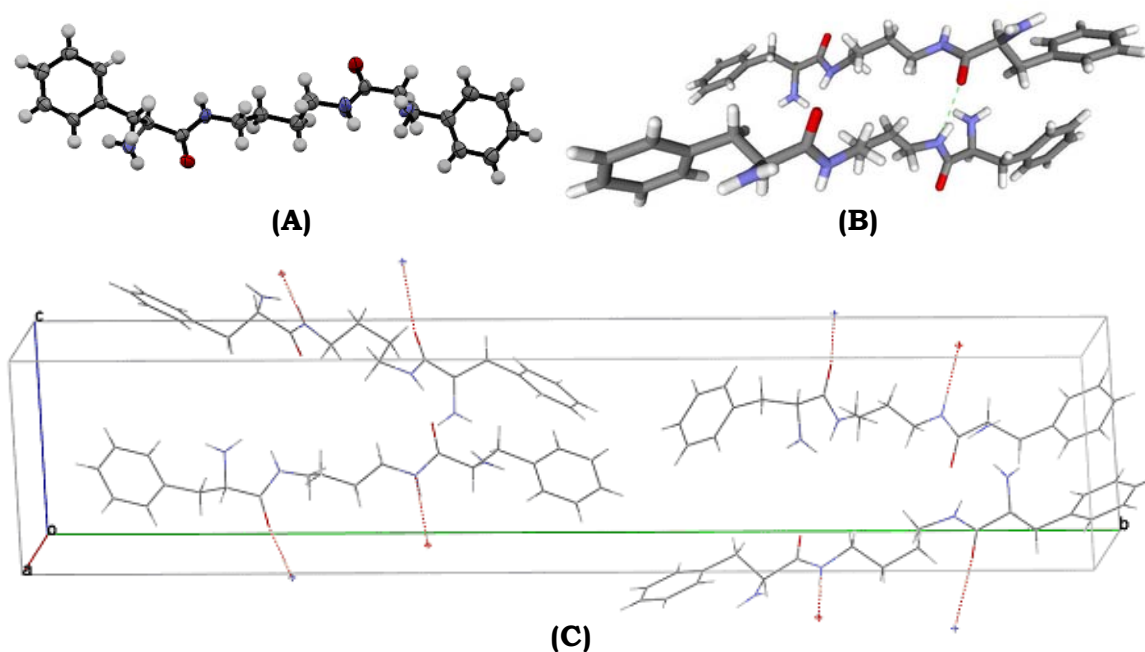


Figura 5.11. (A) Estructura molecular (ORTEP) para la bis(amino amida) **PheA4**. (B) Puentes de hidrógeno intermoleculares (C) Empaquetamiento cristalino y celda unidad.

Las bis(amino amidas) también presentan enlaces de hidrógeno intermoleculares con los C=O y con los protones del grupo NH de amida (Figura 5.11B). Estas interacciones estabilizan el ordenamiento cristalino.

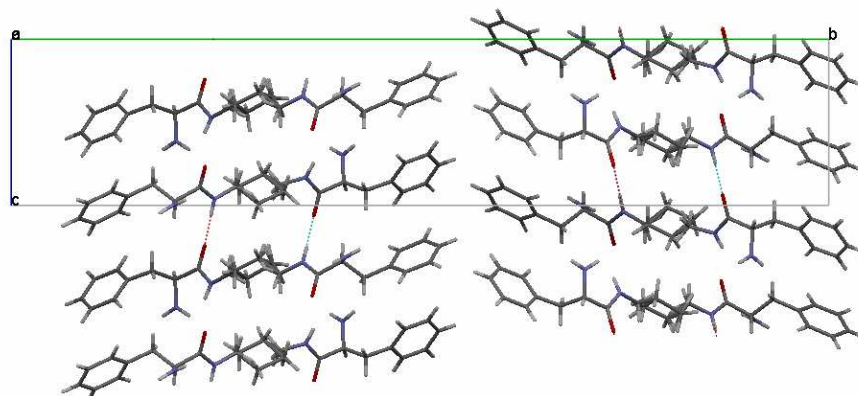


Figura 5.12. Empaquetamiento cristalino y celda unidad a lo largo del eje cristalográfico *a*.

En la Tabla 5.4 se incluyen las características correspondientes a la difracción de rayos X obtenidas para cada cristal.

Tabla 5.4. Características de los cristales de **PheA2** y **PheA4**.

Compuesto	PheA2	PheA4
Fórmula empírica	C ₂₀ H ₂₆ N ₄ O ₂	C ₂₂ H ₃₀ N ₄ O ₂
M	354.45	382.50
T (K)	298(2)	293 (2)
Sistema cristalino	Monoclínico	Ortorrómbico
Grupo espacial	P21/c	P212 ₁ 2 ₁
Volumen (Å ³)	969.8(4)	2090.7(7)
a (Å)	8.327(2)	5.5416(11)
b (Å)	12.216(3)	43.066(9)
c (Å)	9.643(3)	8.7604(18)
α (°)	90.00	90.00
β (°)	98.648(6)	90.01(3)
γ (°)	90.00	90.00
Z	2	4
Dcalc. (g·cm ⁻³)	1.214	1.215
F(000)	380	824
μ (mm ⁻¹)	0.080	0.079
Tamaño (mm ³)	0.60 × 0.37 × 0.22	0.22 × 0.29 × 0.19
Rango 2θ (°)	2.47-30.52	7.38-50.06
Reflexiones acumuladas	14094	20001
Reflexiones independientes	5223	7895
R(int)	0.0824	0.0813
R1[I>2σ(I)]	0.0541	0.0628
wR2	0.1569	0.1778
GOF	1.038	0.955
Flack-x	-0.02 (4)	-0.3 (3)

5.3.2. Estudio de las propiedades ácido-base de las bis(amino amidas).

El estudio de las propiedades ácido-base resulta fundamental en el trabajo con receptores nitrogenados.²⁵ En primer lugar, es indispensable para poder determinar potenciométricamente los valores de las constantes correspondientes a su interacción con diferentes huéspedes. Por otro lado, el conocimiento del comportamiento ácido-base del ligando nitrogenado, y por tanto su grado de protonación en el rango de valores de pH de interés, resulta fundamental a la hora de analizar su capacidad coordinante con diferentes cationes.²⁶

Las valoraciones potenciométricas se llevaron a cabo mediante un sistema automatizado constituido por un potenciómetro, bureta automática, ordenador personal, electrodo de vidrio, electrodo de referencia (Ag/AgCl en KCl 0.5 M), puente salino, termostato, celda termostatada y agitador magnético, según el procedimiento descrito.²⁷ Las medidas de fuerza electromotriz se realizaron a 298.1 ± 0.1 K en disolución acuosa 0.15 M en NaClO₄ para mantener la fuerza iónica constante.

La valoración potenciométrica de la familia de bis (amino amidas) derivadas de la valina a 298.1 ± 0.1 K en disolución acuosa 0.15 M en NaClO₄ nos permitió obtener los diagramas de distribución de las especies protonadas (Figura 5.13) y los logaritmos de las constantes de estabilidad sucesivas que se muestran en la Tabla 5.5. Desafortunadamente, para la bis(amino amida) con el espaciador de ocho átomos de carbono (**ValA8**), debido a su baja solubilidad en agua, no fue posible estudiar ni su comportamiento ácido-base ni su interacción con cationes. Los logaritmos de las constantes de protonación de las aminas se muestran en la Tabla 5.5.

Tabla 5.5. Logaritmos de las constantes de protonación de las aminas determinados a 298.1 ± 0.1 K en NaClO₄ 0.15 M.

Reacción	ValA2	ValA3	ValA4	ValA5	ValA6
$L + H \rightleftharpoons LH$ a	7.94(1) ^b	8.01(5) ^b	8.12(3)	8.11(3)	8.15(1)
$HL + H \rightleftharpoons LH_2$	6.96(3)	6.96(2)	7.32(1)	7.31(3)	7.37(5)

²⁵ García-España, E.; Díaz, P.; Llinares, J. M.; Bianchi, A. *Coord. Chem. Rev.* **2006**, 250, 2952-2986.

²⁶ Amendola, V.; Fabbrizzi, L. *Chem. Commun.* **2009**, 513-531.

²⁷ García-España, E.; Ballester, M. J.; Lloret, F.; Moratal, J. M.; Faus, J.; Bianchi, A. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1988**, 101.104.

$L + 2H \rightleftharpoons$					
LH_2	14.90(1)	14.96(7)	15.44(2)	15.42(3)	15.52(1)

^a Las cargas se omiten para una mayor claridad. ^b Los valores entre paréntesis son las desviaciones standard de la última cifra significativa.

El análisis global de las constantes de protonación de todos estos ligando permite deducir una serie de observaciones de interés respecto a la relación estructura-basicidad. Como se observa en la Tabla 5.5, las cinco bis (amino amidas) estudiadas presentan las constantes de protonación de las aminas, tanto sucesivas como globales, relativamente similares. Así por ejemplo, si se comparan las bis (amino amidas) con espaciadores cortos (**ValA2** y **ValA3**), presentan constantes globales de 14.90 y 14.96, respectivamente, y sus valores de constantes sucesivas se diferencian en menos de 0.1 unidades logarítmicas. Algo similar ocurre al comparar las bis (amino amidas) con espaciadores de cadena larga (**ValA4**, **ValA5** y **ValA6**). Al comparar las bis(amino amidas) con espaciadores de diferente cadena se observa que los ligandos con espaciadores cortos presentan una segunda constante de protonación aproximadamente 0.5 unidades logarítmicas inferior a la observada en los espaciadores con cadena más larga. Estos resultados podrían explicarse teniendo en cuenta que, cuanto mayor sea la longitud de la cadena del espaciador, más alejados estarán entre sí los centros protonados y, por tanto, la repulsión electrostática entre ambos será menor. Como consecuencia, podemos observar un ligero aumento en el valor del logaritmo de la constante global al aumentar la longitud de la cadena del espaciador.

A partir de los datos anteriores se pueden obtener los diagramas de distribución de las especies formadas a diferentes valores de pH (Figura 5.14).

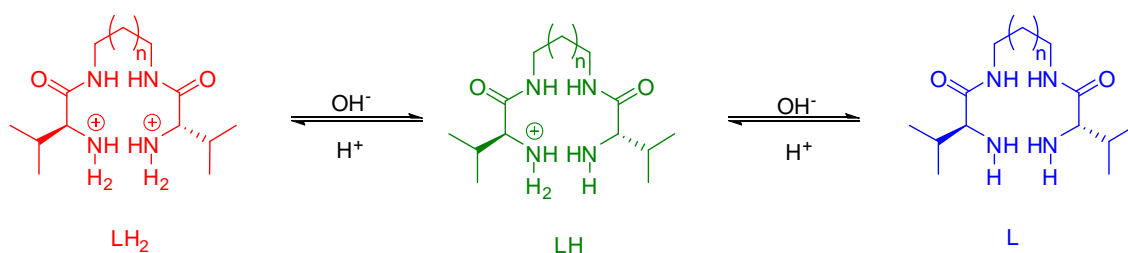


Figura 5.13. Especies formadas por la protonación de las aminas.

Como podemos ver, estos diagramas son fáciles de interpretar, ya que el número de especies presentes es bajo y se puede definir una especie predominante a un determinado valor de pH.

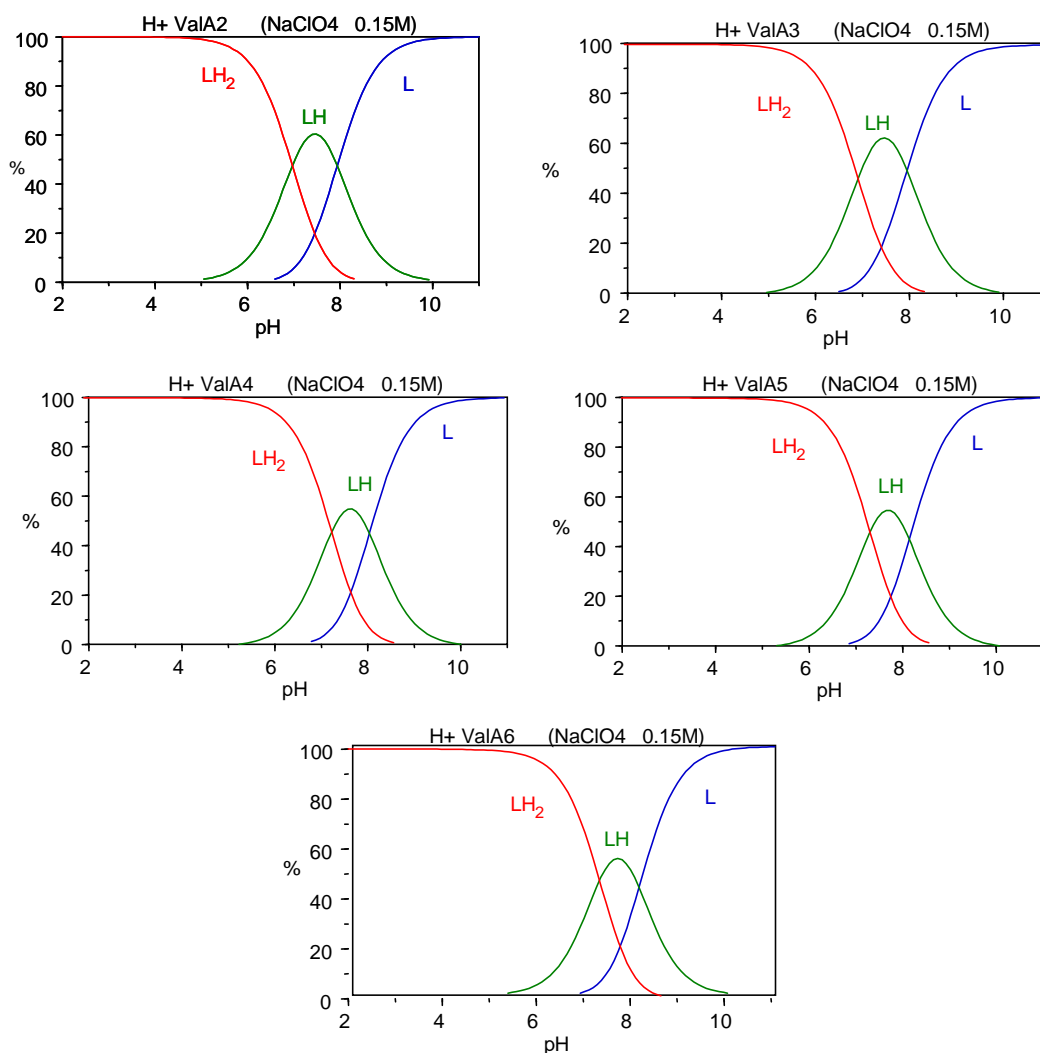


Figura 5.14. Diagramas de distribución para la protonación de las aminas de **ValAN**.

En la Tabla 5.6 se muestran los estudios de protonación teniendo en cuenta las cuatro protonaciones posibles.

Tabla 5.6. Logaritmos de las constantes de protonación de los receptores **ValA2** y **ValA3** determinados a 298.1 ± 0.1 K en NaClO_4 y NaCl $0.15 \text{ mol}\cdot\text{dm}^{-3}$, respectivamente.

Reacción	ValA2	ValA3
$\text{H}_2\text{L} + 2\text{H}^+ \rightleftharpoons \text{L}$	23.39 (4) ^a	22.93(1) ^b
$\text{H}_2\text{L} + 3\text{H}^+ \rightleftharpoons \text{LH}$	31.37(4)	30.98(1)
$\text{H}_2\text{L} + 4\text{H}^+ \rightleftharpoons \text{LH}_2$	38.31(4)	37.89(1)
$\text{L} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{LH}$	7.98(3)	8.05 (3)
$\text{HL} + \text{H}^+ \rightleftharpoons \text{LH}_2$	6.94(4)	6.90(1)

^a Las cargas se omiten para una mayor claridad. ^b Los valores entre paréntesis son las desviaciones standard de la última cifra significativa.

A partir de los diagramas de distribución de especies para la protonación de los ligandos representados en la Figura 5.15, puede deducirse que se requieren pH relativamente básicos ($\text{pH} > 11$) para producir la desprotonación de las amidas.

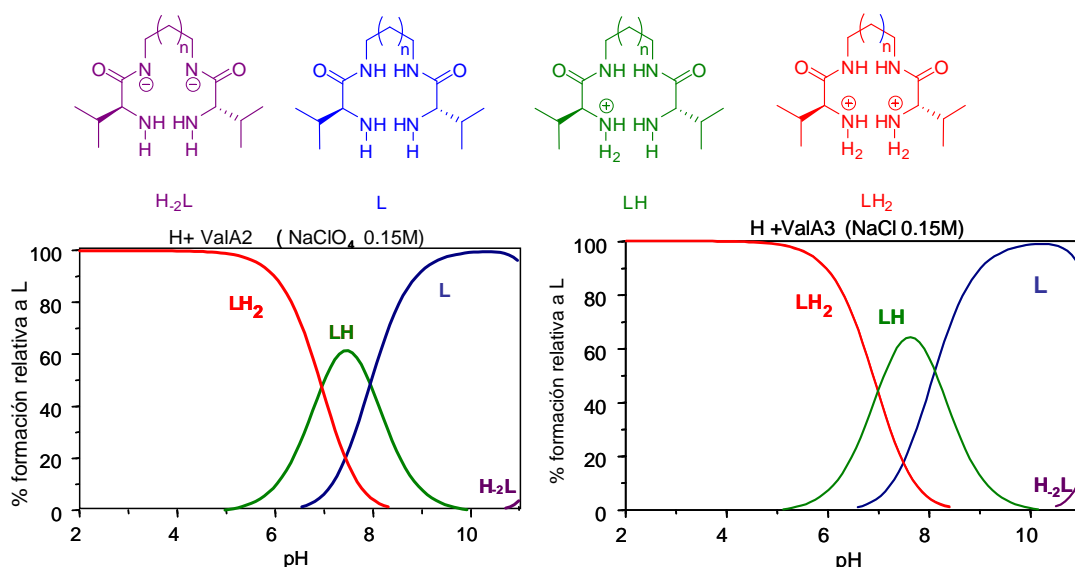


Figura 5.15. Diagrama de distribución de especies para la protonación del ligando a partir de los datos de la Tabla 5.6

5.3.3. Estudio de la interacción con cationes.

Una vez estudiado el comportamiento ácido-base de los ligando de tipo bis (amino amida) se abordó un estudio de su interacción con diferentes cationes. En la literatura reciente existe un gran volumen de trabajo dedicado al estudio de la química de coordinación de ligandos nitrogenados tetradentados de diferentes características estructurales con un amplio número de metales de transición. Los cationes Cu (II) y Zn (II) se encuentran entre los más estudiados debido a varias características que los hacen interesantes.²⁸ Así por ejemplo, el par red-ox $\text{Cu}^{2+}/\text{Cu}^+$ tiene especial importancia biológica, ya que la accesibilidad del estado de oxidación Cu^+ es el fundamento de las funciones de transferencia electrónica entre proteínas y enzimas de cobre. En muchos centros enzimáticos de interés el catión metálico se encuentra coordinado con átomos de nitrógeno dadores. Es por ello se hayan realizado numerosas investigaciones sobre los complejos de cobre con ligandos de este tipo con el fin de comprender los mecanismos de actuación de las biomoléculas que los

²⁸ (a) Houk, K. N.; Leach, A. G.; Kim, S. P.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 4872-4897. (b) Williams, D. H.; Stephens, E.; O'Brien, D. P.; Zhou, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6596-6616.

contienen. Respecto al catión Zn^{2+} cabe decir que es la especie elegida principalmente por la naturaleza para participar en la catálisis de procesos hidrolíticos.

5.3.3.1. Estudio de la interacción con Zn (II).

La Tabla 5.7 muestra los logaritmos de las constantes de estabilidad obtenidas mediante valoración potenciométrica de disoluciones de los ligandos y el catión Zn (II) en medio acuoso para las distintas bis (amino amidas). A lo largo de esta discusión, y por simplicidad, se designará como LH₂ al ligando desprotonado en los dos grupos amida. En primer lugar, cabe destacar la baja estabilidad de los complejos LZn formados, si se compara con otros tetraazacompuestos. Por ejemplo, para el cyclam el valor de log de K es 15, mientras que para la trietilentetramina es de 12.1.²⁹

Tabla 5.7. Logaritmo de las constantes de estabilidad para la interacción del Zn(II) con los diferentes receptores determinados a 298.0 ± 0.1 K en $NaClO_4$ 0.15 M.

Reacción	ValA2	ValA3	ValA4	ValA5	ValA6
$L+Zn \rightleftharpoons LZn$ ^a			3.09(6)	3.49(1)	3.99(1)
$L+Zn+H \rightleftharpoons LZnH$			11.08(3)	10.86(3)	11.31(4)
$L+Zn \rightleftharpoons H$.			-4.91(1)	-5.13(9)	-4.52(8)
$_1LZn+H$					
$L+Zn \rightleftharpoons H$.	-	-	-	-	-
$_2LZn+2H$	12.44(1)	12.64(2)	12.14(1)	12.22(1)	12.07(1)
$LZn+H \rightleftharpoons LZnH$			7.99(1)	7.36(1)	7.32(1)
$LM \rightleftharpoons H$. ₁ $LZn+H$			-8.07(1)	-8.63(4)	-7.18(3)
H . ₁ $LZn \rightleftharpoons H$.			-7.15(1)	-7.09(4)	-7.55(3)
$_2LZn +H$					

^a Las cargas se omiten para una mayor claridad. ^b Los valores entre paréntesis son las desviaciones standard de la última cifra significativa.

En la Figura 5.16 se muestran los diagrama de distribución de especies para las bis (amino amidas) en presencia de Zn (II) y en ellos se observa un comportamiento similar para todos los ligandos.

²⁹ (a) Lamarque, L.; Navarro, P.; Miranda, C.; Arán, V. J.; Ochoa, C.; Escartí, F.; García-España, E.; Latorre, J.; Luis, S. V.; Miravet, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, 123, 10560-10570. (b) Burguete, M. I.; Escuder, B.; García-España, E.; Luis, S. V.; Miravet, J. F. *Tetrahedron* **2002**, 58, 2839-2846

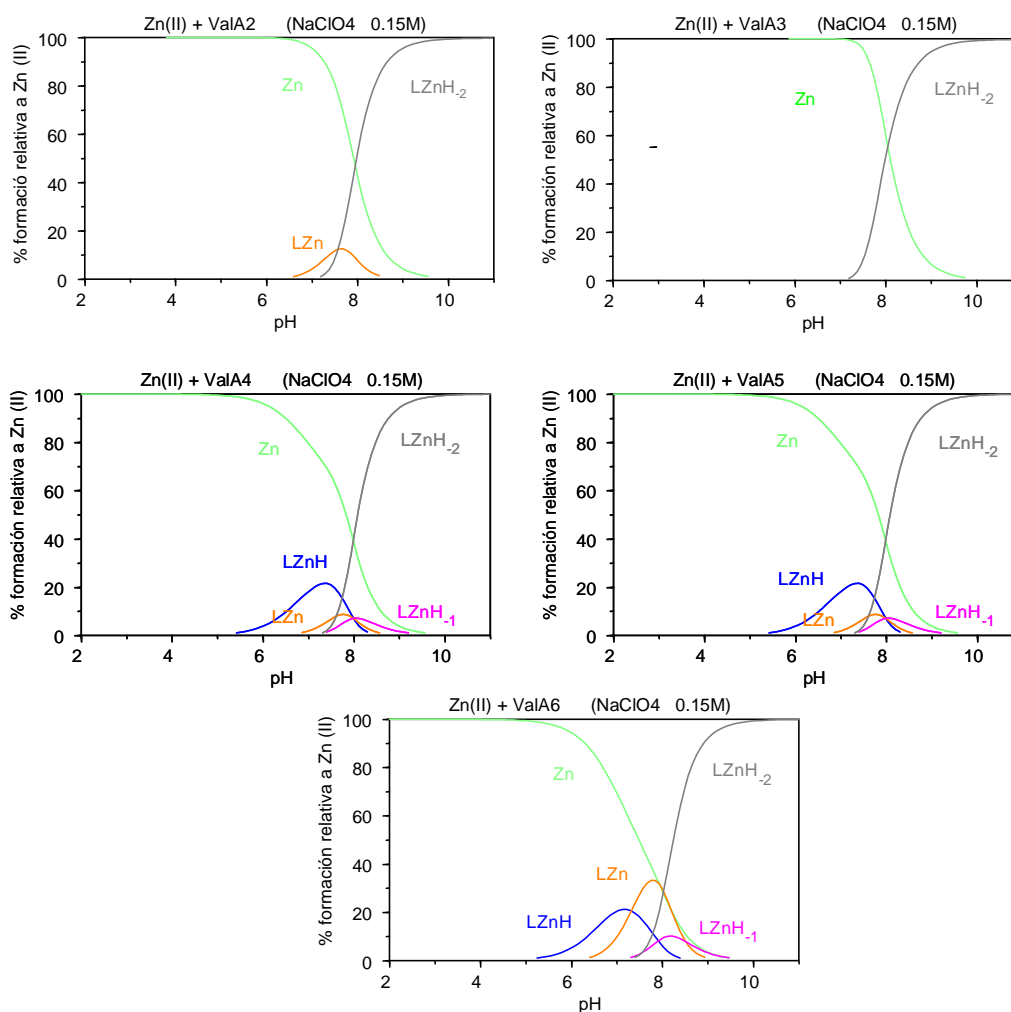
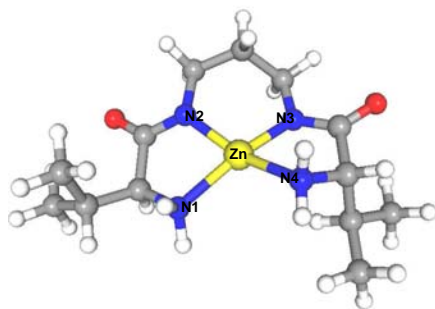


Figura 5.16. Diagramas de distribución para las bis (amino amidas) **ValAN** con Zn (II).

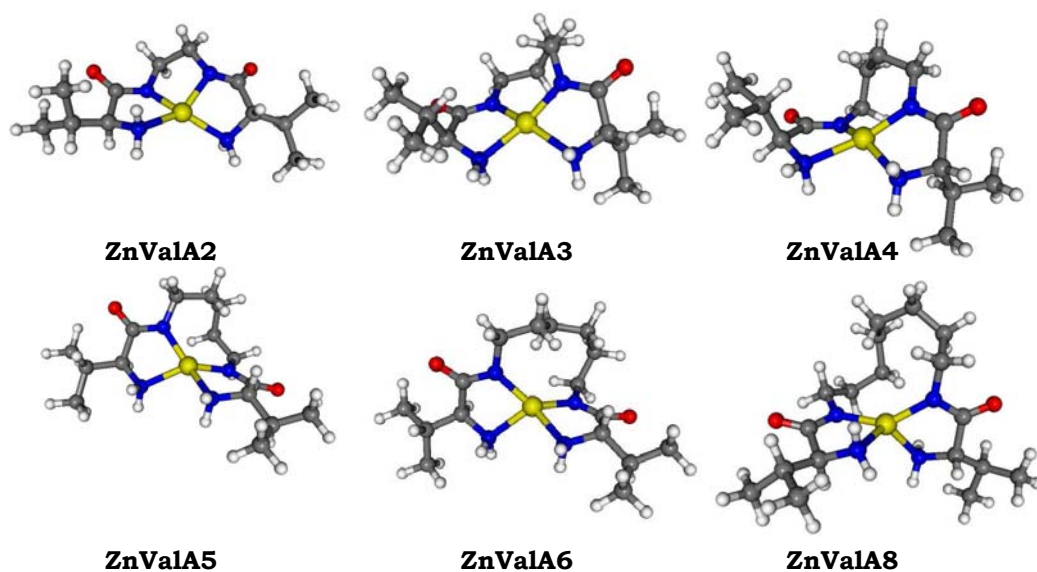
En la Tabla 5.8 se muestran los parámetros geométricos de las estructuras optimizadas correspondientes a los complejos de Zn (II) de estequiometría 1:1. Como puede deducirse de dichos parámetros obtenidos teóricamente, en todos los complejos metálicos, el átomo metálico central presenta una geometría tetraédrica, caracterizada por un ángulo diedro ϕ (N1-N2-N3-N4) de aproximadamente 60° .³⁰ Estos datos nos indican que para todas las bis (amino amidas) de la serie, los complejos de Zn (II) pueden adoptar una geometría tetraédrica alrededor del átomo central sin producir tensiones importantes en la estructura de los ligandos. Por otro lado, la distancia N1-N4 disminuye a medida que aumenta la longitud del espaciador, sin embargo, la distancia N2-N3 aumenta al aumentar la longitud del espaciador.

³⁰ En un tetraedro ideal, el valor de dicho ángulo es de 70.5° .


Tabla 5.8. Parámetros optimizados para los complejos de Zn (II) de estequiometría 1:1.

Parámetro	ValA2	ValA3	ValA4	ValA5	ValA6	ValA8
d (N1-Zn)	2.180	2.198	2.213	2.203	2.204	2.188
d (N2-Zn)	2.003	1.981	1.978	1.981	1.994	1.996
d (N3-Zn)	1.989	1.987	1.998	1.981	1.991	1.996
d (N4-Zn)	2.174	2.193	2.207	2.203	2.205	2.185
d (N1-N4)	3.912	3.490	3.441	3.356	3.314	3.237
d (N2-N3)	2.474	3.073	3.204	3.481	3.661	3.776
â (N1-Zn-N3)	137.6	153.9	164.1	140.9	129.7	121.4
â (N2-Zn-N4)	140.9	169.8	156.0	140.9	134.0	115.8
â (N2-Zn-N3)	86.9	101.5	107.4	122.9	133.4	142.1
â (N1-Zn-N2)	83.4	80.2	80.5	81.0	80.9	82.3
â (N3-Zn-N4)	82.5	81.1	79.5	81.0	80.8	81.3
φ (N1-N2-N3-N4)	59.5	59.2	61.0	57.7	62.5	61.2

Las correspondientes estructuras optimizadas para los complejos de Zn (II) de estequiometría 1:1 se recogen en la Figura 5.17.


Figura 5.17. Estructuras optimizadas de los complejos tetraédricos

de Zn (II) en las distintas bis(amino amidas).

Con el fin de profundizar el estudio con los complejos de Zn (II), se llevó a cabo un estudio mediante espectrometría ESI-MS para la familia de ligandos derivada de la valina y en presencia de $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ en medio básico (KOH). Para estos experimentos se mezcló una disolución de cada bis(amino amida) con una disolución de $\text{Zn}(\text{OAc})_2$ (relación 1:1) en metanol y la mezcla se mantuvo en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. A una parte de la mezcla resultante se le añadieron 2.2 equivalentes de una disolución de KOH, manteniendo la mezcla en agitación a temperatura ambiente durante toda la noche. Tras este tiempo, se inyectaron las correspondientes alícuotas en el espectrómetro de masas y se analizó el resultado con el detector en modo positivo y en modo negativo. Al realizar la medida con las disoluciones en medio neutro se observó la presencia de los picos correspondientes al ligando bis(amino amida), sin encontrar ningún pico correspondiente a una especie compleja con Zn (II). Sin embargo, para aquellas alícuotas en las que se había añadido KOH, los espectros de ESI-MS mostraron, para todos los ligandos estudiados, la formación del correspondiente complejo metálico ligando:zinc de estequiometría 1:1, mediante la detección de los correspondientes picos en tanto en modo positivo como negativo. En todos los espectros se observó la presencia de dos picos mayoritarios, correspondientes al ligando y al complejo metálico ligando:zinc de estequiometría 1:1. En la Figura 5.18 se muestran los espectros de ESI-MS en modo negativo para los complejos con una bis(amino amida) de cadena corta **ValA3** y otra de cadena larga **ValA8**.

Para la bis(amino amida) con el espaciador de tres átomos de carbono (**ValA3**), se observa la presencia de dos picos mayoritarios en modo negativo a m/z 272.2 y 333.2. El pico a m/z 272.2 corresponde al ligando libre desprotonado. Por otra parte, el pico a m/z 333.2 corresponde a la especie complejada con el Zn (II) monocargada negativamente. El análisis isotópico de este pico confirmó que se trataba de un complejo metálico de Zn (II) puesto que se observó una perfecta concordancia entre el espectro simulado y el experimental.

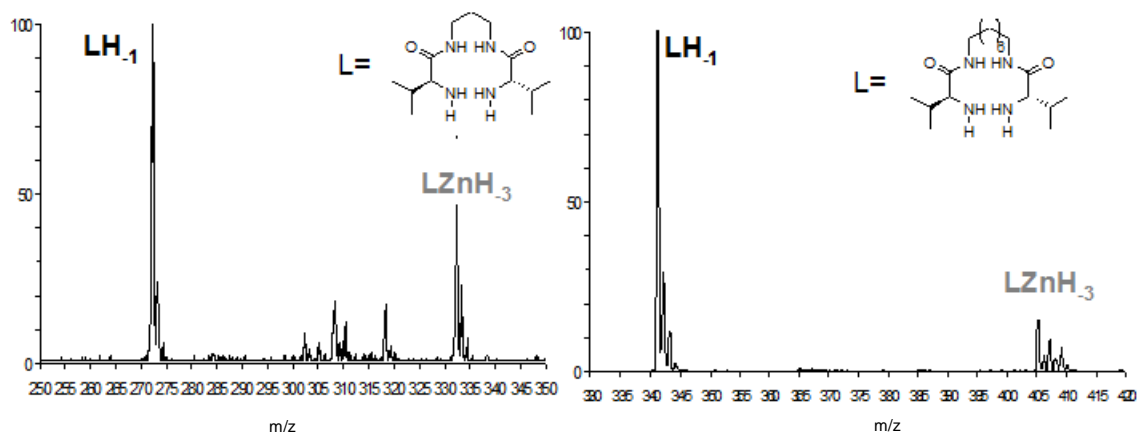


Figura 5.18. Espectros ESI-MS (modo negativo) para **ZnValA3** y **ZnValA8**.

5.3.3.2 Estudio de la interacción con Cu (II).

Dado que las cinéticas de complejación con el Ni (II) son muy lentas, se llevó a cabo un estudio empleando Cu (II), ya que también presenta una coordinación cuadrado-plana similar a la que puede presentar el Ni (II). En la Tabla 5.9 se muestran los logaritmos de las constantes de estabilidad para la interacción del Cu (II) con las diferentes bis(amino amidas) determinados a 298.0 ± 0.1 K en NaClO_4 0.15 M.

Tabla 5.9. Logaritmo de las constantes de estabilidad para la interacción del Cu (II) con los diferentes bis(amino amidas) determinados a 298.0 ± 0.1 K en NaClO_4 0.15 M.

Reacción	ValA2	ValA3	ValA4	ValA5	ValA6
$\text{L} + \text{Cu} \rightleftharpoons \text{LCu}^{\text{a}}$	5.97(8) ^b	5.99(3)	7.03(1)	6.76(1)	7.14(1)
$\text{L} + \text{Cu} + \text{H} \rightleftharpoons \text{LCuH}$	11.80(1)	11.81(2)	12.64(2)	12.50(4)	12.67(4)
$\text{L} + \text{Cu} \rightleftharpoons \text{H}_1\text{LCu} + \text{H}$	0.76(2)	0.52(1)	-0.04(1)	-0.23(1)	-0.04(2)
$\text{L} + \text{Cu} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{LCu} + 2\text{H}$	-6.40(2)	-6.66(1)	-6.61(1)	-9.89(2)	-9.78(2)
$\text{LCu} + \text{H} \rightleftharpoons \text{LCuH}$	5.92(2)	5.90(1)	5.61(1)	7.74(1)	5.52(2)
$\text{LM} \rightleftharpoons \text{H}_1\text{LCu} + \text{H}$	-5.20(4)	-5.46(1)	-7.07(1)	-6.99(1)	-7.18(1)
$\text{H}_1\text{LCu} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{LCu} + \text{H}$	-7.16(1)	-7.19(1)	-5.56(1)	-9.65(1)	-9.73(1)

^a Las cargas se omiten para una mayor claridad. ^b Los valores entre paréntesis son las desviaciones standard de la última cifra significativa.

A continuación se muestran los diagramas de distribución de las especies complejadas de los diferentes ligandos con Cu (II) para estequiometrías L:M (1:1), a partir de los datos de la Tabla 5.8. En ellos se observan dos tendencias claramente diferenciadas. Para los ligandos de cadena corta (ValA2, ValA3 y ValA4) la especie predominante a pH ligeramente básico (pH = 8) es diferente de la observada para las bis(amino amidas) de cadena larga (ValA5 y ValA6). En el primer caso, la especie predominante corresponde a un complejo de Cu (II) con las dos amidas desprotonadas (LCu(II)H_{-2}); mientras que en los ligandos de cadena larga a este pH predomina la especie monodesprotonada (LCu(II)H_{-1}).

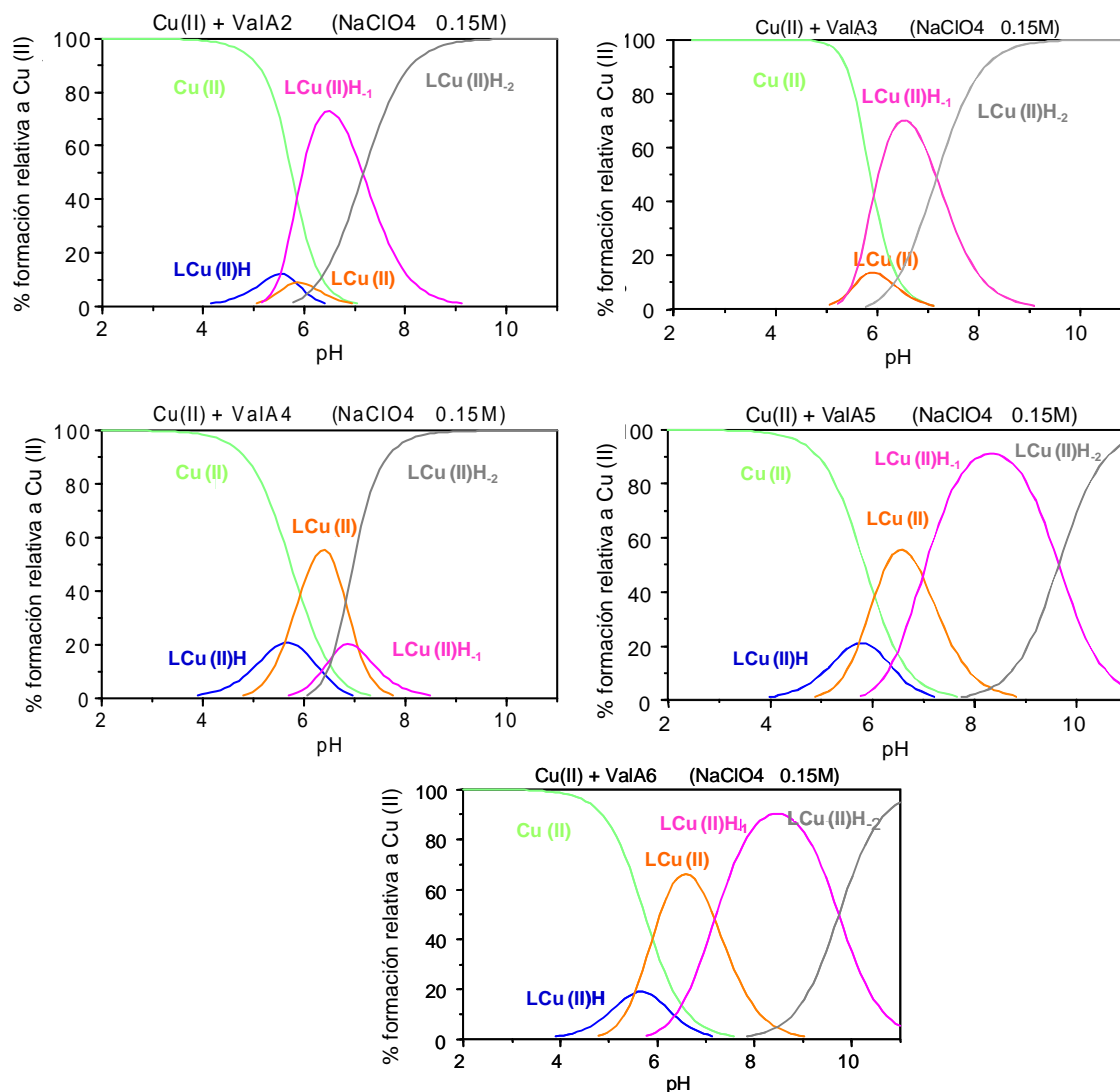


Figura 5.19. Diagramas de distribución para las bis(amino amidas) **ValAN** con Cu (II).

La difracción de rayos X es la técnica que proporciona mayor información para comprender el ordenamiento a nivel molecular de los complejos metálicos. Sin embargo, en muchas ocasiones, resulta imposible conseguir cristales adecuados de estos compuestos para la difracción de rayos X. En el caso concreto de la bis(amino amida) **ValA3** fue posible obtener cristales adecuados para la difracción de rayos X. Éstos se obtuvieron mediante la evaporación lenta de una disolución etanólica de la bis(amino amida) con el espaciador de tres átomos de C junto con acetato de cobre (II). La estructura cristalina corrobora la formación de un complejo cuadrado-plano de Cu (II), con desprotonación de los dos grupos amida incluso en ausencia de una base adicional.

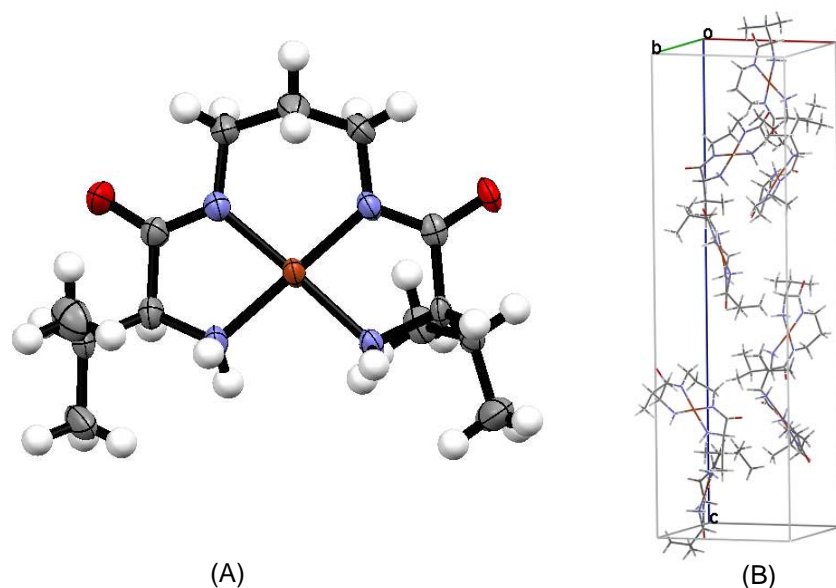


Figura 5.20. (A) Estructura molecular (ORTEP) del complejo **CuValA3**.
 (B) Empaquetamiento cristalino y celda unidad.

Como puede observarse a partir de la estructura de rayos X (Figura 5.20), el complejo presenta distancias N-Cu de 1.988 y 1.920 Å, para los enlaces del Cu y los N de la amina y amida, respectivamente. Por su parte, el ángulo diedro formado por los cuatro átomos de N es de 3.4°. El sistema cristalino es ortorrómbico y en cada una de las celdas unidad se sitúan 8 moléculas de complejo de Cu (II), siendo los parámetros de la celda unidad $a = 10.3684$, $b = 10.6217$ y $c = 30.2632$, y $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$.

En el caso de la bis (amino amida) **ValA2** también fue posible la obtención de cristales adecuados para la difracción de rayos X. Éstos se obtuvieron mediante la evaporación lenta de una disolución de la bis (amino amida) **ValA2** junto con perclorato de cobre (II) en agua a pH neutro. La estructura cristalina corrobora la formación de un complejo cuadrado-plano de Cu (II). No obstante, la estructura obtenida se diferencia claramente de la obtenida para **CuValA3**. El complejo de Cu (II) en este caso puede definirse como un complejo de tipo 2 + 2. En esta estructura se observan dos átomos de cobre con diferentes coordinaciones (Figura 5.21(C)): una cuadrado plana (índice de coordinación = 4) y otra una piramidal de base cuadrada (índice de coordinación = 5). Cada átomo de cobre con una disposición de ligandos cuadrado plana está unido a dos átomos de nitrógeno de amina ($d = 1.993$ Å), a un átomo de nitrógeno de amida desprotonada ($d = 1.905$ Å) y un oxígeno del C=O de un grupo amida ($d = 1.974$ Å), siendo el ángulo diedro formado por los cuatro ligandos de 6.4°. Por otra parte, se observa que cada átomo de cobre con un disposición de ligandos piramidal está unido a dos átomos de nitrógeno de amina ($d = 1.993$ Å), a un átomo de nitrógeno de amida ($d = 1.925$ Å) y a un átomo de oxígeno situado en el plano formado por los tres átomos de nitrógeno ($d = 2.039$ Å). La posición axial la

ocupa el átomo de oxígeno de un carbonilo de amida que conecta este complejo 2+2 con un segundo complejo 2+2 ($d = 2.415 \text{ \AA}$), siendo el ángulo diedro formado por los cuatro ligandos es de 6.4° .

El sistema cristalino es monoclinico y cada una de las celdas unidad se sitúan 4 moléculas de complejo de Cu (II) y 4 moléculas de anión perclorato, siendo los parámetros de la celda unidad $a = 13.4170$, $b = 9.8305$ y $c = 14.0594$, y $\alpha = \gamma = 90^\circ$ y $\beta = 101^\circ$.

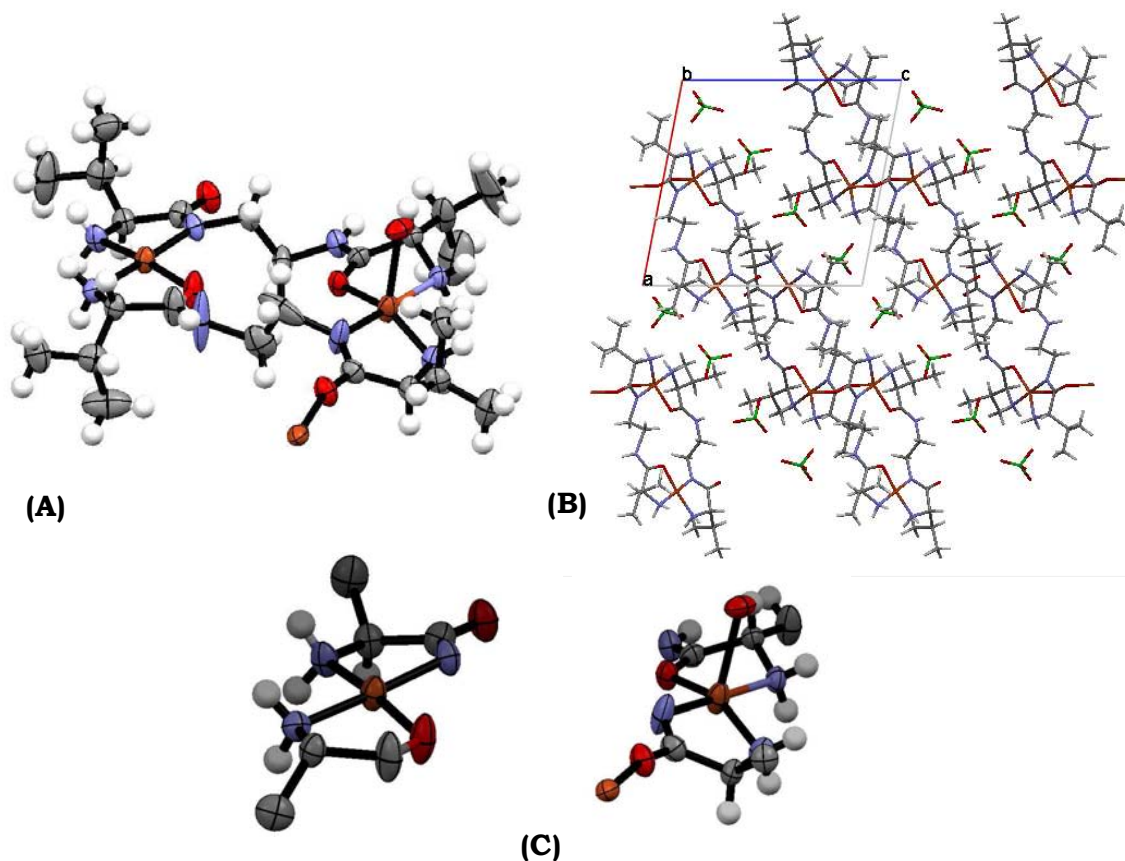


Figura 5.21. (A) Estructura molecular (ORTEP) para el complejo **CuValA2**. (B) Empaquetamiento cristalino y celda unidad. (C) Diferentes coordinaciones del Cu (II).

En la Tabla 5.10 se incluyen las características correspondientes a cada cristal.

Tabla 5.10. Características de los cristales de **CuValA2** y **CuValA3**.

Compuesto	CuValA2	CuValA3
Fórmula empírica	C ₁₂ H ₂₅ ClCuN ₄ O ₆	C ₁₅ H ₃₂ CuN ₄ O ₃
M (g·mol ⁻¹)	420.35	379.99
T (K)	293(2)	173(2)
Sistema cristalino	Monoclínico	Ortorrómico
Grupo espacial	P2 ₁ 2 ₁ 2	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁
Volumen (Å ³)	2855.5 (10)	3849.5(12)
a (Å)	13.4170(6)	10.191(2)
b (Å)	9.8305(4)	10.771(2)
c (Å)	14.0594(7)	35.070(5)
α (°)	90.00	90.00
β (°)	100.920(2)	90.00
γ (°)	90.00	90.00
Z	4	8
Dcalc. (g·cm ⁻³)	1.533	1.311
F(000)	876	1624
μ (mm ⁻¹)	0.255	0.246
Tamaño (mm ³)	0.27 x 0.19 x 0.12	0.35 x 0.28 x 0.12
Rango 2θ (°)	3.04-61.12	1.98-28.40
Reflexiones acumuladas	11791	8918
Reflexiones independientes	7064	7249
R(int)	0.0505	0.0606
R1[I>2σ(I)]	0.1461	0.0383
wR2	0.2797	0.0820
GOF	1.039	1.025
Flack-x	-0.02(3)	0.02(1)

La variación de comportamiento observada en los diagramas de distribución en función del espaciador puede apreciarse, igualmente, a simple vista. En la siguiente figura se muestran disoluciones de las bis (amino amidas) con acetato de cobre (II), siendo la concentración de ambos 0.02 M en metanol. La primera muestra de la Figura 5.22 es una disolución de Cu(AcO)₂ en metanol, que se toma como muestra

control. Como puede verse en la Figura 5.22, las disoluciones de los ligandos con cobre (II) en ausencia de base presentan un color azul, típicos de los complejos de geometría octaédrica.



Figura 5.22. Disoluciones de los complejos de cobre (II) en ausencia de base.

A continuación se muestran las mismas disoluciones tras la adición de 2.2 equivalentes de base (KOH en metanol), observándose un cambio de coloración indicativo que se ha producido un cambio en la coordinación del cobre (II). Esto se debe a que la adición de la base provoca la desprotonación de los N-H de amida y por tanto se forma un compuesto cuadrado plano caracterizado por su color rojizo.



Figura 5.23. Formación de los complejos de cobre (II) en presencia de base.

Con el fin de estudiar más detalladamente el fenómeno observado, se realizó un estudio de los complejos de cobre utilizando la espectrofotometría de UV-Vis. Para empezar este estudio espectrofotométrico se realizaron una serie de ensayos preliminares, que se exponen a continuación. Todas las medidas se llevaron a cabo a temperatura ambiente y en metanol. En cada figura se representa el espectro de UV-Vis del acetato de cobre (II) (línea negra), el de la bis(amino amida) con el del acetato de cobre (II) (línea roja), y finalmente el de la bis(amino amida) con acetato de cobre (II) en medio básico (línea azul).

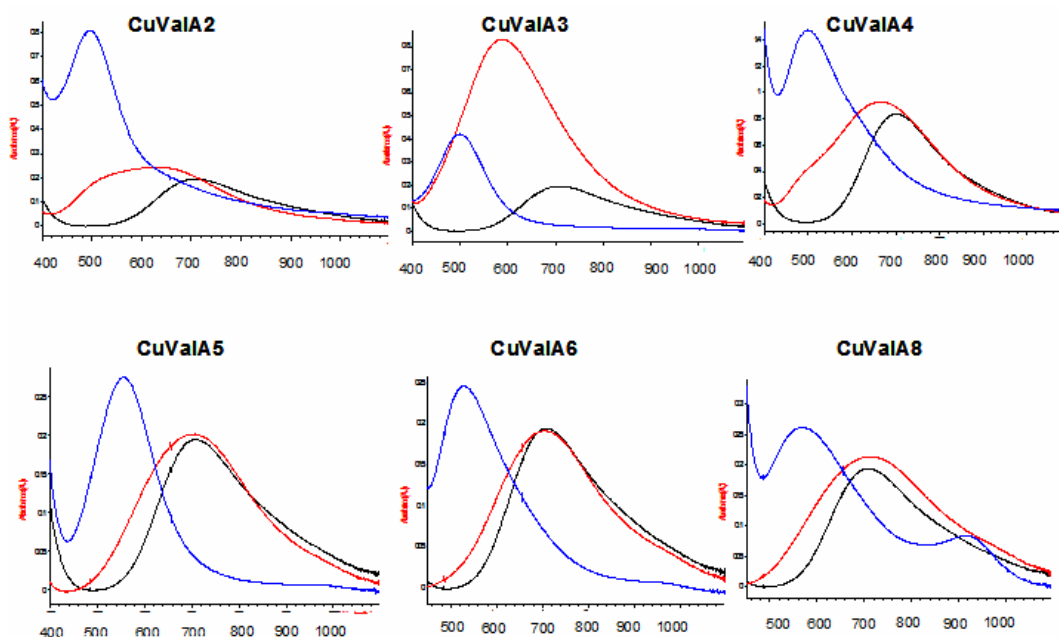


Figura 5.24. Espectros de absorción para las bis (amino amidas) y Cu (II).

El ion Cu (II) tiene una configuración electrónica [Ar] (3d⁹) con un término fundamental ²D. Los complejos de Cu (II) pueden adoptar diferentes geometrías, siendo las más características la tetraédrica, la cuadrado-plana y la octaédrica, aunque también pueden darse geometrías de bipirámide de base trigonal o pirámide de base cuadrada para complejos pentacoordinados de Cu (II). Las interpretaciones detalladas de los espectros electrónicos para los compuestos de Cu (II) son complicadas, ya que todos sus compuestos tienen color azul sea cual sea la geometría. Además con ligandos fuertes existe una transferencia de carga importante, que hace que la sustancia tenga color rojizo. Los complejos cuadrado-planos se caracterizan por presentar una banda entre 500-600 nm.³¹

Asimismo, se estudiaon los desplazamientos de la frecuencia de la banda carbonilo mediante espectroscopia de FT-IR con la finalidad de confirmar la participación de los grupos amida desprotonados en la coordinación al centro metálico. Se observó que al pasar de la forma libre a la forma complejada, la banda de C=O se desplaza desde 1665 cm⁻¹ a 1580 cm⁻¹. Ello corrobora la formación de complejos de Cu (II) en concordancia con los sistemas descritos anteriormente por Burrows (desplazamiento de $\nu_{C=O}$ desde 1645 cm⁻¹ a 1560 cm⁻¹ para un complejo de Cu (II)).³²

³¹ Hathaway, B. J. *J. Chem. Soc. Dalton Trans.* **1972**, 1196-1199.

³² Wagler, T. R.; Fang, Y.; Burrows, J. *J. Org. Chem.* **1989**, 54, 1584-1589.

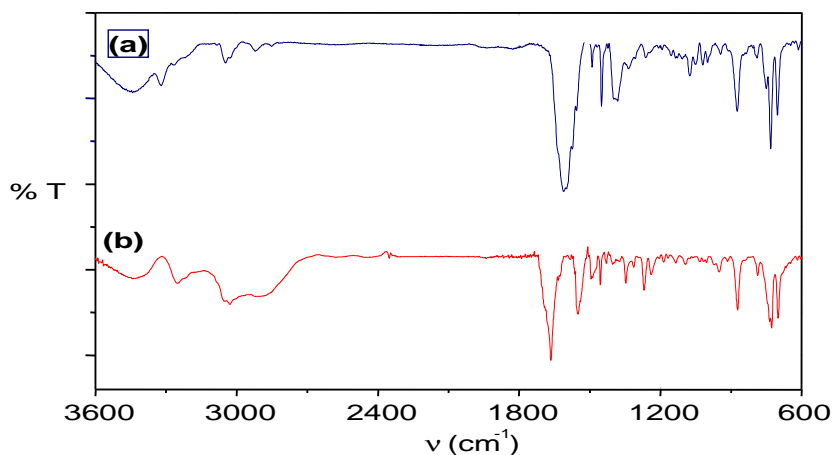


Figura 5.25. Espectros de FT-IR de **ValA4** (b) ($\nu_{\text{C=O}} = 1675 \text{ cm}^{-1}$) y del complejo **CuValA3** (a) ($\nu_{\text{C=O}} = 1675 \text{ cm}^{-1}$).

En la Tabla 5.11 se muestran algunos parámetros característicos de los complejos de bis(amino amidas) con Cu (II) en presencia de base. Como puede verse, todos los complejos de Cu (II) presentan un desplazamiento de la banda de C=O desde 1665 cm^{-1} a 1580 cm^{-1} aproximadamente.

Tabla 5.11. Parámetros de los complejos de bis(amino amidas) con Cu (II) en presencia de base.

Ligando	n	$\lambda_{\text{max}} (\text{d-d}), (\text{nm})$	$\epsilon, (\text{M}^{-1} \text{cm}^{-1})$	$\nu(\text{C=O}), \text{cm}^{-1}$
ValA2	0	495	106	1582
ValA3	1	498	113	1575
ValA4	2	493	108	1580
ValA5	3	555	88	1570
ValA6	4	530	90	1576
ValA8	6	573	92	1583

Si estudiamos con detalle los espectros de absorción para las bis (amino amidas) y Cu (II), podemos observar que para los ligandos con el espaciador metilénico de cadena corta ($n < 2$), se forma una pequeña cantidad de complejo de Cu (II) en ausencia de base. Así, con el fin de determinar el porcentaje de complejo octaédrico y cuadrado plano presente, se descompusieron los espectros mostrados en la Figura 5.24, entre 400 y 1000 nm (región donde se concentran las bandas de absorción de los complejos metálicos) en dos curvas gaussianas centradas a 500 nm (cuadrado plano) y a 650 nm (octaédrico) (Figura 5.26).

Para ello se supuso que el tanto por ciento de cada forma de coordinación venía representado por las áreas de las curvas obtenidas tras la descomposición de la curva original. Ahora bien, como ambos complejos no poseen el mismo coeficiente de

extinción molar, $\epsilon = 42$ (**CuValA2**), 51 (**CuValA3**) y 47 (**CuValA4**) $M^{-1} cm^{-1}$ para el complejo octaédrico y $\epsilon = 106$ (**CuValA2**), 113 (**CuValA3**) y 108 (**CuValA4**) $M^{-1} cm^{-1}$ para el complejo cuadrado plano,³³ el tanto por ciento de cada complejo viene dado en función de la siguiente expresión:

$$\% \text{ Oct} = \frac{C_{\text{oct}}}{(C_{\text{oct}} + C_{\text{cp}})} = \frac{\left[\frac{A_{\text{oct}}}{\epsilon_{\text{oct}}} \right]}{\left[\frac{A_{\text{oct}}}{\epsilon_{\text{oct}}} + \frac{A_{\text{cp}}}{\epsilon_{\text{cp}}} \right]}$$

siendo: C_{oct} = concentración del complejo octaédrico.

C_{cp} = concentración del complejo cuadrado-plano.

A_{oct} = % del área bajo la curva del complejo octaédrico.

A_{cp} = % del área bajo la curva del complejo cuadrado-plano.

ϵ_{oct} = coeficiente de extinción molar del complejo octaédrico.

ϵ_{cp} = coeficiente de extinción molar del complejo cuadrado-plano.

Del mismo modo se puede obtener la expresión equivalente para el tanto por ciento de complejo cuadrado plano presente. Además, se cumple que la suma de ambos porcentajes debe ser igual a cien, con lo cual una vez determinamos el porcentaje de uno de los complejos el otro queda determinado de forma automática.

En la Figura 5.26 se muestran los espectros experimentales (línea negra), junto con la descomposición en las dos curvas gaussianas correspondientes al complejo cuadrado plano (línea azul) y al complejo octaédrico (línea verde). Adicionalmente se muestra la gaussiana simulada mediante las dos gaussianas obtenidas de la descomposición anterior (línea roja).

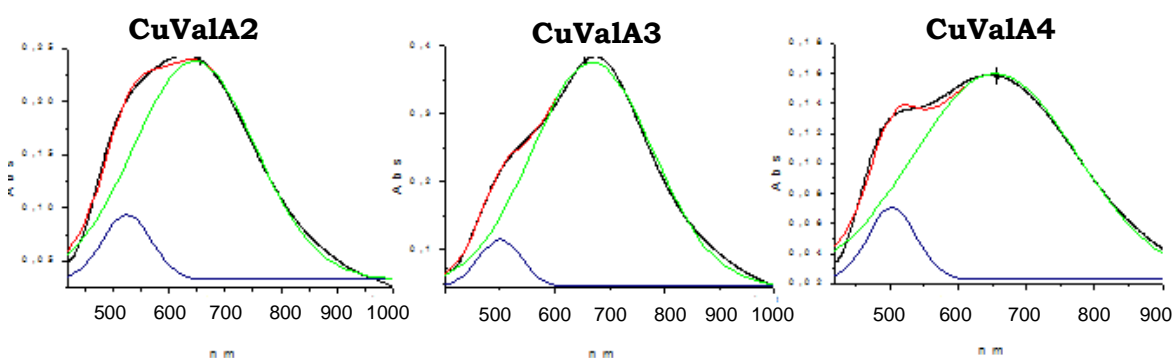


Figura 5.26. Descomposición de los espectros de absorción UV-Vis en dos gaussianas.

³³ Polt, R.; Kelly, B. D.; Dangel, B. D.; Tadikonda, U. B.; Ross, R. E.; Raitsimring, A. M.; Astashkin, A. V. *Inorg. Chem.* **2003**, 42, 566-574. (b) Autzen, S.; Korth, H.-G.; Boese, R.; De Groot, H.; Sustmann, R. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2003**, 1401-1410.

En los tres casos se observó la formación de aproximadamente un 10 % de complejo cuadrado plano sin presencia de base. Sin embargo, para los ligandos con $n > 2$, no se observó este fenómeno. Este resultado nos indica la mayor facilidad de desprotonación que poseen los protones de amida para los ligandos de cadena corta

5.3.3.3 Estudio de la interacción con Ni (II).

La formación del complejo se llevó a cabo por reacción mol a mol entre las bis (amino amidas) y acetato de níquel en metanol y en medio básico (KOH) a temperatura ambiente durante 30 minutos. El disolvente se evaporó posteriormente a vacío, obteniéndose un complejo rojizo que se lavó con tolueno seco.

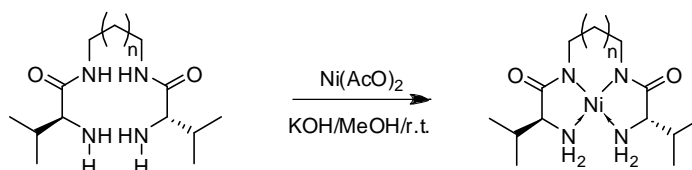


Figura 5.27. Formación del complejo de níquel.

5.3.3.3.1. Estudio mediante espectroscopia de FT-IR.

La formación del complejo de níquel en medio básico se pudo seguir fácilmente por espectroscopia de FT-IR. Así por ejemplo, la banda N-H única a 3298 cm^{-1} en las bis (amino amidas) libres se desdobra en dos bandas a 3221 y 3354 cm^{-1} , disminuyendo además de intensidad. Este proceso se corresponde, con la presencia de dos agrupaciones N-H de amina claramente diferenciadas en el complejo de Ni. Por otro lado la banda amida que aparece aproximadamente a 1693 cm^{-1} en la bis (amino amida) libre, se desplaza en el complejo a 1570 cm^{-1} , lo que es claramente indicativo de la desprotonación de la amida.

5.3.3.3.2. Estudio mediante espectroscopia UV-Vis.

En la siguiente figura se muestran disoluciones de las bis (amino amidas) con acetato de níquel (II), siendo la concentración de ambos 0.03 M en metanol. La primera muestra contiene una disolución de $\text{Ni}(\text{AcO})_2$ en metanol, en la que el níquel (II) presenta una geometría octaédrica y se toma como muestra control. Como puede verse en la Figura 5.28, las disoluciones de los ligandos con níquel (II) en ausencia de base presentan colores pálidos, azul o azul-verdoso, típicos de los complejos de geometría octaédrica.

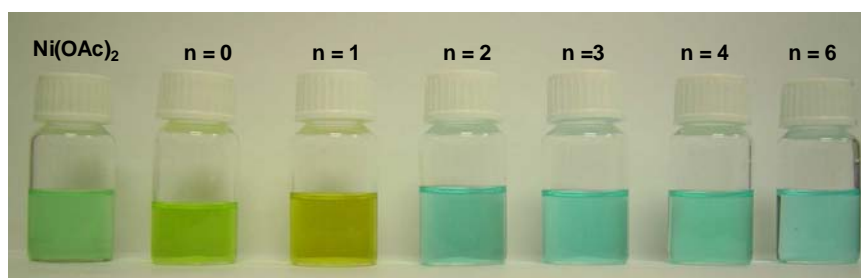


Figura 5.28. Formación de los complejos de níquel con bis(amino amidas) en ausencia de base.

A continuación se muestran las mismas disoluciones tras la adición de 2.5 equivalentes de base (KOH en metanol), observándose un cambio de coloración indicativo de que se ha producido un cambio en la coordinación del níquel (II). Esto se debe a que la adición de la base provoca la desprotonación de los N-H de amida y por tanto se forma un compuesto cuadrado plano característico por su color anaranjado.

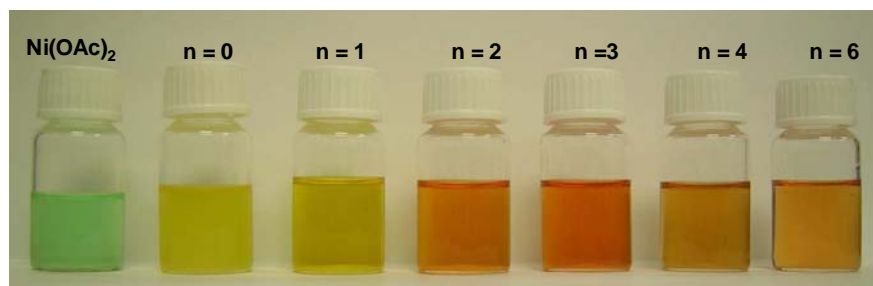


Figura 5.29. Formación de los complejos de níquel con bis(amino amidas) en presencia de base.

Con el fin de estudiar más detalladamente el fenómeno observado, se realizó un estudio de los complejos de níquel utilizando la espectrofotometría de UV-Vis. Para empezar este estudio espectrofotométrico se realizaron una serie de ensayos preliminares, que se exponen a continuación.

En primer lugar se estudió la absorción de las bandas d-d del Ni^{2+} en las siguientes condiciones:

1. $\text{Ni}(\text{AcO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ en metanol.
2. $\text{Ni}(\text{AcO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y Et_2NH en metanol.
3. $\text{Ni}(\text{AcO})_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ y $n\text{-PrNH}_2$ en metanol.

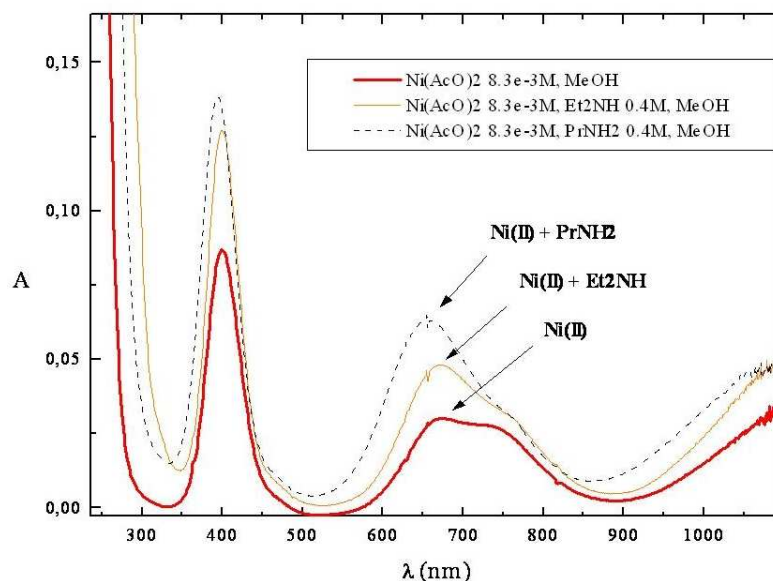


Figura 5.30. Absorción de los complejos de níquel de referencia en metanol.

Estos experimentos se llevaron a cabo con el fin de comprobar la absorción del metal libre y en ambientes bastante similares a los que se pueden dar en la coordinación de las bis (amino amidas). El desdoblamiento de la banda a 650 nm de los espectros se debe al acoplamiento spin-orbital que mezcla los estados ${}^3T_{1g}(F)$ y 1E_g , cuyas energías para el valor de Δ_o dado por cuatro moléculas de H_2O están muy próximos, mientras que al reemplazarlos por ligandos de campo alto, las energías están más separados y no se produce la mezcla de los estados al menos de forma significativa. En todos los casos se observaron dos máximos de absorción centrados sobre los 390 nm y 700 nm, correspondientes a la absorción típica de los complejos octaédricos (Figura 5.31). A esta conclusión se llegó por comparación con los espectros de absorción de dos complejos de níquel, perfectamente caracterizados y de geometrías conocidas tales como:

- $NiCl_2 \cdot 4H_2O$, complejo octaédrico de color azul.
- $Ni(II)$ -Cyclam, complejo cuadrado plano de color amarillo

Los espectros de absorción de ambos complejos se muestran en la Figura 5.31.

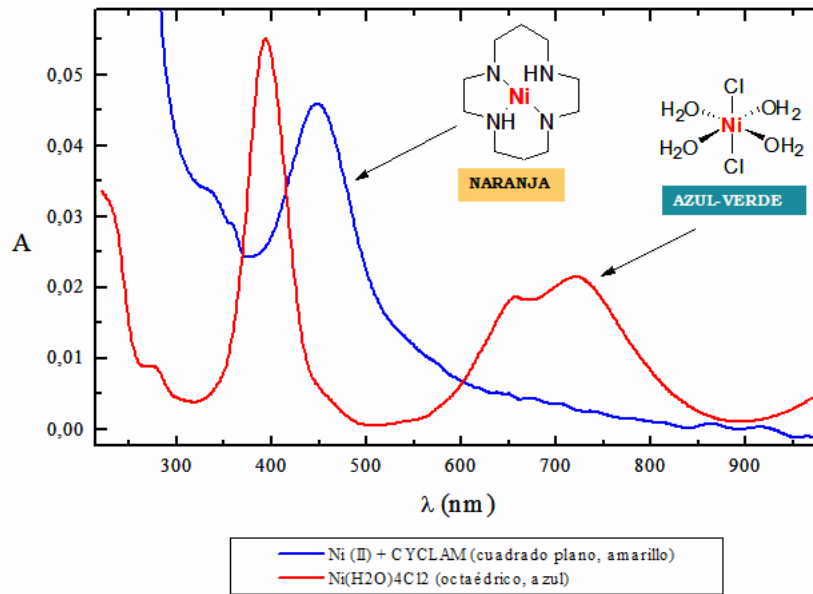


Figura 5.31. Espectros de absorción para un complejo octaédrico y cuadrado plano de Ni(II).

El número de coordinación máximo del níquel (II) es seis. En una simetría octaédrica, la configuración d^8 del níquel (II) da una configuración $(t_{2g}^6)(e_g^2)$. La presencia de dos electrones desapareados en el nivel energético e_g significa que los complejos octaédricos de Ni (II) son paramagnéticos, con un momento magnético en el rango de 2.9-3.3 M.B. Existen tres transiciones posibles, aunque a simple vista parezca que sólo puedan existir dos: la promoción de un electrón para dar la configuración $(t_{2g}^5)(e_g^3)$, y la promoción de dos electrones para dar la configuración $(t_{2g}^4)(e_g^4)$. Sin embargo, la promoción de un electrón para dar la configuración $(t_{2g}^5)(e_g^3)$ puede ocurrir de dos maneras diferentes. En el estado energético $(t_{2g}^5)(e_g^3)$, los dos huecos están lo más alejados posible en el espacio, i.e. en $d(xy)$ y $d(z^2)$ con un solapamiento espacial pequeño, lo cual minimiza la repulsión electrostática. Alternativamente, los huecos pueden estar en $d(xy)$ y $d(x^2-y^2)$ que tienen un gran solapamiento orbital con una repulsión electrónica importante.

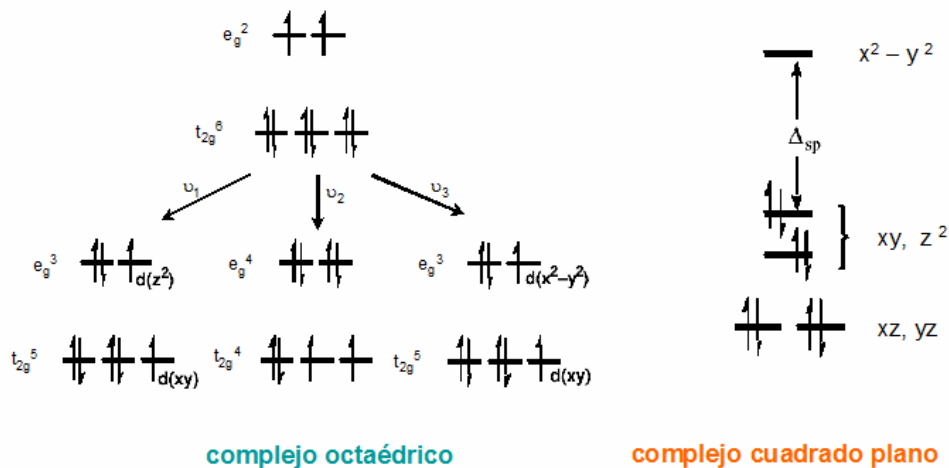


Figura 5.32. Distribución orbitalica para un complejo octaédrico y cuadrado plano de Ni (II).

Típicamente, ν_1 (la transición de menor energía) tiene lugar en la región 800-1300 nm (dependiendo del parámetro de energía de desdoblamiento del campo cristalino Δ_0). Ésta puede estar por encima del límite del espectrofotómetro (i.e. $\lambda < 1100$ nm) y puede que no sea observable. La segunda transición ν_2 ocurre a 500-750 nm, en medio de la región visible y es siempre visible claramente. La transición de mayor energía ν_3 ocurre en la región UV, a 350-400 nm. A veces ν_3 no se detecta debido a que puede ser enmascarada por otras transiciones de mayor intensidad en la región UV.

Una característica importante de estas transiciones es que son débiles, con coeficientes de extinción molar (ϵ) del orden de $1\text{-}30\text{ M}^{-1}\text{ cm}^{-1}$. Éstos son valores bajos y por lo tanto el color de los complejos octaédricos será muy pálido. Esto es debido a una regla de selección conocida como regla de selección de Laporte que dice que en una molécula con un centro de inversión (como es el caso de un octaedro) las únicas transiciones permitidas son aquellas en las que hay cambio de la paridad. Por tanto, las transiciones d-d están prohibidas, lo que daría lugar a complejos incoloros, pero debido a que existen distorsiones en la geometría (como consecuencia de la vibración de los enlaces M-L), las transiciones ocurren pero con menor intensidad. Generalmente, los complejos con aminas son de color azul pálido o púrpura, lo que contrasta con el color verde claro de ion níquel hexaquo. Esto se debe a que las bandas de absorción se desplazan cuando el agua es reemplazada por otros ligandos. Como se observa en la Figura 5.31, el complejo octaédrico de $\text{NiCl}_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ presenta unas bandas de absorción centradas a 390 y 700 nm.

Por otro lado, la geometría cuadrado-plana del níquel (II) resulta de la distribución orbitalica que se muestra en la Figura 5.31, en la que el orbital $d(x^2-y^2)$ está muy separado energéticamente de los otros cuatro niveles energéticos. El resultado es que los ocho electrones están apareados en los cuatro orbitales de menor energía y el complejo es diamagnético con un momento magnético de 0 M.B. Los complejos con geometría cuadrado-plana sólo se forman con ligandos de campo alto, que por definición son buenos aceptores π ; los electrones en estos complejos están deslocalizados en los ligandos y los espectros no pueden explicarse simplemente en términos de las transiciones d-d. Como el parámetro de desdoblamiento del campo de los ligandos Δ_{sp} es muy grande, las transiciones serán de mayor energía. Generalmente los complejos cuadrado-planos presentan una transición intensa en la región azul del UV cercano del espectro (300-450 nm). Los espectros de UV-Vis de los complejos cuadrado-planos de Ni (II) se caracterizan por una ausencia de transiciones d-d de baja intensidad en la región visible del espectro que son características de los complejos octaédricos y tetraédricos. En la Figura 5.31, se puede apreciar que el

complejo cuadrado plano de Ni(II)-Cyclam presenta una banda de absorción centrada a 450 nm.

A continuación se estudió mediante espectrofotometría de UV-visible la formación de los complejos de níquel. Todos los espectros se registraron en metanol y en el intervalo de longitudes de onda de 300 a 1200 nm. En la Figura 5.33, la línea de color negro representa el complejo octaédrico de acetato de níquel (II) tetrahidrato, que se caracteriza por unas bandas de absorción centradas a 390 y 640 nm; típicas de los complejos octaédricos de níquel (II). La línea roja corresponde a la disolución de la bis(amino amida) y acetato de níquel (II) tetrahidrato; mientras que la línea azul corresponde a la disolución de la bis(amino amida) y acetato de níquel (II) tetrahidrato en presencia de 2.3 equivalentes de KOH.

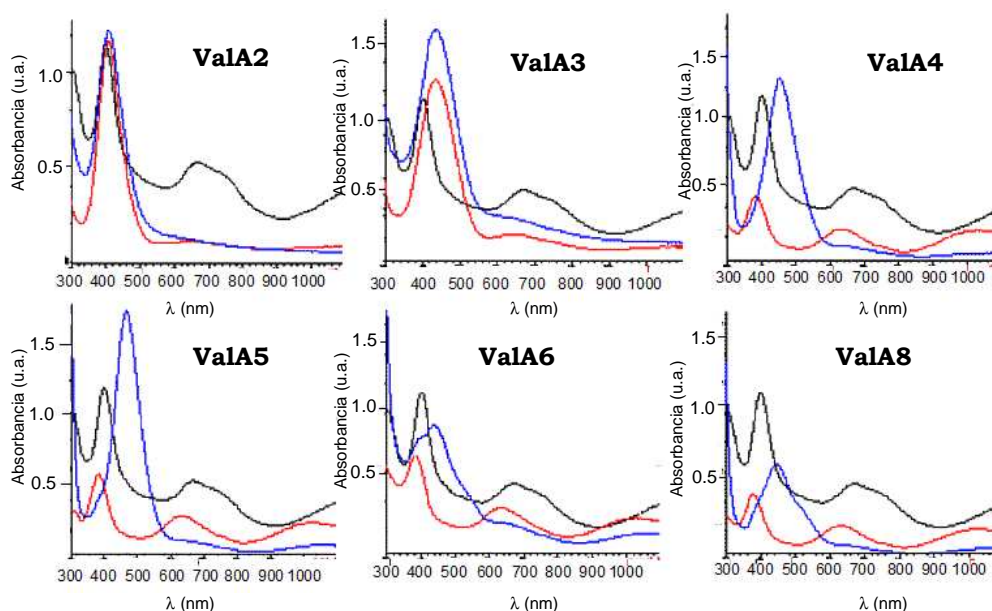


Figura 5.33. Espectros de absorción UV-Vis para las bis(amino amidas) **ValAN** y Ni (II).

Como puede verse en los espectros de UV-Vis de la Figura 5.33 en ausencia de base los espectros correspondientes a la mezcla de bis(amino amida) y $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ son similares en la mayor parte de los casos a los del propio $\text{Ni}(\text{OAc})_2$, observándose pequeños desplazamientos de la banda a 700 nm correspondiente a un complejo octaédrico. Estos desplazamientos pueden atribuirse a la sustitución de alguna de las moléculas de agua por ligandos amina. Sin embargo, en el caso de los compuestos con espaciadores más cortos, se observa una variación significativa y la aparición de una única banda a 400 nm, indicativa del complejo cuadrado plano. Este resultado nos indica que se forma el complejo cuadrado plano en ausencia de base. Al añadir la base a la disolución de la bis (amino amida) y $\text{Ni}(\text{OAc})_2$, en todos los casos, la banda correspondiente al complejo aparece centrada en torno a 440 nm que corresponde a

una banda típica de un complejo cuadrado plano. A su vez, también se produce un aumento en la intensidad de las bandas, que también es una característica de los complejos cuadrado planos de Ni (II). Una vez más, queda de manifiesto que la adición de la base provoca un cambio en la coordinación de los complejos de níquel (II) como se deduce del desplazamiento de las bandas de absorción.

Los resultados obtenidos demuestran que es necesaria la desprotonación de los grupos amida para la formación de los complejos metálicos de níquel (II). Con la finalidad de confirmar la participación de los grupos amida desprotonados en la coordinación al centro metálico se estudiaron los desplazamientos de las bandas de carbonilo mediante espectroscopia de FT-IR. De este modo, se observó que al pasar de la bis(amino amida) libre a la forma complejada, la banda de C=O se desplaza desde 1655 cm^{-1} a 1565 cm^{-1} . Ello corrobora la formación de complejos de Cu (II) en concordancia con los sistemas descritos anteriormente por Fenton (desplazamiento de $\nu_{\text{C=O}}$ desde 1652 cm^{-1} a 1599 cm^{-1} para un complejo de Ni (II)).

Los principales parámetros espectroscópicos de los complejos de Ni (II) resultantes se recogen en la Tabla 5.12.

Tabla 5.11. Parámetros de los complejos de Ni (II) de las bis(amino amidas derivadas de valina.

Ligando	n	$\lambda_{\text{max}}(\text{d-d}), (\text{nm})$	$\epsilon, (\text{M}^{-1}\text{ cm}^{-1})$	$\nu_{\text{(C=O)}}, \text{cm}^{-1}$
ValA2	0	439	60	1566
ValA3	1	437	132	1567
ValA4	2	455	75	1567
ValA5	3	468	75	1566
ValA6	4	440	53	1566
ValA8	6	445	43	1565

El siguiente paso consistió en realizar un estudio de las bandas de absorción d-d del Ni(II) en el complejo formado con la bis (amino amida) con cuatro carbonos en el puente bisamínico, (**ValA4**) que une ambas amidas. Los espectros obtenidos tras adicionar diferentes equivalentes de base se muestran en la Figura 5.34.

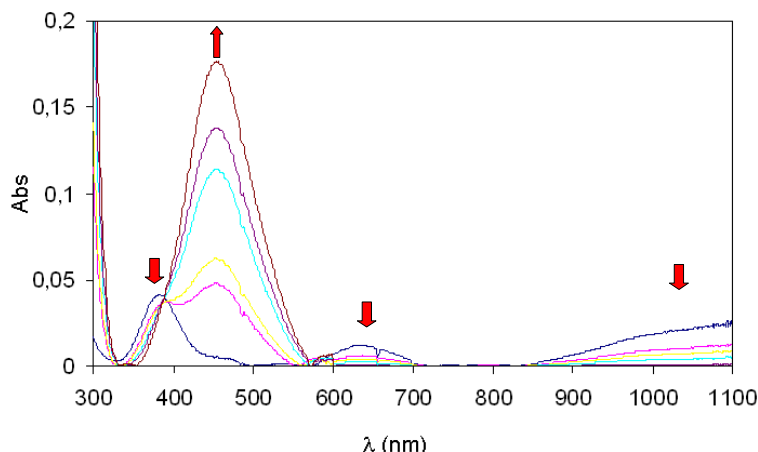


Figura 5.34. Variación de la absorción del complejo NiValA4

A la vista de la evolución de las bandas en los espectros registrados, es evidente que se produce un cambio en la coordinación del níquel y el ligando, a medida que aumentaba la concentración de base añadida, pasando de una coordinación octaédrica a una coordinación cuadrado plana. La Figura 5.34 muestra como decrecen las bandas correspondientes al complejo octaédrico a 390 y 700 nm y como crece la banda sobre 450 nm, correspondiente al complejo cuadrado plano de níquel (II).

Por otra parte, en la Figura 5.35 se ha representado la absorbancia de la banda correspondiente al complejo cuadrado plano, frente a los equivalentes de KOH añadidos. Se puede observar como la absorbancia del complejo crece conforme aumenta la concentración de base en el medio, hasta alcanzar un máximo para la adición de dos equivalentes de base, no produciéndose ulteriores aumentos de la absorbancia del complejo para mayores excesos de base.

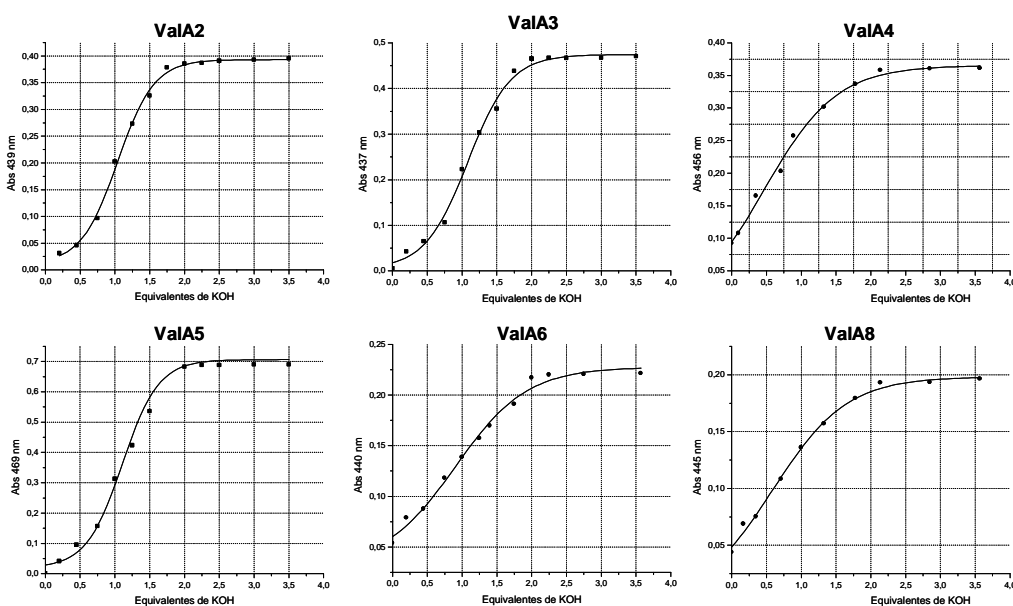


Figura 5.35. Variación de la absorbancia, al añadir base, en el máximo

de la banda correspondiente al complejo cuadrado plano del complejo Ni(II) para las distintas bis (amino amida).

Los hechos experimentales reflejados en la Figura 5.35 pueden interpretarse de forma relativamente satisfactoria si se supone la desprotonación progresiva de los dos nitrógenos de los grupos amida presentes en el ligando. La desprotonación y la participación en la complejación de estos dos nuevos centros de la molécula llevaría consigo el cambio de coordinación del níquel, tal como se refleja en el cambio de color que se observa a simple vista, desde un color verde a otro anaranjado. De modo que los dos átomos de hidrógeno de la amida se eliminan durante el proceso de complejación formando un complejo de níquel (II) neutro.

5.3.3.3.3. Determinación de la estequiometría de los complejos de Ni (II) en disolución mediante el método de las variaciones continuas (“Job-plot”).

Para determinar la estequiometría de los complejos formados entre las distintas bis(amino amidas) con el níquel (II), se empleó el método de las variaciones continuas (“Job-plot”).³⁴ Para llevar a cabo este experimento se prepararon 20 disoluciones que contenían el ligando de tipo bis(amino amida) (L) y acetato de níquel (M) de tal modo que L+M permanecía constante e igual a 3.0×10^{-5} M, pero conteniendo cantidades crecientes de Ni (II). En todos los casos se añadieron 2.2 equivalentes de KOH en relación al ligando para favorecer la desprotonación de los grupos amida. De este modo, cada disolución estaba caracterizada por una fracción molar de níquel (II), que viene definida mediante la expresión $f_M = M / (L+M)$, siendo M y L las concentraciones del ligando de tipo bis(amino amida) y Ni(OAc)₂, respectivamente. Las disoluciones una vez preparadas se dejaron a temperatura ambiente durante 1 hora y transcurrido este tiempo se realizaron las medidas de absorción.

³⁴ (a) Schneider, H. J.; Yatsimirsky, A. *Principles and Methods in Supramolecular Chemistry*, Wiley: New York: **2000**. (b) Job, P. *Ann. Chim.* **1928**, 9, 113-203.

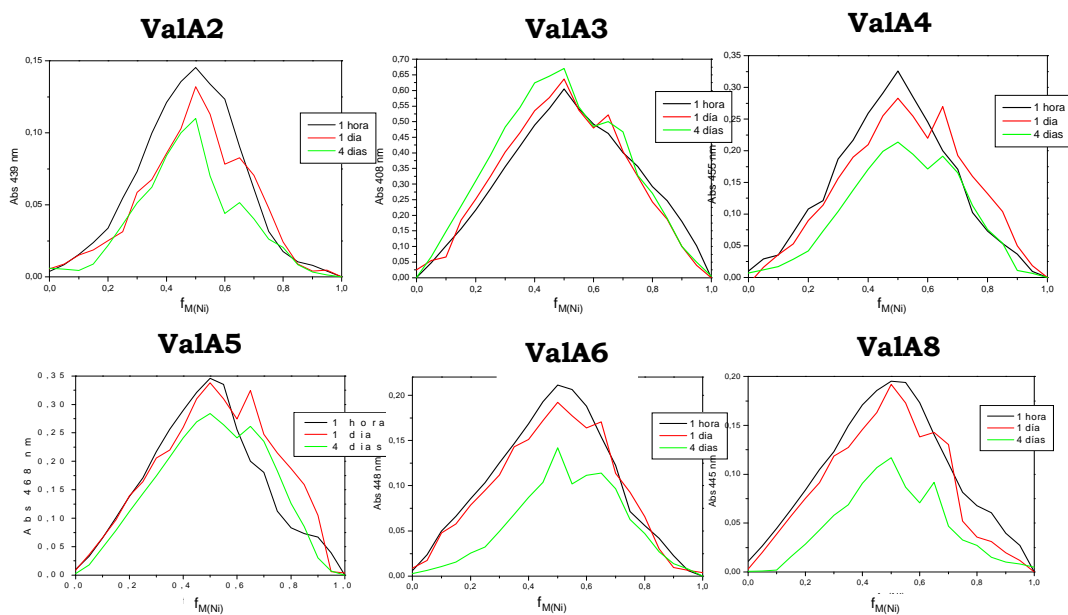


Figura 5.36. Absorbancias frente a la fracción molar de níquel (II).

Así, la absorbancia a diferentes longitudes de onda se representó frente a la fracción molar f de Ni (II) (Figura 5.36) dando lugar a una curva con un máximo (línea negra) centrada en 0.5. Dicho valor implica una relación $L/M = 1$ que puede asignarse a un complejo 1:1. Sin embargo, al repetir la medida al cabo de 1 día y 4 días, se observó un cambio en el “Job-plot” obtenido, observándose dos picos claros para los valores de 0.5 y 0.7. El valor de 0.5 implica una relación $L/M = 1$ que puede asignarse a un complejo 1:1 mientras que el valor 0.7 puede aproximarse al de 0.66 que representa a una relación $M/L = 2$, y que correspondería a un complejo ligando:metal de estequiometría 1:2.

Estos resultados pueden interpretarse mediante la existencia de complejos L:Ni con dos estequiometrías diferentes, 1:1 y 1:2. Los complejos 1:1 son los que se formarían inicialmente, pero en presencia de un exceso de metal también se puede alcanzar la estequiometría 1:2, aunque las cinéticas lentas existentes para el intercambio de ligando alrededor del Ni hacen que la aparición de estos complejos 1:2 sólo se detecte al cabo de un período prolongado. La situación general se presenta en la Figura 5.35. Esta figura debemos entenderla como una simplificación de las especies posibles que se puedan, donde L representa cualquier molécula que se pueda coordinar con el níquel, acetato, agua, átomos de nitrógeno u oxígeno de otras bis(amino amidas), etc.

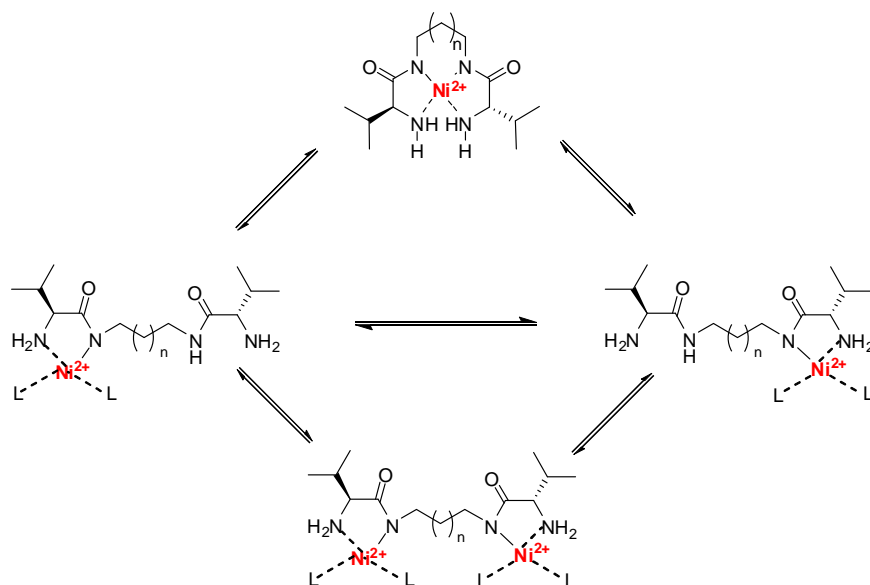


Figura 5.37. Equilibrios de los complejos de Ni (II).

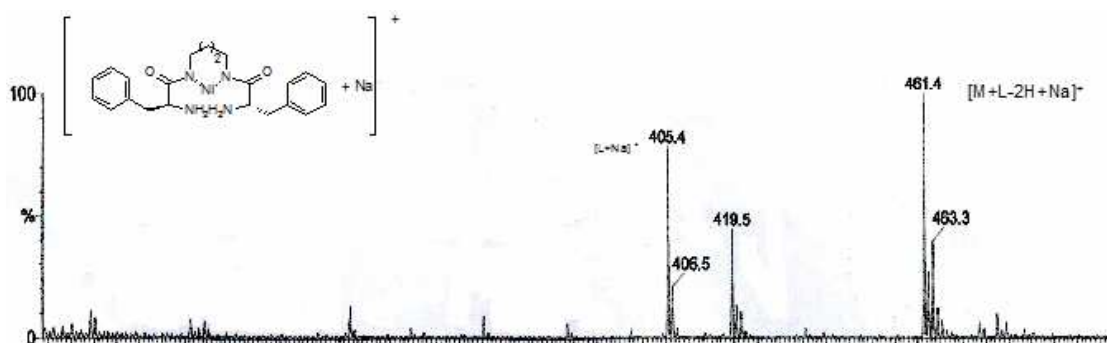
5.3.3.3.4. Estudio por espectrometría de masas ESI-MS.

La técnica de espectrometría de masas ESI-MS permite la detección en disolución de especies a bajas concentraciones. Por esta razón, se decidió llevar a cabo un estudio mediante espectrometría de masas ESI-MS para detectar las especies que se forman. En el estudio llevado a cabo para monitorizar la formación del complejo metálico en MeOH, a temperatura ambiente se detectó la formación del complejo 1:1 de un modo muy rápido para la serie de bis(amino amidas) empleada en este estudio (**PheAN**). Así, tras 5 minutos de mezcla de la sal metálica y el ligando en medio básico se observó la presencia del pico correspondiente al complejo metálico de Ni (II), que se atribuyó a un complejo cargado formado por una molécula de bis(amino amida), un átomo de Ni y otro de sodio. En la Tabla 5.13 se muestran los picos más significativos observados en los espectros de masas ESI-MS para los ligandos derivados de valina en presencia de Ni (II).

Tabla 5.13. Picos significativos de los espectros de masas ESI-MS.

Ligando	m/z	m/z
	[L + Na] ⁺	[L - 2H + Ni + Na] ⁺
PheA2	377.3	433.3
PheA3	391.3	447.3
PheA4	405.4	461.4
PheA5	429.4	475.4
PheA6	433.4	489.4
PheA8	461.5	515.5

En la Figura 5.38 muestra el espectro de masas ESI-MS para el caso de la bis(amino amida) con el espaciador de cuatro átomos de carbono (**PheA4**), se observa que al basificar el medio de reacción con una base fuerte (KOH) se observa la presencia de un complejo cargado formado por una molécula de bis(amino amida), un átomo de Ni y otro de sodio.


Figura 5.38. Espectro de masas ESI-MS para el complejo **Ni-PheA4**.

5.3.4. Sistemas catalíticos para la adición enantioselectiva de reactivos de dialquilzinc a aldehídos.

Como se ha visto en los apartados anteriores, la reacción de adición asimétrica de reactivos de dialquilzinc a aldehídos constituye una de las reacciones más importantes de formación de enlaces C-C y la reacción de adición asimétrica de dietilzinc se ha convertido en un test clásico para el diseño de nuevos sistemas catalíticos.

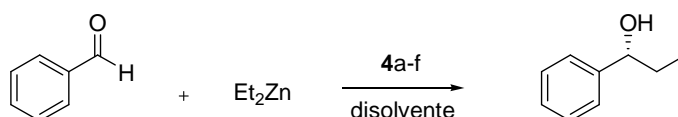
5.3.4.1. Catálisis mediante complejos de Zn (II) preparados “*in situ*”.

5.3.4.1.1. Optimización de las condiciones de reacción.

En este apartado, en primer lugar, se llevó a cabo un estudio para determinar las condiciones óptimas de la reacción de adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos catalizada por los ligandos preparados de tipo bis (amino amida). Dado que el benzaldehído ha sido el sustrato más utilizado en las reacciones de adición de dialquilzinc a aldehídos, nos centramos en la adición de dietilzinc a benzaldehído para optimizar las condiciones de reacción y aplicarla posteriormente a otros aldehídos. Para ello, se estudió la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído en presencia de una cantidad catalítica del ligando quiral **ValA3**. Este ligando, se sintetizó a partir de *L*-valina y un espaciador alifático con tres átomos de carbono y se seleccionó para optimizar las condiciones óptimas de reacción, incluyendo el estudio de diferentes variables, tales como: (a) naturaleza del disolvente, (b) influencia de la temperatura, (c) carga del ligando, (d) influencia del espaciador metilénico y (e) influencia de la cadena lateral del aminoácido.

5.3.4.1.1.1. Estudio del efecto del disolvente y la temperatura.

Tal como hemos venido haciendo, se empezó la investigación trabajando a 0°C en hexano en presencia de un 5% molar de ligando **ValA3**, 2.2 equivalentes de dietilzinc (1M en hexano) y 1 equivalente de benzaldehído. En este estudio, el complejo catalítico de Zn (II) se preparó *in situ* a partir de Et₂Zn y el ligando **ValA3**.³⁵ Para ello, el ligando junto con el primer equivalente Et₂Zn disueltos en hexano, se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se añadió el segundo equivalente de dietilzinc a 0°C y después de media hora se inyectó el benzaldehído. La reacción se agitó a 0°C hasta que el progreso de la reacción se detuvo por la adición de una disolución de HCl 1M. El producto se aisló de la mezcla de reacción y su exceso enantiomérico se determinó por cromatografía de HPLC. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.14.



³⁵ La desprotonación de la amida puede monitorizarse mediante la espectroscopia de IR a través del desplazamiento de la banda C=O a frecuencias más bajas (de 1651 a 1548 cm⁻¹). Tras la adición del primer equivalente de Et₂Zn se observa una emisión de etano, lo que indica la correspondiente desprotonación de la amida y la formación de un complejo metálico de Zn (II).

Figura 5.39. Adición enantioselectiva de Et₂Zn a benzaldehído.

Como se observa en la Tabla 5.14, la adición de dietilzinc a benzaldehído a 0°C en hexano permitió alcanzar, tras 24 horas, una conversión del 87% con una selectividad del 86% y un exceso enantiomérico del 99%. En las mismas condiciones pero tras 48 horas, se obtuvo una conversión cuantitativa. Al investigar el efecto del disolvente, se encontró que éste producía un efecto notable sobre la conversión y enantioselectividad de la reacción. Al igual que se ha observado con las α-amino amidas, los disolventes no coordinantes como el tolueno y hexano dieron mayores enantioselectividades que disolventes con capacidad coordinante como el THF, siendo las diferencias en la selectividad menos significativas. Al cambiar de hexano a tolueno la enantioselectividad disminuyó ligeramente (e.e. del 99 al 90%), sin embargo la conversión se redujo drásticamente. El THF, un disolvente polar con capacidad coordinante mostró una buena conversión pero una enantioselectividad moderada (e.e. 68%) tras 24 horas, en concordancia con los resultados obtenidos por Soai con ligandos bidentados.³⁶ Es destacable que el efecto contrario (aumento de la enantioselectividad) fue encontrado por Dangel y Polt en el caso de los ligandos tetradentados **3**.^{10b} En el caso de disolventes como CHCl₃ y CH₃CN, las conversiones fueron relativamente menores respecto a las obtenidas en hexano, al igual que la enantioselectividad observada, siendo mejor en CH₃CN (e.e. 91%) que en CHCl₃ (e.e. 76%). Así pues, como disolvente de la reacción se utilizó en adelante el hexano.

Tabla 5.14. Adición de Et₂Zn a benzaldehído en presencia de un 5% molar de **ValA3**.^a

Disolvente	T(°C)	Tiempo (h)	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
Hexano	0	24	87	86	99 (S)
Hexano	0	48	99	87	99 (S)
THF	0	24	87	76	68 (S)
CH ₃ CN	0	24	69	77	91 (S)
Tolueno	0	24	65	82	90 (S)
CHCl ₃	0	24	59	79	76 (S)
Hexano	-20	24	64	89	99 (S)
Hexano	+25	24	91	65	79 (S)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et₂Zn y ligando **ValA3** de 1:2.2:0.05.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiralcel OD).

Tras estudiar el disolvente, seguidamente se estudió la influencia de la temperatura sobre esta reacción. Inicialmente la reacción se llevó a cabo mediante una adición lenta de Et₂Zn en hexano sobre la disolución del ligando **ValA3** a 0°C. A esta temperatura se obtuvo un 99% de exceso enantiomérico y una conversión del

³⁶ Soai, K.; Ookawa, A.; Kaba, T.; Ogawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7011-7015.

87%. Sin embargo, a -20°C , el rendimiento al cabo de 24 horas fue del 64%; sin embargo el exceso enantiomérico no se vio afectado, manteniéndose en el 99%. Por otra parte, al llevar a cabo la reacción a temperatura ambiente, el exceso enantiomérico disminuyó al 79%.

Este resultado contrasta con el obtenido con las α -amino amidas, para las cuales no se observa la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído en fase homogénea.³⁷

5.3.4.1.1.2. Estudio de la relación molar del ligando.

Para determinar la cantidad de ligando necesaria para llevar a cabo la adición de dietilzinc a benzaldehído se investigó dicha reacción en presencia de diferentes cantidades del ligando **ValA3**. En este estudio, las concentraciones de benzaldehído y dietilzinc se mantuvieron constantes a 0.3 y 0.6 mM, respectivamente, llevando a cabo la reacción a 0°C en hexano durante 24 horas. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.15.

Tabla 5.15. Adición de Et_2Zn a benzaldehído para diferentes cantidades de **ValA3**.^a

% mol ValA3	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^b
0.05	47	61	52 (S)
0.1	70	76	69 (S)
0.5	80	85	87 (S)
1	85	85	89 (S)
5	87	86	99 (S)
10	90	88	99 (S)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et_2Zn de 1:2.2. La relación molar de ligando viene indicada en la tabla. ^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiralcel OD).

Como se puede observar en la Tabla 5.15, cuando se emplearon cargas de **ValA3** entre 0.1 y 0.05% molar, se obtuvieron bajas conversiones y excesos enantioméricos tras 24 horas. En presencia de un 0.5% molar del mismo, la enantioselectividad observada fue del 87%, con un 80% de conversión. Los resultados óptimos, en términos de conversión y enantioselectividad se obtuvieron cuando se utilizó un 5%

³⁷ Burguete, M. I.; Collado, M.; Escorihuela, J.; Galindo, F.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V. ; Vicent, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6891-6894.

molar de **ValA3**. Un posterior incremento de la cantidad de ligando al 10% molar no mejoró significativamente los resultados anteriores.

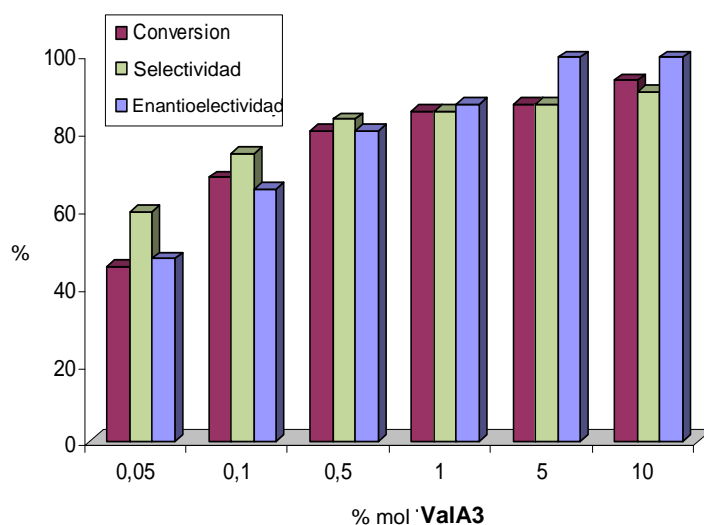


Figura 5.40. Efecto de la cantidad de ligando **ValA3**.

5.3.4.1.2. Estudio de la influencia del espaciador metilénico.

A continuación se analizó la capacidad de los distintos ligandos preparados para inducir enantioselectividad en la adición de dietilzinc a benzaldehído. Las reacciones de adición se llevaron a cabo empleando las condiciones óptimas de reacción y en presencia de las bis (amino amidas) derivas de la valina con espaciadores de diferente longitud ($n = 0, 1, 2, 3, 4, 6$), es decir en hexano a 0°C , y en presencia de un 5% molar de ligando. Los resultados obtenidos tras 24 horas se muestran en la Tabla 5.16. Las conversiones a 48 horas se muestran entre paréntesis y, como puede observarse, son prácticamente cuantitativas.

Tabla 5.16. Adición de Et_2Zn a benzaldehído en presencia de las bis (amino amidas) **ValAN**.^a

Ligando	n	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
ValA2	0	72 (98)	87	92 (S)
ValA3	1	87 (99)	87	99 (S)
ValA4	2	85 (99)	86	99 (S)
ValA5	3	77 (99)	80	97 (S)
ValA6	4	72 (98)	85	95 (S)
ValA8	6	77 (97)	83	89 (S)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et_2Zn y ligando **ValA3** de 1:2.2:0.05.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiralcel OD).

Como se observa en la Tabla 5.16, la adición de dietilzinc a benzaldehído condujo, en todos los casos, a la formación del alcohol secundario con configuración *S*. Aunque

las conversiones variaron entre 72 y 87% tras 24 horas; se obtuvieron conversiones prácticamente cuantitativas tras 48 horas de reacción (valores entre paréntesis). Los resultados mostraron que la longitud del espaciador no tenía un efecto significativo. Únicamente al utilizar el ligando con el espaciador de mayor longitud, derivado de la 1,8-octanodiamina **ValA8**, la enantioselectividad disminuyó ligeramente (e.e. 89%).

En segundo lugar, se estudió la capacidad para inducir enantioselectividad de los distintos ligandos de tipo bis (amino amida) en la adición de reactivo de dimetilzinc a aldehídos. Las reacciones se llevaron a cabo empleando igualmente 2.2 equivalentes de Me_2Zn y un 5% molar de la correspondiente bis(amino amida), utilizando las condiciones de reacción optimizadas para el Et_2Zn (hexano a 0°C). Los resultados mostraron que los ligandos conducían esta vez a rendimientos y excesos enantioméricos inferiores (Tabla 5.17). Las conversiones a 48 horas se muestran entre paréntesis y, como puede observarse, son prácticamente cuantitativas. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.17 y mostraron una tendencia similar a la encontrada en el caso del Et_2Zn . En ambos casos, los ligandos **ValA3** y **ValA4**, con espaciadores alifáticos de 3 y 4 átomos de carbono, respectivamente, presentaron una eficiencia catalítica ligeramente superior al resto.

Tabla 5.16. Adición de Me_2Zn a benzaldehído en presencia de las bis (amino amidas) **ValAN**.^a

Ligando	n	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
ValA2	0	71 (99)	83	89 (S)
ValA3	1	83 (99)	85	90 (S)
ValA4	2	82 (99)	82	92 (S)
ValA5	3	74 (99)	80	90 (S)
ValA6	4	72 (99)	81	89 (S)
ValA8	6	75 (99)	80	85 (S)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Me_2Zn y ligando **ValA3** de 1:2.2:0.05.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por GC.

Con el fin de explicar la poca influencia de la cadena del espaciador en las bis(amino amidas) se decidió llevar a cabo un estudio computacional de las geometrías de los correspondientes complejos de Zn (II) de estequiometría 1:1. Los estudios de modelización molecular fueron llevados a cabo con el programa Gaussian'03 a nivel DFT (B3LYP) y sugieren que la flexibilidad estructural de los ligandos de tipo bis(amino amida) permite acomodar una disposición tetraédrica del Zn (II) mediante pequeñas modificaciones estructurales. Así mismo, los experimentos de ESI-MS confirmaron la formación de los correspondientes complejos de estequiometría 1:1 para todos los ligandos, independientemente de la longitud de la cadena del

espaciador. Esta característica podría ser la responsable de la escasa influencia del espaciador en la adición de dietilzinc a benzaldehído, y que la reacción transcurra a través del mismo estado de transición para todas las bis(amino amidas) de la serie.

5.3.4.1.3. Estudio de la influencia de la cadena lateral del aminoácido.

La eficacia de las bis (amino amidas) como catalizadores en reacciones enantioselectivas está íntimamente relacionada con su estructura, es decir, dependerá de la estructura del aminoácido. Tal y como se ha observado en diferentes sistemas, la cadena lateral del aminoácido es uno de los factores influyentes a la hora de formar el estado de transición del complejo catalítico entre el catalizador y los reactivos que intervienen en la reacción.³⁸ Para investigar la influencia del grupo presente en el aminoácido sobre la inducción asimétrica en la adición de dietilzinc a benzaldehído, preparamos varias bis(amino amidas) a partir de diversos aminoácidos naturales mediante la secuencia sintética descrita anteriormente, para el espaciador de tres átomos de carbono. De este modo, se sintetizaron las bis(amino amidas) **ValA3**, **PheA3**, **AlaA3**, **IleuA3** y **LeuA3** (derivadas de valina, fenilalanina, alanina, isoleucina e leucina) con rendimientos alrededor del 65% y se evaluó su eficiencia en la adición de dietilzinc a benzaldehído y 4-metoxibenzaldehído.

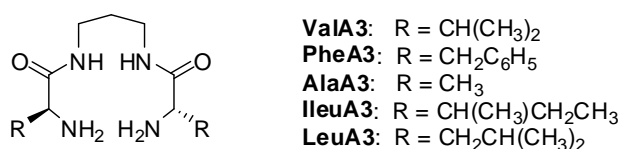
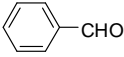
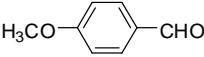
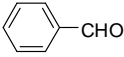
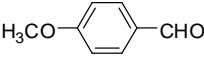
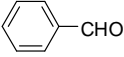
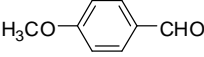
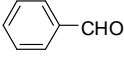
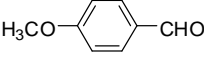
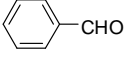
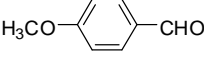


Figura 5.41. Ligandos pseudopeptídicos derivados de diversos aminoácidos.

La reacción se llevó a cabo en las condiciones de reacción optimizadas (5% molar de ligando en hexano y 2.2 equivalentes de Et₂Zn a 0°C durante 24 horas). Los resultados obtenidos para los aldehídos aromáticos utilizados se muestran en la Tabla 5.18.

³⁸ (a) Sprout, C. M.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7788-7794. (b) Richmond, M. L.; Sprout, C. M.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8835-8840.

Tabla 5.18. Efecto de la cadena lateral del aminoácido en la adición de Et₂Zn a aldehídos.^a

Aldehído	Ligando	R'	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
	ValA3	Et	85	87	99 (S)
	ValA3	Et	90	83	98 (S)
	PheA3	Et	96	89	95 (S)
	PheA3	Et	91	86	98 (S)
	AlaA3	Et	96	85	62 (S)
	AlaA3	Et	91	84	70 (S)
	IleuA3	Et	87	83	97 (S)
	IleuA3	Et	89	83	99 (S)
	LeuA3	Et	83	86	67 (S)
	LeuA3	Et	92	85	71 (S)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et₂Zn y ligando de 1:2.2:0.05.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiralcel OD) o GC.

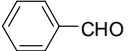
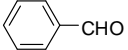
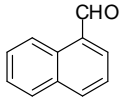
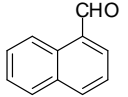

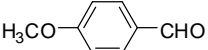
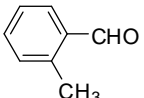
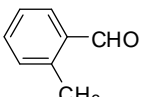
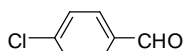
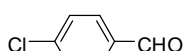
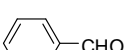
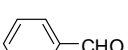
Como era de esperar, y al igual que se observó para los complejos de Ni (II) derivados de α -amino amidas, el tamaño de la cadena lateral del aminoácido tuvo un efecto significativo en la enantioselectividad del proceso catalítico. Para ligandos derivados de aminoácidos con elevado impedimento estérico en las proximidades del carbono quiral (**ValA3**, **PheA3** y **IleuA3**) no se observaron diferencias significativas en los valores del exceso enantiomérico. Sin embargo, para los ligandos derivados de la L-leucina y L-alanina (**LeuA3** y **AlaA3**) se observó una notable disminución en la enantioselectividad.

5.3.4.1.4. Alcance y limitaciones de la reacción.

Los resultados obtenidos nos animaron a extender el estudio a otros aldehídos. De este modo, decidimos estudiar la actividad catalítica de los ligandos **ValA3** (N,N'-bis(N-

L-valinil)-1,3-diaminopropano) y **ValA8** (N,N'-bis(N-L-valinil)-1,3-diaminooctano) en las condiciones de reacción optimizadas (5% molar de **ValA3** y **ValA8** en hexano y 2.2 equivalentes de Et₂Zn a 0°C durante 24 horas). Los resultados obtenidos para los aldehidos utilizados se muestran en la Tabla 5.19.

Tabla 5.18. Adición de R'_2Zn a aldehídos aromáticos catalizada por los ligandos **ValA3** y **ValA8**.^a

Ligando	n	Aldehído	R'	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
ValA3	1		Et	87	87	99 (S)
ValA8	6		Et	77	83	89 (S)
ValA3	1		Et	80	87	97 (S)
ValA8	6		Et	73	85	89 (S)
ValA3	1		Et	90	91	99 (S)
ValA8	6		Et	83	90	91 (S)
ValA3	1		Et	56	86	56(S)
ValA8	6		Et	47	84	47 (S)
ValA3	1		Et	68	86	82 (S)
ValA8	6		Et	60	81	81 (S)
ValA3	1		Me	83	85	90 (S)
ValA8	6		Me	75	80	85 (S)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Me_2Zn y ligando de 1:2.2:0.05. ^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiralcel OD) o GC.

En general, se observó que los aldehídos reaccionaron eficientemente y, en presencia de dichos ligandos, se obtuvo el producto de adición con unas conversiones entre el 47 y el 90%, y unas enantioselectividades de entre 45 y 99%. En todos los casos las selectividades estuvieron entre el 77 y el 90%. Los aldehídos aromáticos voluminosos tales como el 1-naftaldehído también mostraron elevadas enantioselectividades (e.e. 97%). Los mejores resultados en términos de conversión, selectividad y enantioselectividad (e.e. 99%) se obtuvo para el 4-metoxibenzaldehído, un sustrato con un grupo dador de electrones en la posición *para* (MeO). El efecto estérico en las proximidades del grupo carbonilo del aldehído se estudió con el *orto*-tolualdehído. En este caso, la reacción transcurrió con bajos rendimientos y excesos enantioméricos. La reacción también se llevó a cabo con aldehídos alifáticos.

Sorprendentemente, los intentos de alquilar aldehídos alifáticos, como el hexanal y ciclohexanocarbaldehído, con dietilzinc o dimetilzinc en presencia de los ligandos **ValA3** o **ValA8** fracasaron, no detectándose ninguna conversión tras 24 horas, bien a 0°C o a temperatura ambiente. Este comportamiento probablemente es debido a la baja basicidad del átomo de oxígeno en los aldehídos alifáticos y a la menor actividad de estos complejos catalíticos. Al igual que en el caso del benzaldehído, todas las adiciones a aldehídos aromáticos proporcionaron mayoritariamente los correspondientes alcoholes secundarios de configuración *S*. En todos los casos, el ligando **ValA3** reaccionó más eficientemente, obteniéndose los correspondientes alcoholes con mejores rendimientos y excesos enantioméricos que su homólogo **ValA8**.

5.3.4.2. Catálisis basada en complejos de Ni (II).

Inicialmente, se estudió la actividad catalítica del complejo de Cu (II) **CuValA3**. De este modo, se utilizó un 5% molar del complejo derivado de Cu (II) como catalizador en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído, en hexano a 0°C, no se observó ninguna inducción asimétrica tras 24 horas de reacción, dando una mezcla racémica con bajo rendimiento. Alternativamente, se estudió la reacción a -20°C en diferentes disolventes como THF, CH₂Cl₂, tolueno y hexano, obteniendo siempre una mezcla racémica y rendimientos inferiores al 10% al cabo de 24 horas de reacción. Considerando los antecedentes de nuestro grupo de investigación, se pensó en utilizar el níquel como metal catalítico, debido a los buenos resultados obtenidos previamente con los complejos derivados de α -amino amidas,^{8,9} y utilizar los complejos de níquel resultantes como catalizadores en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído.

En este apartado se analizó la capacidad de los complejos de níquel (II) derivados de los distintos ligandos preparados, de tipo bis(amino amida), para inducir enantioselectividad en la adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos aromáticos. Como se ha visto en los apartados anteriores, la reacción de adición enantioselectiva de reactivos de dialquilzinc a aldehídos constituye una de las reacciones más importantes de formación de enlaces C-C.

5.3.4.2.1. Optimización de las condiciones de reacción.

En primer lugar, se determinaron las condiciones óptimas de la reacción. Para ello, se empleó como catalizador el complejo de Ni (II) derivado de **ValA3**. El estudio incluyó diferentes variables diferentes variables, tales como: (a) naturaleza del disolvente, (b) influencia de la temperatura, (c) carga del ligando, (d) influencia del espaciador metilénico y (e) influencia de la cadena lateral del aminoácido.

5.3.4.2.1.1. Estudio del efecto del disolvente y la temperatura.

El primer ensayo se realizó llevando a cabo la adición a 0°C en tolueno en presencia de un 5% molar del complejo de Ni (II) (**NiValA3**) y 1.2 equivalentes de dietilzinc (1.1 M en tolueno). En estas condiciones se obtuvo el (*R*)-1-fenil-1-propanol con un rendimiento del 99% y un exceso enantiomérico del 87% al cabo de 24 horas. Cuando se llevó a cabo la reacción en diclorometano o THF, se produjo un descenso de la enantioselectividad, siendo éste más significativo para el caso del THF. Sin embargo, cuando la reacción se estudió en hexano, se sustituyó la disolución de Et₂Zn 1.1 M en tolueno por otra disolución 1M en hexano, también comercial (Tabla 5.20). Con este cambio de disolvente se observó una mejoría de los resultados, el rendimiento se mantuvo cuantitativo y el exceso enantiomérico aumentó hasta un 99%.

Tabla 5.20. Resultados de la adición de Et₂Zn a benzaldehído en presencia de diferentes disolventes catalizada por el complejo **NiValA3** tras 24 horas de reacción.^a

Disolvente	T (°C)	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
Tolueno	0	99	94	87 (<i>R</i>)
CH ₂ Cl ₂	0	78	91	82 (<i>R</i>)
THF	0	99	92	56 (<i>R</i>)
Hexano	0	99	99	99 (<i>R</i>)
Hexano	25	99	93	85 (<i>R</i>)
Hexano	-20	89	98	99 (<i>R</i>)
Hexano	-40	62	95	74 (<i>R</i>)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et₂Zn y complejo de Ni (II) de 1:1.2:0.05.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiralcel OD).

Por tanto, el mejor disolvente para llevar a cabo la reacción es el hexano. Seguidamente se estudió la influencia de la temperatura, para ello la reacción se estudió a diferentes temperaturas: temperatura ambiente, 0°C, -20°C y -40°C. A temperatura ambiente se obtuvo un 85% de exceso enantiomérico, claramente inferior al obtenido a 0°C (e.e. 99%). A -20°C la enantioselectividad no se modificó con respecto a los 0°C (e.e. 99%) disminuyendo ligeramente el rendimiento (conversión del 89%). A -40°C, sin embargo, el rendimiento y el exceso enantiomérico se vieron muy afectados (e.e. 74%), requiriéndose 56 horas de reacción para alcanzar un rendimiento del 90%. Así pues, de los resultados expuestos en la tabla anterior, se deduce que 0°C y hexano son las condiciones óptimas para esta reacción.

Cabe destacar que en presencia del complejo de Ni (II) derivado de la bis(amino amida) **ValA3** se obtuvo mayoritariamente el (*R*)-1-fenil-1-propanol con un rendimiento del 93% y un exceso enantiomérico del 99%, mientras que con el

catalizador de Zn (II), se había obtenido el producto de adición con un rendimiento del 76% y un exceso enantiomérico del 99%, pero con la configuración opuesta a la obtenida con el complejo de Ni (II). Este cambio en la enantioselectividad de la reacción puede ser debido a que en presencia de Ni (II) el catalizador activo es un complejo dinuclear metálico con átomos de níquel y zinc, que cataliza la reacción a través de estados de transición diferentes a los presentes en el caso del complejo de Zn (II).

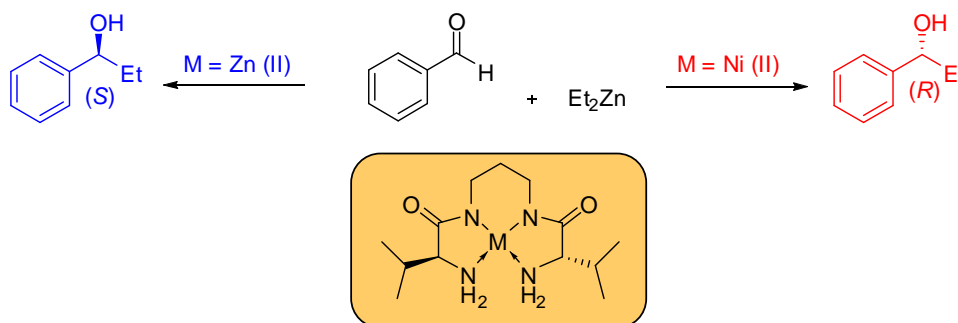


Figura 5.42. Estereocontrol dual en función del átomo metálico central.

La posibilidad de llevar a cabo un estereocontrol de una reacción mediante el empleo de complejos metálicos en los que se sustituye un metal por otro ha sido objeto de numerosos estudios en los últimos años.³⁹

Cuando se compara con más detalle los resultados obtenidos con Zn (II) y con Ni (II) para el ligando **ValA3** se puede observar no sólo que se obtienen productos de adición de configuración opuesta con excelentes enantioselectividades (99% del isómero *S* para el complejo de Zn (II), 99% del isómero *R* para el complejo de Ni (II)), sino que el complejo de Ni (II) era significativamente más activo. Así para el complejo de Ni (II), al cabo de 10 horas se completa la reacción, mientras que para el complejo de Zn (II) fueron necesarias 48 horas de reacción (Figura 5.43).

³⁹ (a) Murakami, M.; Itami, K.; Ito, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 4130-4135. (b) Shibata, N.; Ishimaru, T.; Nagai, T.; Kohno, J.; Toru, T. *Synlett* **2004**, 1703-1706. (c) Du, D.-M.; Lu, S.-F.; Fang, T.; Xu, J. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 3712-3715. (d) Desimoni, G.; Faita, G.; Guala, M.; Laurenti, A.; Mella, M. *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3816-3824. (e) Frölander, A.; Moberg, C. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1371-1374.

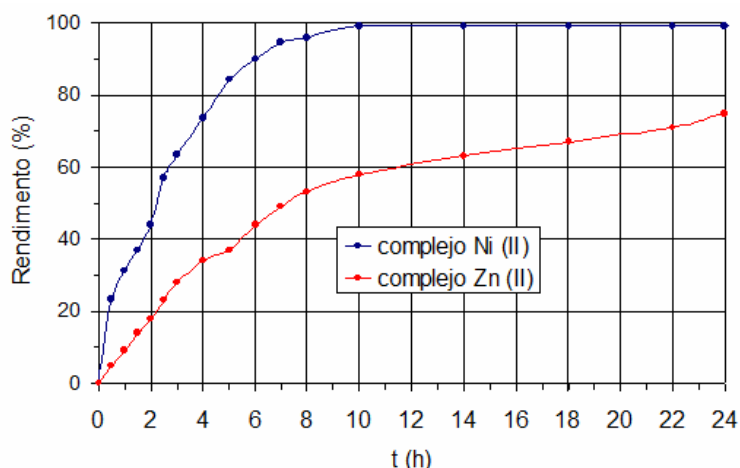


Figura 5.43. Estudio de la reacción de adición de Et_2Zn a benzaldehído catalizada por los complejos **ZnValA3** y **NiValA3**.

5.3.4.2.1.2. Estudio de la relación molar del catalizador.

A continuación se estudió la influencia de la carga de catalizador. Inicialmente la reacción se llevó a cabo en presencia de un 5% molar del complejo de Ni (II) derivado de **ValA3** en hexano a 0°C . Bajo estas condiciones se obtuvo una conversión del 99% y un exceso enantiomérico del 99% tras 10 horas de reacción. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 5.21.

Tabla 5.21. Adición de Et_2Zn a benzaldehído en presencia de diferentes cargas del complejo **NiValA3**.

% molar NiValA3	Conversión (%) ^a	Selectividad (%) ^a	e.e. (%) ^b
0.05	57	72	67 (<i>R</i>)
0.1	83	76	92 (<i>R</i>)
0.5	96	95	95 (<i>R</i>)
1	99	98	98 (<i>R</i>)
3	99	99	99 (<i>R</i>)
5	99	99	99 (<i>R</i>)
10	99	99	99 (<i>R</i>)

^a Determinada por RMN. ^b Determinado por HPLC (Chiralcel OD).

Una disminución de la carga del catalizador con desde el 5% molar hasta el 3 o el 1% molar no provocó efectos significativos en la enantioselectividad de la reacción al cabo de 10 horas. Una reducción posterior de la carga de catalizador al 0.5% molar provocó una pequeña disminución en la conversión (96%) y en la enantioselectividad (e.e. 92%). Una disminución mayor la carga del catalizador hasta el 0.1% molar provocó mayores efectos en la enantioselectividad de la reacción (e.e. 95%). Sin

embargo, la reducción de la carga al 0.05% molar causó una disminución acentuada en el exceso enantiomérico desde el 99% al 67%, y el rendimiento de la reacción disminuyó considerablemente, ya que la reacción no se completó después de 24 horas.

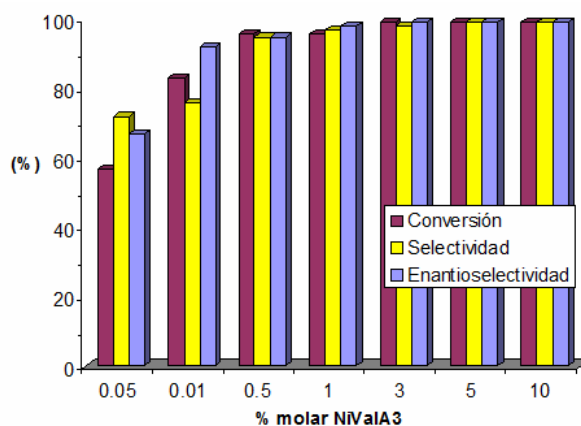


Figura 5.44. Efecto de la carga del complejo NiValA3.

A la vista de los resultados obtenidos, se decidió realizar la reacción en presencia de un 1% molar del catalizador de Ni (II), 0°C y hexano.

5.3.4.2.2. Estudio de la influencia del espaciador metilénico.

Para estudiar la influencia de la longitud del espaciador, las reacciones de adición se llevaron a cabo empleando las condiciones óptimas de reacción y en presencia de los complejos 1:1 de Ni (II) derivadas de la serie de bis (amino amidas) derivadas de valina con espaciadores de diferente longitud ($n = 0, 1, 2, 3, 4, 6$), es decir, en hexano a 0°C, en presencia de un 1% molar de ligando y los resultados obtenidos tras 10 horas se muestran en la Tabla 5.22.

Tabla 5.22. Adición de Et_2Zn a benzaldehído en presencia de los complejos de Ni (II).^a

Ligando	n	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
ValA2	0	95	98	85 (R)
ValA3	1	96	97	99 (R)
ValA4	2	95	98	82 (R)
ValA5	3	97	98	57 (R)
ValA6	4	92	98	43 (S)
ValA8	6	94	98	70 (S)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et_2Zn y complejo de Ni (II) de 1:1.2:0.01.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiralcel OD).

Como puede observarse en la Tabla 5.22, la adición de dietilzinc a benzaldehído condujo, a la formación del 1-fenil-1-propanol con conversiones y selectividades elevadas en todos los casos, y con valores de enantioselectividad comprendido entre 43 y 99%, en función del ligando empleado Sin embargo, los resultados mostraron que la longitud del espaciador tenía un efecto significativo sobre la enantioselectividad. La posibilidad de llevar a cabo un estereocontrol dual de la reacción mediante el empleo de complejos metálicos de Ni (II) derivados de bis(amino amidas) modificando la longitud del espaciador metilénico es de gran importancia dado que nos permite alcanzar un control dual sobre la enantioselectividad a partir de un único enantiómero del componente quirral de partida.

Considerando la influencia la longitud del espaciador metilénico sobre la enantioselectividad de la reacción se decidió estudiar el efecto de la carga también para el complejo derivado de **ValA8**. Del mismo modo el complejo **NiValA8** mostró una tendencia similar al complejo **NiValaA3**. Así, una disminución de la carga del catalizador por debajo de 0.5% molar provocó una disminución en el rendimiento y el exceso enantiomérico. Los resultados obtenidos tras 10 horas se muestran en la Tabla 5.23.

Tabla 5.23. Adición de Et₂Zn a benzaldehído en presencia de diferentes cargas de **NiValA8**.

mol % NiValA8	Conversión (%)^a	Selectividad (%)^a	e.e. (%)^b
0.05	42	69	43 (S)
0.1	87	76	58 (S)
0.5	96	95	62 (S)
1	96	97	70 (S)
3	99	98	71 (S)
5	99	99	70 (S)
10	99	99	71 (S)

^a Determinada por RMN. ^b Determinado por HPLC (Chiralcel OD).

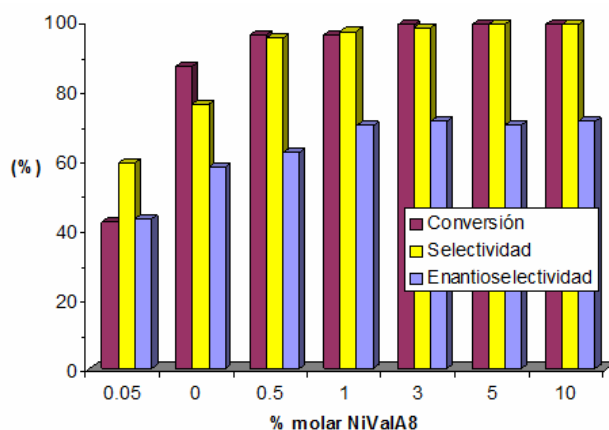


Figura 5.45. Efecto de la carga del complejo **NiValA8**.

5.3.4.2.3. Estudio de la influencia de la cadena lateral del aminoácido.

Teniendo en cuenta todos estos resultados se decidió llevar a cabo el estudio de la reacción de adición de Et_2Zn a benzaldehído catalizada por los complejos de Ni (II) de las diferentes bis (amino amidas) sintetizadas a partir de varios aminoácidos con el fin de comprobar el efecto de la cadena lateral del aminoácido.

Como en los ensayos anteriores, se prepararon los complejos de Ni (II) mezclando disoluciones de la bis(amino amida) correspondiente, $\text{Ni}(\text{OAc})_2$ y KOH en metanol, en una relación molar de 1:1:2.2. La reacción de adición se llevó a cabo en hexano a 0°C y en presencia de un 1% del correspondiente complejo de Ni (II). Los resultados obtenidos tras 10 horas de reacción se muestran en la Tabla 5.24.

Tabla 5.24. Adición de Et_2Zn a aldehídos catalizada por los complejos en hexano a 0°C .^a

Complejo	n	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
NiValA3	1	96	97	99 (R)
NiValA8	6	94	98	70 (S)
NiPheA3	1	99	98	97 (R)
NiPheA8	6	96	98	76 (S)
NiAlaA3	1	99	97	73 (R)
NiAlaA8	6	90	96	40 (S)
NiIleuA3	1	96	97	66 (R)
NiIleuA8	6	94	98	50 (S)
NiLeuA3	1	94	97	85 (R)
NiLeuA8	6	93	98	64 (S)

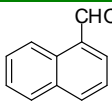
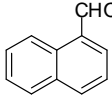
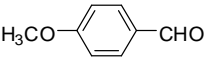
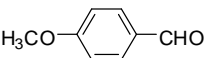
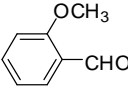
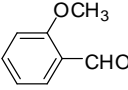
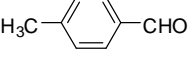
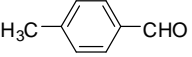
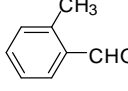
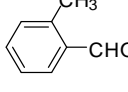
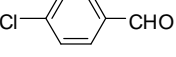
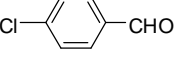
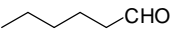
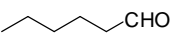
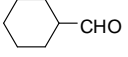
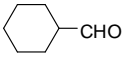
^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et_2Zn y complejo de Ni (II) de 1:1.2:0.01.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiralcel OD).

5.3.4.2.4. Alcance y limitaciones de la reacción.

Los sistemas catalíticos formados por los complejos de Ni (II) de las bis(amino amida) con los espaciadores de tres y ocho átomos de carbono (dado que favorecen la formación de productos con una configuración opuesta), se aplicaron a la adición de Et_2Zn en hexano a 0°C a una serie de aldehídos aromáticos y alifáticos para estudiar la aplicabilidad del método bajo estas condiciones de reacción optimizadas. Los resultados obtenidos tras 10 horas de reacción se muestran en la Tabla 5.25.

Tabla 5.25. Adición de Et₂Zn a aldehídos catalizada por los complejos en hexano a 0 °C.^a

Complejo	Aldehído	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
NiValA3		97	99	94 (R)
NiValA8		93	98	60 (S)
NiValA3		98	99	99 (R)
NiValA8		87	99	73 (S)
NiValA3		95	97	67 (R)
NiValA8		90	98	36 (S)
NiValA3		97	99	96 (R)
NiValA8		95	97	55 (S)
NiValA3		96	98	69 (R)
NiValA8		94	98	35 (S)
NiValA3		96	99	97 (R)
NiValA8		92	97	53 (S)
NiValA3		55	97	81 (R)
NiValA8		54	98	52 (S)
NiValA3		64	98	87 (R)
NiValA8		60	98	48 (S)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et₂Zn y complejo de Ni (II) de 1:1.2:0.01.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC (Chiralcel OD).

En general, ambos complejos metálicos se mostraron eficientes y se obtuvieron buenos rendimientos y excesos enantioméricos con los aldehídos aromáticos. En el caso de benzaldehídos *para*-sustituídos se encontró de nuevo una dependencia de la enantioselectividad con el carácter electrónico del sustituyente. La presencia de grupos aceptores de electrones (Cl) en *para* provocó un descenso significativo en la enantioselectividad y lo contrario se observó con grupos dadores de electrones. Por otro lado, la presencia de un sustituyente en posición orto causó un descenso notable en la enantioselectividad, independientemente de su carácter electrónico, lo que indica la importancia del impedimento estérico en las proximidades del centro reactivo. Finalmente, los aldehídos alifáticos dieron excesos enantioméricos elevados con rendimientos variables. En todos los casos se mantuvo el estereocontrol dual formándose el isómero de configuración *R* como enantiómero mayoritario con los complejos de **ValA3** y el isómero *S* con el complejo de **ValA8**. En general las enantioselectividades obtenidas fueron mayores con **ValA3** que con **ValA8**.

5.3.4.2.5. Adición de Me₂Zn con complejos de Ni(II) derivados de bis (amino amida).

Como se ha visto en los apartados anteriores, el número de estudios llevados a cabo para la reacción de adición de dimetilzinc a aldehídos es mucho menor en comparación con el dietilzinc. Por todo ello, en el presente apartado se llevó a cabo un estudio de la adición de dimetilzinc a aldehídos utilizando estos complejos de Ni (II) derivados de ligandos de tipo bis(amino amida).

Siguiendo una metodología similar a la empleada con el dietilzinc, la adición de dimetilzinc a benzaldehído se eligió como reacción test para optimizar las condiciones de reacción.

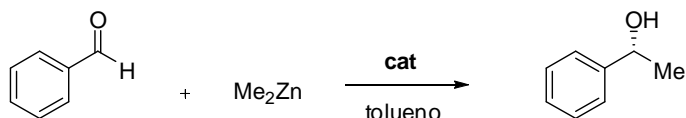


Figura 5.46 Reacción de adición de Me₂Zn a benzaldehído..

De acuerdo con lo dicho anteriormente, se decidió estudiar la influencia de la temperatura y del disolvente utilizando los complejos de Ni (II) con las bis(amino amidas) **ValA3** y **ValA8**, con espaciadores de tres y ocho átomos de carbono que, como se observó, favorecen la formación de productos con una configuración opuesta. Los resultados obtenidos tras 24 horas de reacción se muestran en la Tabla 5.26. En este

caso se necesitan 24 horas de reacción y no 10, dado que el Me_2Zn se conoce que es mucho menos reactivo que el Et_2Zn .

Tabla 5.26. Adición de Me_2Zn a benzaldehído catalizada por el **NiValA3**.^a

Disolvente	T (°C)	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. prod ^c
Hexano	0	99	98	99 (<i>R</i>)
CH_2Cl_2	0	81	89	81 (<i>R</i>)
Tolueno	0	72	91	87 (<i>R</i>)
THF	0	91	88	45 (<i>R</i>)
Hexano	-20	44	97	99 (<i>R</i>)
Hexano	25	91	82	64 (<i>R</i>)



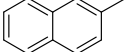
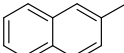
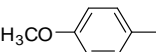
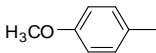
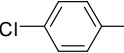
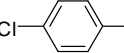
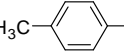
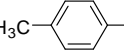


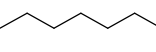
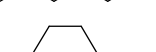


^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Et_2Zn y complejo de Ni (II) de 1:1.2:0.01.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por GC.

Como muestra la Tabla 5.26, la reacción se estudió a temperatura ambiente, 0°C, y -20°C. Se observó que, debido a la baja reactividad del Me_2Zn , la disminución de la temperatura de reacción a -20°C produjo una reducción notable del rendimiento de la reacción (del 99 al 44%); mientras que el exceso enantiomérico se mantuvo prácticamente igual al obtenido a 0°C. Por otro lado, cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente se observó una disminución significativa del exceso enantiomérico hasta el 64%. Así pues, se concluyó que al igual que para el Et_2Zn , la temperatura de 0°C y hexano como disolvente dan los mejores resultados.

A continuación se estudió la capacidad para inducir enantioselectividad de los distintos ligandos de tipo bis(amino amida) en la adición de dimetilzinc a benzaldehído. Las reacciones se llevaron a cabo empleando 1.2 equivalentes de Me_2Zn y 1% molar del correspondiente complejo de Ni (II) en hexano a 0°C. Los resultados obtenidos tras 24 horas de reacción se muestran en la Tabla 5.27.

Tabla 5.27. Adición enantioselectiva de Me₂Zn a aldehídos catalizada por los complejos NiValA3 y NiValA8 en hexano a 0 °C.^a

Ligando	R	Conversión (%) ^b	Selectividad (%) ^b	e.e. (%) ^c
NiValA3		99	98	99 (R)
NiValA8		96	96	70 (S)
NiValA3		95	97	91 (R)
NiValA8		92	94	40 (S)
NiValA3		99	97	99 (R)
NiValA8		99	96	40 (S)
NiValA3		94	95	82 (R)
NiValA8		94	94	40 (S)
NiValA3		95	92	89 (R)
NiValA8		96	92	60 (S)
NiValA3		91	89	54 (R)
NiValA8		92	90	43 (S)
NiValA3		83	86	35 (R)
NiValA8		80	88	67 (S)
NiValA3		64	97	35 (R)
NiValA8		59	95	59 (S)

^a Se empleó una relación molar de benzaldehído, Me₂Zn y complejo de Ni (II) de 1:1.2:0.01.

^b Determinada por RMN. ^c Determinado por HPLC.

En el caso de los aldehídos aromáticos se observaron las mismas tendencias ya descritas para el Et₂Zn. En el caso de aldehídos alifáticos los excesos enantioméricos fueron notablemente más bajos que en los aromáticos.

5.3.4.2.6. Consideraciones mecánísticas.

La racionalización de los hechos experimentales en esta ocasión no resulta tan evidente como en el estudio con Zn (II), en el que no existe una dependencia del espaciador metilénico sobre la enantioselectividad de la reacción. En el caso de la catálisis mediante complejos de Ni (II), ésta pasaría por suponer la existencia de un equilibrio entre los dos modos de coordinación del metal con el ligando, es decir, la coordinación octaédrica y la cuadrado plana. La baja intensidad de la banda a 456 nm, a bajas concentraciones de metal en el medio de estudio (metanol), parece indicar que en estas condiciones la coordinación del metal con el ligando es de tipo octaédrico. Sin embargo, a medida que aumenta la concentración de metal en el medio, se observó un aumento de la intensidad de la banda a 456 nm, lo que nos indica un desplazamiento del equilibrio hacia la geometría cuadrada plana. El máximo en la intensidad de la banda estudiada se alcanza para 2 equivalentes de níquel frente a 1 equivalente de ligando. Para mayores cantidades de metal decrece de nuevo esta banda y se produce un aumento de las bandas correspondientes al complejo octaédrico. Esto nos hace pensar que hay de nuevo un desplazamiento del equilibrio hacia la coordinación octaédrica del níquel en el complejo.

Este comportamiento resulta sorprendente y la explicación más plausible pasaría por suponer una “apertura del ciclo” cuando la concentración de níquel en el medio es suficiente para competir por los sitios de coordinación del ligando, es decir, cuando la relación de níquel y bis(amino amida) es de 2:1. Por otra parte el continuo aumento de níquel en el medio, para relaciones superiores a 2:1 níquel:bis(amino amida), producen una disminución en la banda a 456 nm, lo cual indica la aparición de nuevas formas abiertas del ligando con coordinación octaédrica. En la Figura 5.47, representamos una sucesión de equilibrios que explicarían, de forma cualitativa, la evolución del sistema bis(amino amida)/níquel, en las condiciones consideradas.

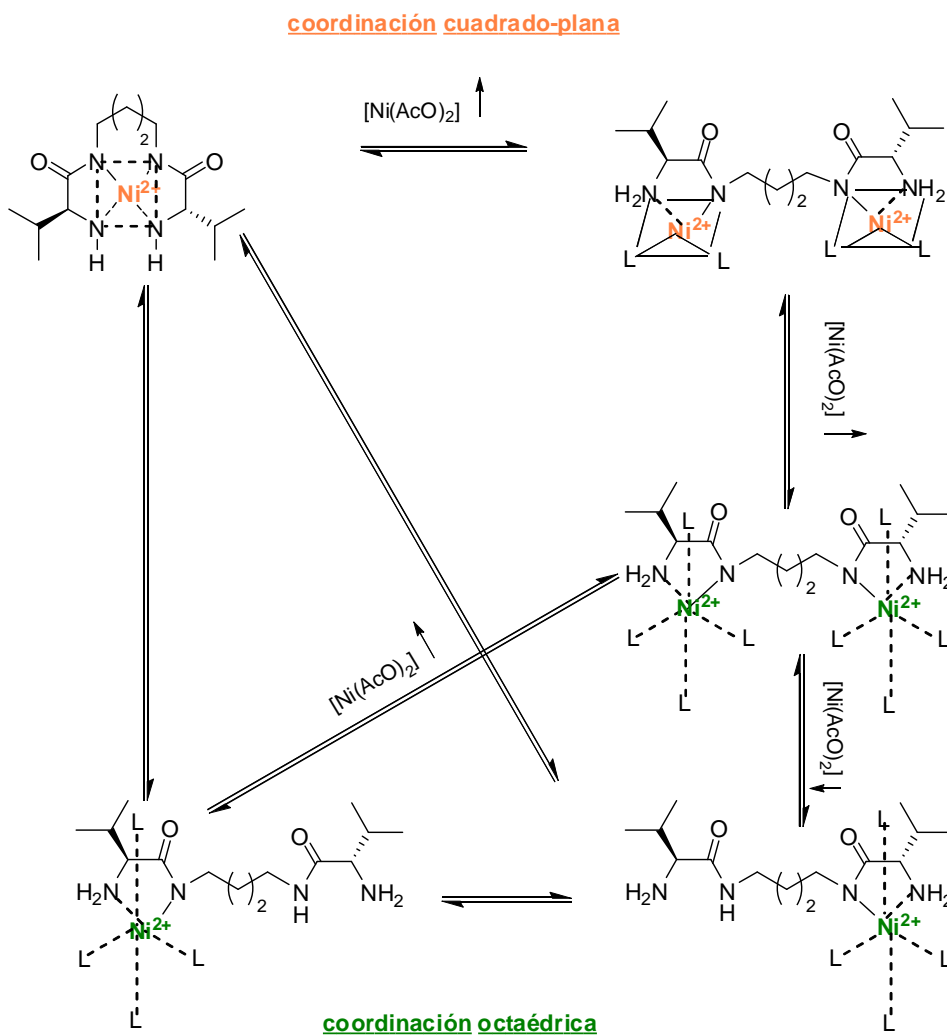


Figura 5.47. Equilibrios de coordinación entre el Ni (II) y la bis(amino amida) **ValA4**.

Los estudios realizados con la bis (amino amida) con cuatro carbonos en el puente (**ValA4**) y el níquel en diferentes condiciones y concentraciones nos muestran una situación más rica y compleja de la que en un principio suponíamos. La generalización de las conclusiones obtenidas para el resto de bis(amino amidas) nos ayudará a comprender de una forma satisfactoria los resultados obtenidos.

En primer lugar cabe suponer que los equilibrios entre ambas formas de coordinación del níquel con los ligandos estaban presentes en todos los catalizadores probados en mayor o menor medida, dependiendo su desplazamiento, fundamentalmente, del número de carbonos del puente entre ambos aminoácidos, ya que el resto de los factores permanecían constantes durante las reacciones de adición probadas. El desplazamiento del equilibrio hacia una forma de coordinación u otra parece ser la razón que determina la configuración del exceso enantiomérico obtenido en la adición de dietilzinc al benzaldehído.

Para determinar la extensión del desplazamiento de este equilibrio en un sentido u otro se hizo uso de los espectros de absorción de los distintos catalizadores (Figura 5.48) y a través de un tratamiento matemático de las curvas de absorción se pudo determinar la contribución de cada una de las formas de coordinación en cada uno de los casos estudiados.

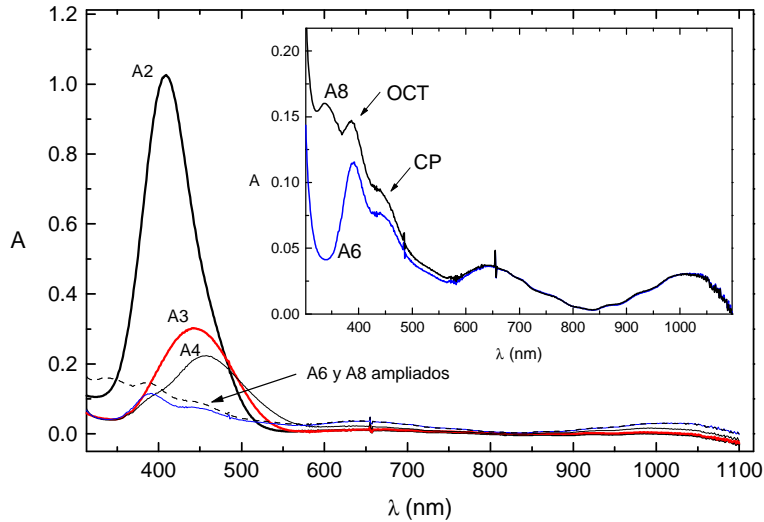


Figura 5.48. Espectros de absorción de las bandas d-d del Ni en los complejos estudiados.

El tratamiento matemático consistió en descomponer los espectros mostrados en la Figura 5.49, entre 350 y 500 nm (región donde se concentran las bandas de absorción de los complejos estudiados) en dos curvas gaussianas centradas a 390 nm (octaédrico) y a 456 nm (cuadrado plano), con el fin de poder determinar el porcentaje de complejo octaédrico y cuadrado plano presente.

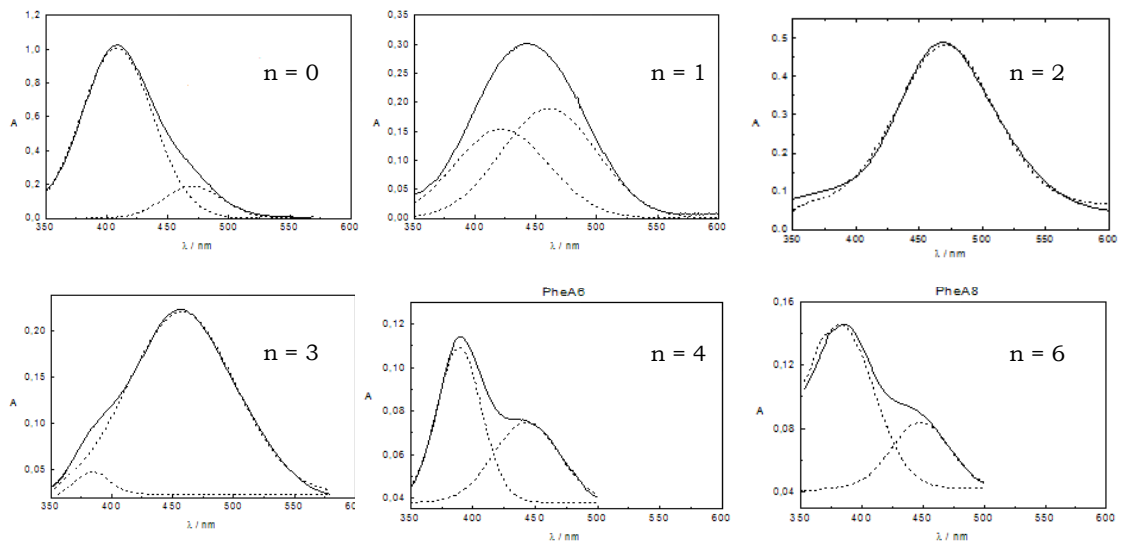


Figura 5.49. Descomposición de las curvas UV-Vis en dos gaussianas.

Para ello se supuso que el tanto por ciento de cada forma de coordinación venía representado por las áreas de las curvas obtenidas tras la descomposición de la curva original, siendo los coeficientes de extinción molar, $\epsilon = 55 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ para el complejo octaédrico y $\epsilon = 68 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$ para el complejo cuadrado plano.⁴⁰ En la Tabla 5.28 se muestra la participación de los complejos cuadrado planos y octaédricos obtenida mediante el tratamiento matemático.

Tabla 5.28. Participación de los complejos cuadrado planos y octaédricos.

Ligando	n	% C.P.	% Oct.	e.e. (%)
PheA2	0	15	85	59 (<i>R</i>)
PheA3	1	43	57	87 (<i>R</i>)
PheA4	2	99	1	99 (<i>R</i>)
PheA5	3	90	10	61 (<i>R</i>)
PheA6	4	38	62	52 (<i>S</i>)
PheA8	6	22	78	80 (<i>S</i>)

Como puede verse a partir de los presentados obtenidos en la Tabla 5.27, el porcentaje de participación del complejo cuadrado plano es diferente en cada complejo metálico de la serie de ligandos.

Los ligandos con dos, tres, cuatro y cinco átomos de carbono en el puente bisamídico, pueden considerarse como ligandos “pequeños”, y como se ha observado, sus correspondientes complejos de Ni (II) producen excesos enantioméricos crecientes del enantiómero *R* del producto de adición, de forma paralela al aumento del porcentaje de coordinación cuadrada plana del níquel presente en el equilibrio. Las estructuras que proponemos para estos complejos cuadrados planos se muestran en la Figura 5.49, y han sido obtenidas por minimización energética.

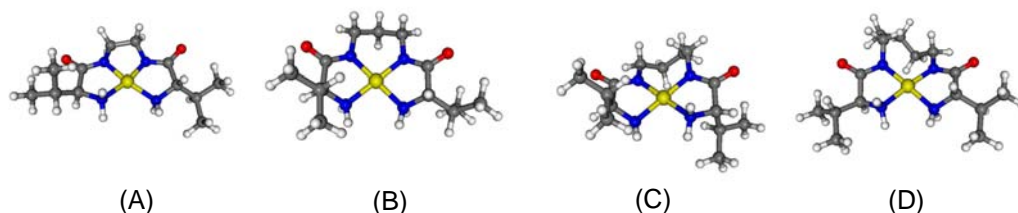


Figura 5.49. Estructuras de los complejos cuadrado planos.

Estas estructuras presentan cierta similitud con los complejos formados por las porfirinas y algunos metales. La principal característica de esta estructura, además de su simetría C_2 , es la rigidez que presenta el níquel en su esfera de coordinación. Esta

⁴⁰ Weeks, J. M.; Taylor, M. R.; Wainwright, K. P. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1997**, 317-322.

rigidez es posiblemente la responsable de la obtención de una inducción asimétrica significativa en la reacción.

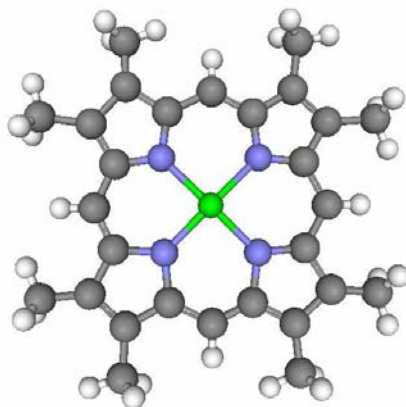


Figura 5.50. Complejo cuadrado planos de una porfirina y Ni (II).

Por otra parte, los ligandos con seis y ocho átomos de carbono en el puente bisamídico, designados como ligandos “grandes”, forman complejos de Ni (II) que se caracterizan por dar excesos enantioméricos menores que el ligando de cuatro carbonos, y sobre todo, por el cambio en la toxicidad obtenida. La tendencia observada para los ligandos con con dos, tres, cuatro y cinco átomos de carbonos en el puente se rompe. La explicación de los resultados experimentales en este caso debe de hacerse teniendo en cuenta nuevos elementos de discusión. Estos nuevos elementos deben de incluir nuevas formas de coordinación del níquel con los ligandos que expliquen de alguna forma los cambios que se observan tras el proceso experimental.

Los datos espectrofotométricos nos indican que los ligandos con 6 y 8 carbonos en su puente bisamídico presentan también un equilibrio entre las formas octaédrica y cuadrada plana. Para estos dos ligandos, la forma abierta debe ser más fácil de alcanzar, debido a la mayor movilidad que les proporciona la longitud del puente carbonado, y que dificultará la formación de un anillo quelato “excesivamente” grande con el níquel por parte de los dos nitrógenos de tipo amida desprotonados.

Los complejos extendidos propuestos para el resto de los ligandosestarán en estos dos casos también presentes. Sin embargo los complejos “porfirínicos”, es decir, los complejos cíclicos deben de resultar mucho más difíciles de formar por la tensión que se introduce en el puente bisamídico, tal como se puede observar en la representación del hipotético complejo cuadrado plano formado entre el níquel y la bis(amino amida) con seis carbonos en su puente (Figura 5.51).

Todo ello nos llevó a pensar que la estructura de los complejos cuadrados planos con estos dos ligandos grandes fuera sustancialmente distinta a la propuesta para los

ligandos pequeños. Ello permite racionalizar el cambio de topicidad observada, ya que estos nuevos complejos inducirían de forma preferente la obtención del enantiómero *S*.

La estructura que proponemos para estos complejos no es única, sino que engloba un conjunto de estructuras, aunque sólo representamos algunas de ellas. Éstas se caracterizan por la presencia de dos moléculas o más de ligando que coordinarían de forma cooperativa a uno o varios átomos de níquel formando dímeros tal como se representa en la Figura 5.51.

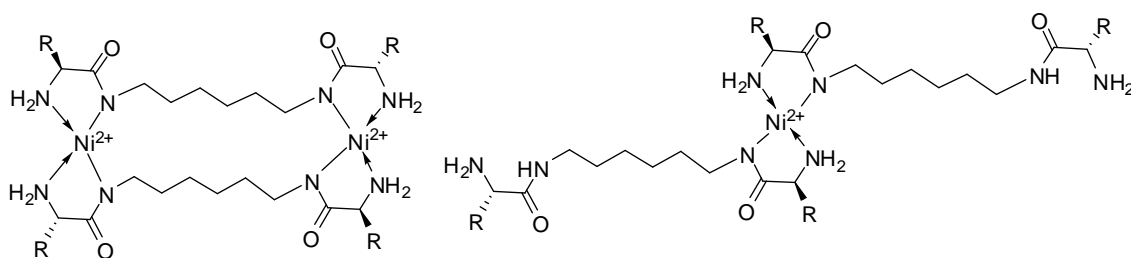


Figura 5.51. Posibles estructuras de un dímico.

Para comprobar la estabilidad de estas estructuras diméricas, se realizó un estudio de modelización molecular comparando la energía de las estructuras de los complejos de Ni (II) con sus respectivas formas diméricas. Así, se llevó a cabo un estudio conformacional para las diferentes conformaciones posibles de la cadena metilénica y del sustituyente del aminoácido (isopropilo) y las energías relativas correspondientes a los complejos de Ni (II) de estequiometría 1:1 (estructura A) con sus respectivas formas diméricas (estructura B) se muestran en la Tabla 5.29.

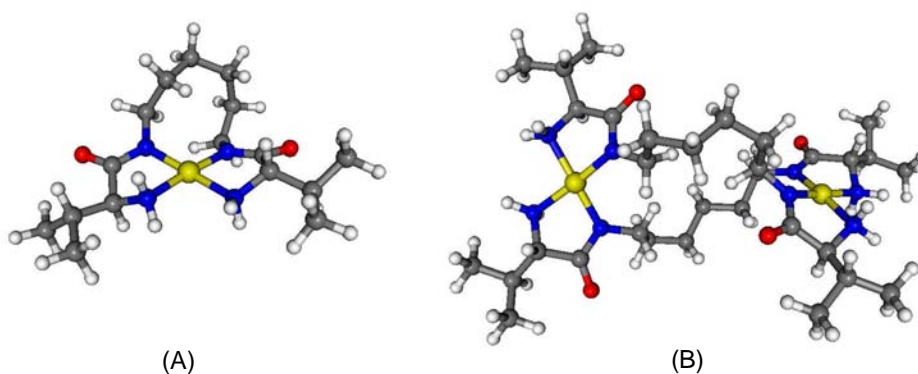


Figura 5.52. Estructuras propuestas para el complejo de Ni (II) de la bis(amino amida) con el espaciador de 6 C (A) y la estructura dimérica (B).

Como se observa en la Tabla 5.28 existe una tendencia que permitiría explicar el cambio en la enantioselectividad observada en función del espaciador metilénico. Así para las bis(amino amidas) de cadena corta ($n = 0, 1, 2$ y 3), la estructura de los complejos de Ni (II) con una estequiometría 1:1 parece estar favorecida sobre las

especies diméricas. Sin embargo, en las bis(amino amidas) de cadena larga ($n = 4$ y 6), para las cuales se invierte la enantioselectividad del 1-fenil-1-propanol, se da la situación contraria. En estos casos, se observa que las especies diméricas tienen una mayor estabilidad en comparación con los complejos de estequiometría 1:1.

Tabla 5.29. Energías relativas de los complejos cuadrado planos *vs.* complejos diméricos.

Ligando	n	A	B
ValA2	0	0.00	1.73
ValA3	1	0.00	5.68
ValA4	2	0.00	4.43
ValA5	3	0.00	3.68
ValA6	4	4.12	0.00
ValA8	6	4.59	0.00

Como ya hemos indicado anteriormente además de estos dímeros se pueden proponer formas más complejas por la unión de más de dos moléculas de ligando a un átomo de níquel, pudiéndose dar trímeros, tetrámeros y en el caso más general se podría originar una especie polimérica. La mayor longitud del puente carbonado proporciona mayor movilidad y dificulta la formación de un anillo quelato excesivamente rígido. De este modo, además de la especie de estequiometría L:Ni 1:1, también se ha detectado por espectrometría de masas un complejo formado por cuatro moléculas de bis(amino amida) y cuatro átomos de Ni (II) (Figura 5.53).

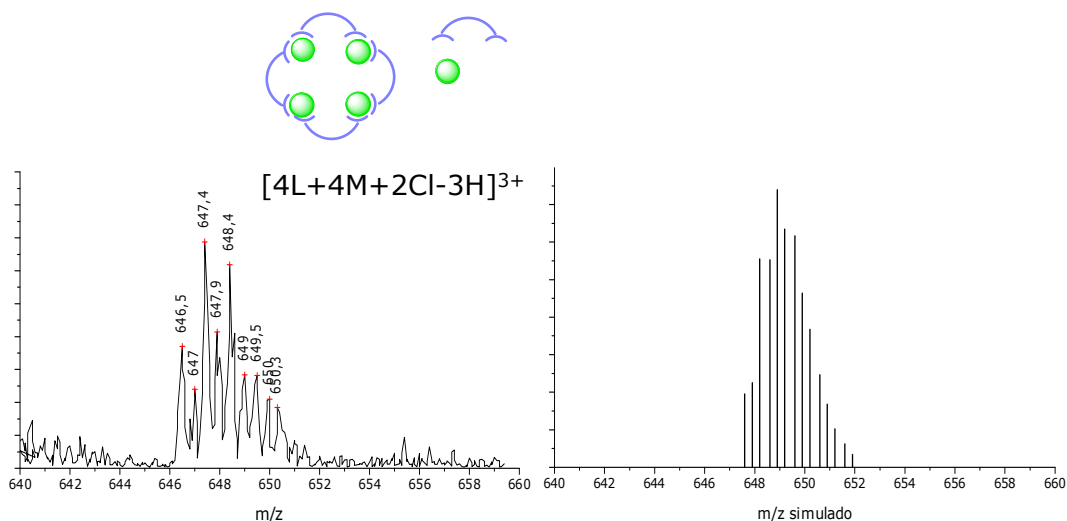


Figura 5.53. Espectros ESI-MS experimental y simulado para el tetrámero de la bis(amino amida) de 6 C y Ni (II).

Las estructuras propuestas para los complejos cuadrados planos de los ligandos grandes permitirían explicar de forma cualitativa el cambio de toxicidad observada en los productos de la adición.

5.4.3.2.7. Estudio mediante dicroísmo circular.

El dicroísmo circular es una técnica muy útil para determinar de una manera sencilla e inequívoca las configuraciones y conformaciones absolutas de moléculas orgánicas quirales en disolución.⁴¹ Las interacciones entre los momentos de transición electrónicos de cromóforos que se encuentran cerca en el espacio produce curvas de dicroísmo muy características de modo que estos espectros constituyen una “huella dactilar” del compuesto en cuestión. Se ha progresado mucho en el estudio entre la correlación entre la configuración espacial y el CD observado en moléculas orgánicas. Sin embargo, en el caso de los complejos metálicos la situación es más complicada. La mayor parte de los estudios en este campo se han basado en el estudio del CD asociado a los cromóforos del ligando pero no a las bandas de absorción del propio metal.

La aplicación de la espectroscopia de dicroísmo circular en el lejano y próximo UV está bien documentada. Sin embargo, a pesar de que Lifschitz publicó un efecto Cotton asociado a iones metálicos en 1925,⁴² la interpretación de los espectros de CD asociados a metales sigue siendo un campo relativamente desconocido en la actualidad y los estudios en las transiciones d-d- del metal son escasos. La espectroscopia de UV-Vis es una técnica muy interesante en el estudio de las interacciones entre metales y proteínas y ha ganado importancia en los últimos años.⁴³ Las bandas de absorción correspondientes a las transiciones electrónicas d-d son, en general, anchas y consisten en dos o más bandas que se solapan, produciendo diferentes transiciones electrónicas d-d. Así por ejemplo, la absorción máxima

⁴¹(a) Berova, N.; Bari, L. D.; Pescitelli, G. *Chem. Soc. Rev.* **2007**, 36, 914-931.(b) Berova, N.; Nakanishi, K.; Woody, R. W. *Circular Dichroism. Principles and Applications*, 2nd ed, Wiley-VHC, New York, **2000**.

⁴² Lifschitz, I. Z. *Physik. Chem.*, **1925**, 114, 485-493.

⁴³ (a) Pappalardo, G.; Imperlizzeri, G.; Bonomo, R. P.; Campagna, T.; Grasso, G.; Saita, M.G. *New J. Chem.* **2002**, 26, 593-600.(b) Garnett, A. P.; Viles, J. H. *J. Biol. Chem.* **2003**, 278, 6795-6802. (c) Orfei, M.; Alcaro, M. C.; Marcon, G., Chelli, M., Ginanneschi, M.; Kozlowski, H.; Brasun, J.; Messori, L. *J. Inorg. Biochem.* **2003**, 97, 299-307.(d) Jones, C. E.; Abdelraheim, S. R.; Brown, D. R.; Viles, J. H. *J. Biol. Chem.* **2004**, 279, 32018-32027. (e) Jones, C. E.; Klewpatinond, M.; Abdelraheim, S. R.; Brown, D. R.; Viles, J. H. *J. Mol. Biol.* **2005**, 346, 1393-1407. (f) Karavelas, T.; Mylonas, M.; Malandrinos, G.; Plakatouras, J. C.; Hadjiliadis, N.; Mlynarz, P.; Kozlowski, H. *J. Inorg. Biochem.* **2005**, 99, 606-615 (g) Wells, M. A.; Jelinska, C.; Hosszu, L. L., Craven, C. J., Clarke, A. R., Collinge, J., Waltho, J. P.; Jackson, G. S. *Biochem. J.* **2006**, 400, 501-510. (h) Jozsai, V.; Nagy, Z.; Osz, K., Sanna, D., Di Natale, G., La Mendola, D., Pappalardo, G., Rizzarelli, E.; Sovago, E. *J. Inorg. Biochem.* **2006**, 100, 1399-1409. (i) Kallay, C.; Varnagy, K., Malandrinos, G., Hadjiliadis, N.; Sanna, D.; Sovago, I. *Dalton Trans.* **2006**, 38, 4545-4552.

observada para los complejos de Cu (II) plano-cuadrados resulta del solapamiento de tres transiciones.⁴⁴ Estas bandas de absorción no aparecen resueltas en el espectro de absorción UV-Vis, pero, en cambio, la espectroscopia de CD permite resolver en algunas ocasiones las transiciones individualmente como bandas separadas, en concreto, cuando las bandas de CD son de signo opuesto. Consecuentemente, las bandas de CD no siempre se corresponden con la longitud de onda a la que se observa el máximo en el espectro de UV-Vis. Al contrario que en el espectro de absorción, el de CD sólo se produce cuando un ion metálico se encuentra en un entorno quiral, a pesar de que las transiciones d-d de un ion metálico no producen generalmente bandas en el espectro de CD.

La actividad óptica en complejos de metales de transición ha sido atribuida a tres fuentes principales: el efecto configuracional, el efecto conformacional y el efecto vecinal.⁴⁵ El efecto configuracional aporta la contribución más importante a la actividad óptica y tiene lugar cuando la distribución de los grupos dadores o átomos coordinados alrededor del átomo metálico no es simétrica. El efecto conformacional se debe a las distorsiones del anillo que se dan en ciertas combinaciones de ligandos y metales.⁴⁶ En complejos tetragonales de proteínas con Cu²⁺, Pd²⁺ y Ni²⁺ de bajo spin, en los cuales se da una coordinación plano-cuadrada, se ha descrito que la actividad óptica viene determinada por el efecto vecinal que se origina por la presencia de átomos quirales en los ligandos. De este modo, se observan bandas de CD relativamente fuertes para las transiciones d-d de complejos tetragonales con estructuras de histidina coordinadas a través del anillo de imidazol.⁴⁷ La posición de los aminoácidos alrededor del plano de coordinación modula el efecto vecinal. Para explicar este efecto se han propuesto una serie de reglas, siendo la regla del hexadecante la de mayor aplicación, aunque presenta muchas excepciones. La regla del hexadecante divide el espacio alrededor del átomo metálico en 16 cuadrantes de signo alternado, donde la posición de las cadenas laterales en estos 16 cuadrantes determinará el signo de la contribución. Recientemente, Viles estableció una regla empírica para tripéptidos coordinados a Cu²⁺ y Ni²⁺ a través de 4 átomos de nitrógeno,

⁴⁴ Martin, R. B., *Metal Ions in Biological Systems*, (Sigel, H., Ed.) Vol. 1, Marcel Dekker, New York, **1974**, p. 129–156

⁴⁵ (a) Martin, R. B.; Tsangaris, J. M.; Chang, J. W. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *90*, 821-823. (b) Tsangaris, J. M.; Martin, R. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, *92*, 4255-4260.

⁴⁶ Kuroda, R.; Saito, Y. *Circular Dichroism: Principles and Applications* (Berova, N.; Nakanishi, K.; Woody, R. W., Eds.), Wiley, New York, 2000, pp. 563-599.

⁴⁷ (a) Osz, K., Boka, B., Varnagy, K., Sovago, I.; Kurtan, T.; Antus, S. *Polyhedron* **2002**, *21*, 2149-2159. (b) Brasun, J.; Gabbiani, C.; Ginanneschi, M.; Messori, L.; Orfei, M.; Swiatek-Kozłowska, J. *J. Inorg. Biochem.* **2004**, *98*, 2016-2021.

donde uno de los átomos dadores es un nitrógeno de la histidina.⁴⁸ La regla de Viles establece que si en el tercer aminoácido (contando desde la histidina) no hay un sustituyente quiral, los dos efectos Cotton observados son de tipo (+,-); mientras que si tiene un sustituyente quiral los efectos son de tipo (-,+).

Para ligandos de tipo Schiff con la quiralidad en el anillo quelato central, se supone que el CD viene determinado por la conformación del quelato central (Δ/Λ o δ/λ). Así, Costes *et al.* observaron un efecto Cotton (-,-,+) para un complejo quelato de Ni²⁺ con un anillo de cinco miembros.⁴⁹ Una tendencia similar fue observada por Belokon para complejos de bases de Schiff Cu (II) y Ni (II) derivados de (S)-*o*-[(N-bencilprolil)amino]-acetofenona y algunos aminoácidos tales como glicina y alanina.⁵⁰ Por otro lado, Zhang y Zhao han propuesto una regla empírica que permite la asignación de la configuración absoluta alrededor del átomo metálico para complejos de Ni²⁺ derivados de diaminas quirales.⁵¹ Sin embargo, sólo es posible utilizar esta regla para bases de Schiff derivadas de ciclohexanodiamina o de difeniletildiamina. Todos estos trabajos están basados en el trabajo publicado por Ugo, en el que se asocia la presencia de un “*exciton couplet*” (+,-) o (-,+) a la existencia de una deformación importante de la planaridad.⁵²

En su estudio de 1969, Chang y Martin recogen que los complejos octaédricos de Ni²⁺ no presentan bandas en el espectro de CD debido a que se trata de transiciones prohibidas.⁵³ Sin embargo, Baldwin *et al.* observaron bandas en el espectro de CD para complejos octaédricos distorsionados derivados de ligandos amina tripodales con dos brazos oxima dadores y un tercer brazo formado por dos ligandos quirales derivados de L-fenilalanina.⁵⁴ Para estos complejos de Ni²⁺ se obtuvo un espectro de

⁴⁸ Klewpatinond, M.; Viles, J. H. *FEBS Letters* **2007**, *581*, 1430-1434.

⁴⁹ Costes, J. P.; Domínguez-Vera, J. M.; Laurent, J. P. *Polyhedron* **1995**, *14*, 2179-2187.

⁵⁰ Belokon, Y. N.; Maleyev, V. I., Vitt, S.V., Ryzhov, M. G., Kondrashov, Y. D., Golubev, S. N.; Vauchskii, Y. P.; Kazika, A. I.; Novikova, M. I.; Krasutskii, P. A.; Yurchenko, A. G.; Dubchak, I. L.; Shklover, V. E.; Struchkov, Y. T.; Bakhmutov, V. I.; Belikov, V. M., *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 17-26.

⁵¹ (a) Wang, F.; Zhang, H.; Li, L.; Hao, H.-Q.; Wang, X.-Y.; Chen, J.-G. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2059-2063. (b) Ding, L.; Wang, F.; Zhang, H.; Chen, L.; Zhang, H.; Zhao, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 2653-2658.

⁵² Pasini, A.; Guillotti, M.; Ugo, R. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1977**, 346-356.

⁵³ Chang, J. W.; Martin, R. B. *J. Phys. Chem.* **1969**, *73*, 4277-4283.

⁵⁴ (a) Rosa, D. T.; Krause-Bauer, J. A.; Baldwin, M. J. *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 1606-1613. (b) Goldcamp, M. J.; Edison, S. E.; Squires, L. N.; Rosa, D. T.; Vowels, N. K.; Coker, N. L.; Krause-Bauer, J. A.; Baldwin, M. J. *Inorg. Chem.* **2003**, *42*, 717-728.

CD con dos bandas centradas en 400 y 620 nm de tipo (-,-), asociado a la distorsión existente desde la simetría O_h hacia la C_{3v} o la C_1 .

Pessoa ha estudiado diversos complejos de Ni^{2+} de bases de Schiff derivados de aminoácidos y (S)-*o*-[(N-bencilprolil)amino]-acetofenona mediante experimentos en disolución y modelización molecular.⁵⁵ En este estudio se vio que los complejos de bases de Schiff con dos unidades estructurales derivadas de dos aminoácidos diferentes, presentaban bandas de CD en la región 400-650 nm de tipo (-,-,+), atribuyéndose el signo de la última banda a la presencia de la configuración L en los aminoácidos de partida. Esto puede relacionarse con los resultados de Martin para los complejos de Ni (II) con tripéptidos que muestran que la banda hacia 450-490 nm (efecto Cotton negativo) se puede asociar con una configuración L de los aminoácidos constituyentes.

Es importante tener en cuenta que cuando se solapan dos bandas de CD de signos opuestos (curvas bisignadas) se cancelan parcialmente y eso hace que los valores de λ máximos obtenidos no sean estrictamente correctos. Los datos indican que son factores conformacionales o vecinales los que determinan el aspecto del CD. Sin embargo, cuando se introducen grupos voluminosos en la estructura del aminoácido, los factores conformacionales parecen ser más importantes.

Para estudiar los complejos metálicos de Ni (II) con las diferentes bis(amino amidas) se prepararon disoluciones de la bis(amino amida) con $Ni(OAc)_2$ en metanol (concentración final de la bis(amino amida) 0.020 M). La mezcla de reacción se dejó reaccionar a temperatura ambiente durante 24 horas, y entonces se tomaron alícuotas para registrar los espectros de CD y UV-Vis.

Los espectros de CD para la serie de bis(amino amidas) derivadas de la fenilalanina se muestran en la Figura 5.54. Como se observa en los espectros de CD los resultados son complejos de interpretar y varían en función del espaciador metilénico presente en la estructura del ligando.

⁵⁵ Pessoa, J. C.; Correira, I.; Galvao, A.; Gameiro, A.; Felix, V.; Fiuza, E. *Dalton Trans.* **2005**, 2312-2321.

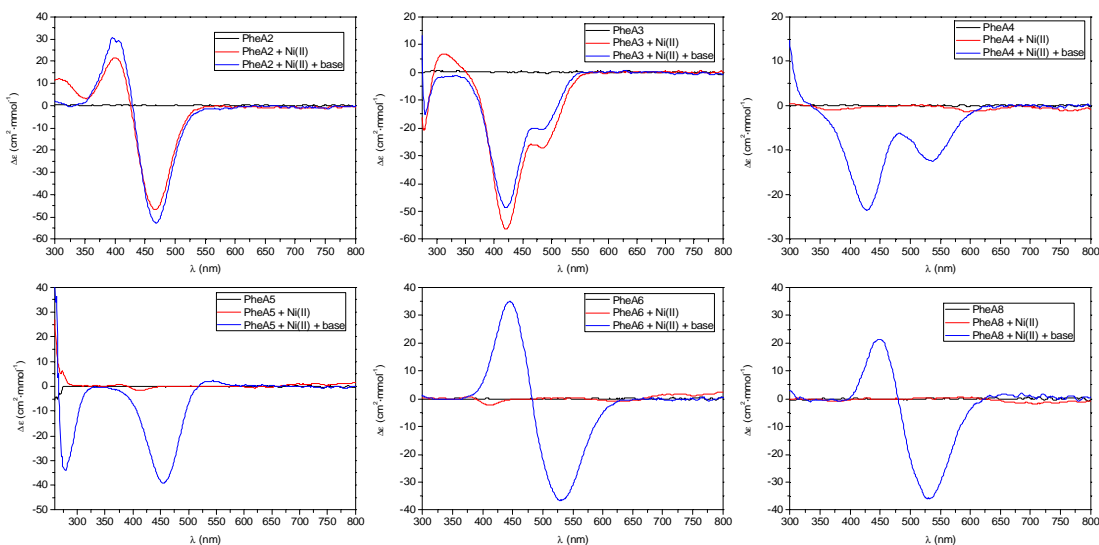


Figura 5.54. Espectros de CD normalizados para los complejo de Ni (II) de **PheAN**.

A partir de estos espectros de CD podemos extraer las siguientes observaciones, que nos pueden ayudar a racionalizar el cambio en la enantioselectividad observado en función del espaciador metilénico de la bis(amino amida). Se ha observado que en los ligandos con espaciadores de tres, cuatro y cinco átomos de carbono en el puente bisamídico, en los que predomina la especie cuadrado plana en disolución (como se ha observado por UV-Vis), sus correspondientes espectros de CD muestran un patrón similar. Cabe recordar que los complejos de Ni (II) derivados de estos ligandos favorecen la formación del enantiómero *R* del producto de adición. Para estos complejos metálicos los espectros de CD muestran dos mínimos. Sin embargo para el ligando con el espaciador de dos átomos de carbono en el puente bisamídico y para los ligandos con espaciadores metilénicos largos ($n = 4$ y 6), se ha observado un claro predominio del complejo octaédrico en disolución. Al igual que se observó en los complejos cuadrado planos, sus correspondientes espectros de CD muestran un patrón similar. De modo que en todos ellos se observa la presencia de una curva bisignada de tipo $(-,+)$. Así, para el complejo de Ni (II) derivado de **PheA2** se observa una curva bisignada $(-,+)$ con un mínimo a 468 nm ($\Delta\epsilon = -53 \text{ cm}^2\cdot\text{mmol}^{-1}$) y un máximo a 401 nm ($\Delta\epsilon = 31 \text{ cm}^2\cdot\text{mmol}^{-1}$), pasando por cero a 429 nm ; para el complejo de Ni (II) derivado de **PheA6** se observa una curva bisignada $(-,+)$ con un mínimo a 528 nm ($\Delta\epsilon = -36 \text{ cm}^2\cdot\text{mmol}^{-1}$) y un máximo a 445 nm ($\Delta\epsilon = 35 \text{ cm}^2\cdot\text{mmol}^{-1}$), pasando por cero a 482 nm , y finalmente para el complejo de Ni (II) derivado de **PheA8** se observa una curva bisignada $(-,+)$ con un mínimo a 532 nm ($\Delta\epsilon = -37 \text{ cm}^2\cdot\text{mmol}^{-1}$) y un máximo a 448 nm ($\Delta\epsilon = 22 \text{ cm}^2\cdot\text{mmol}^{-1}$), pasando por cero a 482 nm .

Una característica común en los espectros de CD, que nos puede permitir explicar el origen del estereocontrol dual en función de la longitud de la cadena polimetilénica utilizada como espaciado, es la posición de la banda de 420-450 nm. En los complejos **PheA2**, **PheA3**, **PheA4** y **PheA5**, se observa un mínimo a esta longitud de onda; mientras que para los complejos metálicos derivados de **PheA6** y **PheA8**, existe un máximo. Esto parece indicar que el entorno quiral alrededor del átomo de Ni (II) es diferente para cada uno de los complejo metálicos con diferentes espaciadores metilénicos. Este comportamiento es similar al observado en los complejos de Ni (II) derivados de α -amino amidas, donde en el caso del complejo de Ni (II) con estequiometría 1:1, se observó un complejo octaédrico caracterizado por un espectro de CD con una curva bisignada (-,+), con un máximo a 435 nm. Sin embargo, para el complejo de Ni (II) con estequiometría 2:1, se observó claramente un complejo cuadrado plano con una señal de CD caracterizada por una curva con dos mínimos.

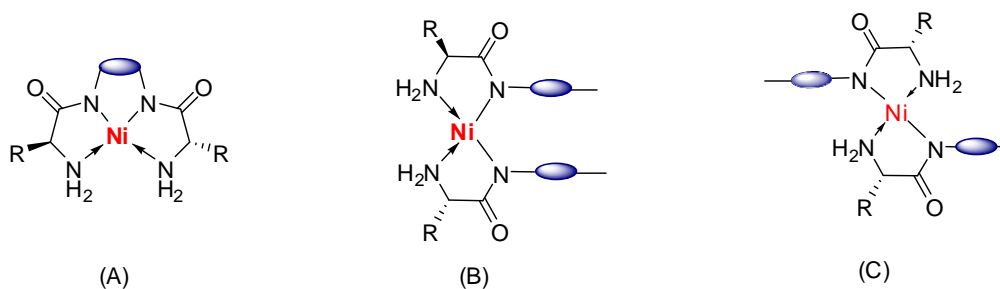


Figura 5.54. Estructuras propuestas para los complejos de Ni (II) de bis(amino amidas).

Así, los complejos de Ni (II) derivados **PheA3**, **PheA4** y **PheA5**, para los cuales se obtiene mayoritariamente el enantiómero *R* del producto de adición, el complejo de Ni (II) presenta una estructura de estequiometría 1:1, representada en la Figura 5.55(A). Por el contrario, para el complejos de Ni (II) de **PheA2**, mediante el cual también se obtiene mayoritariamente el enantiómero *R*, y tal y como se ha visto para el complejo de Cu (II) CuValA2, la estructura correspondería a un dímero 2+2, como el representado en la Figura 5.55(B). Finalmente, para los compuestos con seis y ocho carbonos (**PheA6** y **PheA8**), el enantiómero mayoritario del producto de adición es el *S*. Esta inversión en la enantioselectividad puede explicarse asumiendo la formación de agregados, como se muestra en la Figura 5.55(C) y como se ha visto por espectrometría de masas mediante la detección de un complejo 4+4. Estos complejos pueden presentar una distorsión de la geometría octaédrica que explicaría aparición de las curva bisignada en el espectro de CD.

5.4. CONCLUSIONES.

1. Se ha sintetizado una familia de tetraaza ligandos de tipo bis(amino amida) derivados de aminoácidos cuyas variables estructurales principales son: (a) la cadena lateral del aminoácido empleado y (b) el número de carbonos de la cadena alifática ($n = 0, 1, 2, 3, 4$ y 6).
2. Se ha demostrado la actividad catalítica de estos ligandos en las adiciones de dialquilzinc a aldehídos aromáticos. Así, en presencia de Zn se ha obtenido mayoritariamente el enantiómero *S* del producto de adición con buenas conversiones y enantioselectividades, no observándose una influencia significativa de la longitud del espaciador alifático.
3. Se ha visto que la estequiometría de los complejos bis(amino amida)-Ni no es única, dándose relaciones bis(amino amida)/Ni = 1:1, 1:2 y posiblemente 2:2. Por otra parte, el modo de coordinación del níquel en el complejo tampoco es único sino que existe un equilibrio entre la coordinación octaédrica y la cuadrado-plana.
4. Se ha observado un cambio de topicidad en la configuración del enantiómero obtenido en la adición de Et_2Zn a benzaldehído, dependiendo de la longitud del puente bisamidico de los complejos de Ni (II) probados como catalizadores. Así, para los puentes de dos, tres, cuatro y cinco átomos de carbonos de longitud se ha obtenido mayoritariamente el enantiómero *R*, mientras que para los compuestos con seis y ocho carbonos el enantiómero mayoritario es el *S*. Ello nos permite alcanzar un estereocontrol dual a partir de un único enantiómero del componente quirral de partida.
5. Tanto los complejos de Zn (II) como los de Ni (II) son capaces de catalizar eficientemente la adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos con elevadas enantioselectividades. En el caso del zinc, la naturaleza del espaciador es poco significativa; sin embargo, los complejos de Ni (II) son de mayor interés, ya que la topicidad del enantiómero mayoritario puede controlarse en función de la longitud de la cadena polimetilénica utilizada como espaciador.
6. Se ha observado un efecto significativo de la cadena lateral del aminoácido sobre la enantioselectividad en la adición de Et_2Zn a benzaldehído. Así, las mejores conversiones y enantioselectividades se obtuvieron para los complejos de Ni (II) derivados de los ligandos derivados de aminoácidos con elevado impedimento estérico en las proximidades del carbono quirral.

7. La diferencia de enantioselectividad observada en complejos de Ni (II) parece ser debida a una diferencia en el entorno quiral del átomo de Ni (II).

5.5. PARTE EXPERIMENTAL.

5.5.1. Características generales.

La mayor parte de las reacciones fueron llevadas a cabo bajo una atmósfera inerte, generalmente de nitrógeno. Todos los disolventes fueron destilados y, en su caso, secados mediante destilación sobre un agente desecante adecuado. Diclorometano (CH_2Cl_2), eter, y hexano fueron destilados sobre P_2O_5 y guardados en tamiz molecular de 4Å. THF y tolueno fueron destilados sobre Na y guardados en tamiz molecular de 3Å. Después de cada reacción, los productos fueron completamente lavados y secados hasta peso constante en una estufa de vacío a 60-70°C. Los espectros de IR fueron obtenidos en un espectrómetro de transformada de Fourier Perkin-Elmer modelo 2000 FT-IR y utilizando pastillas de KBr. Los espectros de RMN de ^1H y ^{13}C fueron obtenidos en aparatos de 300 y 500 MHz Varian Innova, en tubos de 5 mm, utilizando un disolvente deutereado de elevada pureza. Los desplazamientos químicos vienen dados e valores de δ (ppm) relativo al TMS ($\delta = 0.00$) para los protones o CDCl_3 ($\delta = 76.91$) para los átomos de carbono. Los valores de J vienen expresados en Hz (s = singulete, d = doblete, t = triplete, m = multiplete, br = ancho). Los espectros de masas (ESI-MS) fueron obtenidos en un espectrómetro de masas molecular de triple cuadrupolo acoplado a cromatografía líquida Micromass Quattro LC, utilizando un disolvente capaz de disolver bien el compuesto (generalmente CH_3CN). Los análisis elementales de los compuestos fueron obtenidos por duplicado en un aparato Carlo Erba EA 1108 CHNS-O. La actividad óptica de los compuestos fue medida en un polarímetro digital Jasco modelo DIP-1000 a temperatura ambiente (25°C), utilizando una celda de 1 dm de longitud y a $\lambda = 598$ nm. Los datos de actividad óptica se presentan de la siguiente forma: $[\alpha]_{\text{temp}}^D$ (concentración en g/100 mL, disolvente). Los puntos de fusión (p.f.) se obtuvieron con la ayuda de aparato digital de puntos de fusión Electrothermal en tubos capilares abiertos. Los valores vienen dados en grados Celsius y no están corregidos.

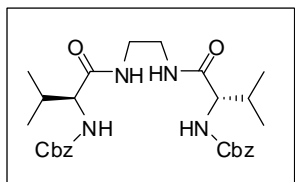
5.5.2. Procedimientos experimentales.

5.5.2.1. Procedimiento general para la preparación de esteres activados de aminoácidos. En un matraz de fondo redondo de 500 mL de dos bocas, se depositó el aminoácido N-Cbz-protégido (20 mmol), la N-hidroxisuccinimida (20.1 mmol) y se disolvieron en 100 mL de THF seco a 0°C en un baño de agua/sal/hielo. Cuando se consiguió una disolución homogénea, se adicionó lentamente dicitohexilcarbodiimida (DCC, 20.6 mmol) disuelta en 100 mL de THF seco. Después de la completa disolución de la DCC en la mezcla de reacción, ésta se mantuvo a una temperatura entre 0-5°C

durante un periodo de 20 horas. La dicitclohexilurea formada se eliminó por filtración y el filtrado se concentró en un rotavapor hasta sequedad. La purificación del crudo de reacción se obtuvo por recristalización del mismo en 2-propanol.

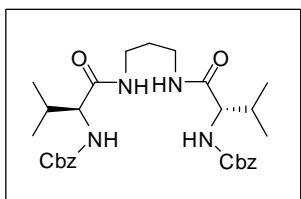
La caracterización de los compuestos ha sido descrita en la Parte Experimental del Capítulo 3.

5.5.2.2. Procedimiento general para la preparación de N-N'-bis(N-Cbz-L-aminoacil)diaminas.N-(benziloxicarbonil)-protegidas. El éster activado de N-hidroxisuccinimida de la N-(benziloxicarbonil)-(L)-valina (5 mmol) se introdujo en un matraz redondo y se añadieron 30 ml de DME seco agitando la mezcla de reacción vigorosamente. A continuación se adicionó en pequeñas porciones la diamina (2.5 mmol) disuelta en DME seco, observándose la aparición de forma inmediata un precipitado blanco voluminoso. La mezcla de reacción se dejó en agitación durante 18 horas a temperatura ambiente. Transcurrido este tiempo se calentó entre 40-50° durante 6 horas. Finalizada la reacción, se filtró y se lavó el producto obtenido con agua fría (3×15mL) y MeOH frío (3×15mL). Finalmente el producto obtenido se secó en estufa de vacío a 60° durante 24 horas.



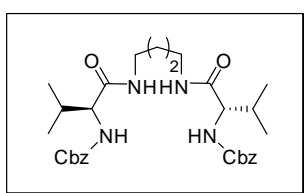
5.5.2.2. 1. Síntesis de N-N'-bis(N-(carbobenciloxy)-L-valina)-1,2-diaminoetano, Cbz-ValA2. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del éster activado de N-hidroxisuccinimida de la N-(benziloxicarbonil)-(L)-valina (**5a**) y 1,2-diaminoetano. Rendimiento = 92%; **p.f.** =

248-249°C; $[\alpha]_D^{25} = -44.1^\circ$ ($c = 0.1$, DMSO); **ESI-MS** $m/z = 449.3$ ($M + Na^+$); **IR** (KBr) $\nu_{max} = 3293, 1691, 1651, 1539$ cm^{-1} ; **¹H RMN** (300 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) $\delta = 0.81$ (d, 12H, $J = 6.6$ Hz), 1.92 (m, 2H), 3.11 (br s, 4H), 3.77 (t, 2H, $J = 7.4$ Hz), 5.01 (s, 4H), 7.17 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.33 (br s, 10H), 7.92 (br s, 2H); **¹³C RMN** (75 MHz, DMSO- d_6 , 30°C) $\delta = 18.4$ (CH₃), 19.4 (CH₃), 30.3 (CH), 38.4 (CH), 60.5 (CH₂), 65.5 (CH₂), 127.6 (CH Ar), 127.7 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 137.1 (C), 156.1 (C=O), 171.2 (C=O); Anal. Calculado para C₂₈H₃₈N₄O₆: C, 63.86; H, 7.27; N, 10.64. Encontrado: C, 63.75; H, 7.44; N, 10.52.



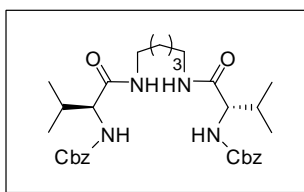
5.5.2.2.2. Síntesis de N-N'-bis(N-(carbobenciloxy)-L-valina)-1,3-diaminopropano, Cbz-ValA3. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-

(benziloxycarbonil)-(L)-valina (**5a**) y 1,3-diaminopropano. Rendimiento = 90%; **p.f.** = 225-226°C; $[\alpha]^{25}_D = -56.3^\circ$ ($c = 0.1$, DMSO); **ESI-MS** $m/z = 563.3$ ($M + Na^+$); **IR** (KBr) $\nu_{max} = 3294, 1691, 1645, 1537 \text{ cm}^{-1}$; **¹H RMN** (300 MHz, DMSO-d₆, 30°C) $\delta = 0.83$ (d, 12H, $J = 6.9$ Hz), 1.51 (m, 2H), 1.91 (m, 2H), 2.99-3.11 (m, 4H), 3.76 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 5.01 (s, 4H), 7.19 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.28-7.35 (m, 10H), 7.87 (t, 2H, $J = 5.0$ Hz); **¹³C RMN** (75 MHz, DMSO-d₆, 30°C) $\delta = 18.4$ (CH₃), 19.4 (CH₃), 29.3 (CH₂), 30.3 (CH), 36.4 (CH), 60.5 (CH₂), 65.5 (CH₂), 127.6 (CH Ar), 127.7 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 137.1 (C), 156.0 (C=O), 171.0 (C=O); Anal. Calculado para C₂₉H₄₀N₄O₆: C, 64.42; H, 7.46; N, 10.36. Encontrado: C, 64.19; H, 7.40; N, 10.41.



5.5.2.2.3. Síntesis de N-N'-bis(N-(carbobenciloxy)-L-valina)-1,4-diaminobutano, Cbz-ValA4. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-(benziloxycarbonil)-(L)-valina (**5a**) y 1,4-diaminobutano.

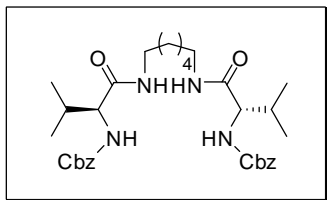
Rendimiento = 87%; **p.f.** = 240-241°C; $[\alpha]^{25}_D = -17.3^\circ$ ($c = 0.1$, DMSO); **ESI-MS** $m/z = 577.3$ ($M + Na^+$); **IR** (KBr) $\nu_{max} = 3294, 1691, 1646, 1537 \text{ cm}^{-1}$; **¹H RMN** (300 MHz, DMSO-d₆, 30°C) $\delta = 0.81$ (d, 12H, $J = 6.3$ Hz), 1.37 (b, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.99-3.05 (m, 4H), 3.78 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 5.01 (s, 4H), 7.14 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.33 (br, 10H), 7.86 (br s, 2H); **¹³C RMN** (75 MHz, DMSO-d₆, 30°C) $\delta = 18.4$ (CH₃), 19.4 (CH₃), 26.7 (CH₂), 30.5 (CH), 38.3 (CH), 60.5 (CH₂), 65.5 (CH₂), 127.6 (CH Ar), 127.7 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 137.1 (C), 156.0 (C=O), 170.8 (C=O); Anal. Calculado para C₃₀H₄₂N₄O₆: C, 64.96; H, 7.63; N, 10.10. Encontrado: C, 65.14; H, 7.90; N, 10.23.



5.5.2.2.4. Síntesis de N-N'-bis(N-(carbobenciloxy)-L-valina)-1,5-diaminopentano, Cbz-ValA5. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-(benziloxycarbonil)-(L)-valina (**5a**) y 1,5-diaminopentano.

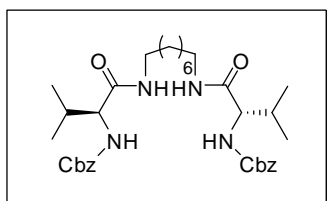
Rendimiento = 86%; **p.f.** = 159-161°C; $[\alpha]^{25}_D = -18.9^\circ$ ($c = 0.1$, DMSO); **ESI-MS** $m/z = 591.3$ ($M + Na^+$); **IR** (KBr) $\nu_{max} = 3298, 1696, 1654, 1537 \text{ cm}^{-1}$; **¹H RMN** (300 MHz, DMSO-d₆, 30°C) $\delta = 0.82$ (d, 12H, $J = 6.5$ Hz), 1.22 (m, 2H), 1.37 (m, 4H), 1.90-1.91 (m, 2H), 2.92-3.02 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.77 (t, 2H, $J = 6.9$ Hz), 5.03 (s, 4H), 7.15 (d, 2H, $J = 8.9$ Hz), 7.28-7.35 (m, 10H), 7.83 (s, 2H); **¹³C RMN** (75 MHz, DMSO-d₆, 30°C) $\delta = 18.7$ (CH₃), 19.9 (CH₃), 24.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 30.8 (CH), 38.9 (CH₂), 60.5 (CH), 65.1 (CH₂), 127.7 (CH Ar), 127.8 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 137.3 (C), 156.1 (C=O), 171.6

(C=O); Anal. Calculado para $C_{31}H_{44}N_4O_6$: C, 65.47; H, 7.80; N, 9.85. Encontrado: C, 65.60; H, 8.01; N, 9.95.



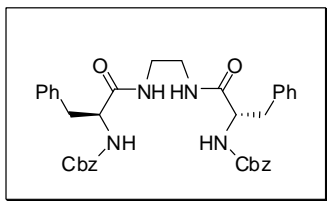
5.5.2.2.5. Síntesis de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-valina)-1,6-diaminohexano, Cbz-ValA6. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-(benziloxicarbonil)-(L)-valina (**5a**) y 1,6-diaminohexano.

Rendimiento = 89%; **p.f.** = 223-224°C; $[\alpha]_D^{25} = -41.3^\circ$ ($c = 0.1$, DMSO); **ESI-MS** $m/z = 605.3$ ($M + Na^+$); **IR** (KBr) $\nu_{max} = 3292, 1690, 1648, 1538$ cm^{-1} ; **1H RMN** (300 MHz, $DMSO-d_6$, 30°C) $\delta = 0.82$ (d, 12H, $J = 6.6$ Hz), 1.22 (br s, 4H), 1.35 (br s, 4H), 1.90 (m, 2H), 2.94-3.09 (m, 4H), 3.77 (t, 2H, $J = 9.0$ Hz), 5.01 (s, 4H), 7.15 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.28-7.33 (m, 10H), 7.83 (br s, 2H); **^{13}C RMN** (75 MHz, $DMSO-d_6$, 30°C) $\delta = 18.4$ (CH_3), 19.3 (CH_3), 26.2 (CH_2), 29.1 (CH_2), 30.4 (CH), 38.5 (CH), 60.5 (CH_2), 65.4 (CH_2), 127.6 (CH Ar), 127.7 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 137.1 (C), 156.0 (C=O), 170.8 (C=O); Anal. Calculado para $C_{32}H_{46}N_4O_6$: C, 65.96; H, 7.96; N, 9.61. Encontrado: C, 66.09; H, 8.11; N, 9.69.



5.5.2.2.6. Síntesis de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-valina)-1,8-diaminooctano, Cbz-ValA8. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-(benziloxicarbonil)-(L)-valina (**5a**) y 1,8-diaminooctano.

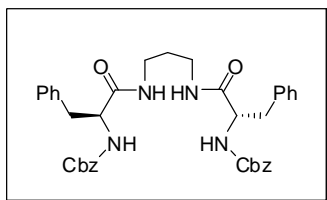
Rendimiento = 86%; **p.f.** = 207-208°C; $[\alpha]_D^{25} = -52.8^\circ$ ($c = 0.1$, DMSO); **ESI-MS** $m/z = 633.4$ ($M + Na^+$); **IR** (KBr) $\nu_{max} = 3297, 1691, 1649, 1538$ cm^{-1} ; **1H RMN** (300 MHz, $DMSO-d_6$, 30°C) $\delta = 0.81$ (d, 12H, $J = 6.3$ Hz), 1.20 (br s, 8H), 1.25 (br s, 4H), 1.89 (m, H), 2.95-3.08 (m, 4H), 3.76 (t, 2H, $\delta = 8.0$ Hz), 5.00 (s, 4H), 7.13 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.33 (br s, 10H), 7.81 (br s, 2H); **^{13}C RMN** (75 Hz, $DMSO-d_6$, 30°C) $\delta = 18.4$ (CH_3), 19.4 (CH_3), 26.4 (CH_2), 28.8 (CH_2), 29.1 (CH_2), 30.4 (CH), 38.5 (CH), 60.4 (CH_2), 65.4 (CH_2), 127.6 (CH Ar), 127.7 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 137.1 (C), 156.0 (C=O), 170.8 (C=O); Anal. Calculado para $C_{34}H_{50}N_4O_6$: C, 66.86; H, 8.25; N, 9.17. Encontrado: C, 66.99; H, 8.41; N, 9.33.



5.5.2.2.7. Síntesis de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-fenilalanina)-1,2-diaminoetano, Cbz-PheA2.

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del éster activado de N-hidroxisuccinimida de la N-(benziloxycarbonil)-(L)-fenilalanina (**5b**) y 1,2-diaminoetano.

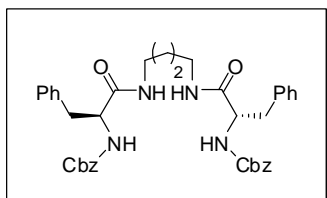
Rendimiento = 93%; **p.f.** = 247-248°C; $[\alpha]^{25}_D = -32.9^\circ$ ($c = 0.1$, DMSO); **ESI-MS** $m/z = 645.3$ ($M + Na^+$); **IR** (KBr) $\nu_{max} = 3310, 3297, 1686, 1666, 1552, 1528$ cm^{-1} ; **¹H RMN** (300 MHz, DMSO_{d6}, 30°C) $\delta = 2.80$ (dd, 2H, $J = 13.7, 10.1$ Hz), 2.99-3.16 (m, 6H), 4.21 (m, 2H), 4.89-5.00 (m, 4H), 7.18- 7.31 (m, 22H), 7.90 (br, s 2H); **¹³C RMN** (75 MHz, DMSO_{d6}, 30°C) $\delta = 37.8$ (CH₂), 38.4 (CH₂), 56.3 (CH₂), 65.3 (CH₂), 126.1 (CH Ar), 127.2 (CH Ar), 127.5 (CH Ar), 127.9 (CH Ar), 128.1 (CH Ar), 129.0 (CH Ar), 136.9 (C), 137.9 (C), 155.6 (C=O), 171.2 (C=O); Anal. Calculado para C₃₆H₃₈N₄O₆: C, 69.4; H, 6.2; N, 9.0. Encontrado: C, 69.3; H, 6.6; N, 8.9.



5.5.2.2.8. Síntesis de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-fenilalanina)-1,3-diaminopropano, Cbz-PheA3.

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del éster activado de N-hidroxisuccinimida de la N-(benziloxycarbonil)-(L)-fenilalanina (**5b**) y 1,3-diaminopropano.

Rendimiento = 95%; **p.f.** = 232-233°C; $[\alpha]^{25}_D = -44.8^\circ$ ($c = 0.1$, DMSO); **ESI-MS** $m/z = 659.4$ ($M + Na^+$); **IR** (KBr) $\nu_{max} = 3298, 1694, 1645, 1537$ cm^{-1} ; **¹H RMN** (300 MHz, DMSO_{d6}, 30°C) $\delta = 1.47$ (m, 2H), 2.78 (dd, 2H, $J = 13.4, 10.0$ Hz), 2.95-3.07 (m, 6H), .20 (m, 2H), 4.95 (s, 4H), 7.18-7.40 (m, 22H), 7.87 (t, 2H, $J = 4.8$ Hz); **¹³C RMN** (75 MHz, DMSO_{d6}, 30°C) $\delta = 29.1$ (CH₂), 36.3 (CH₂), 37.8 (CH₂), 56.3 (CH), 65.3 (CH₂), 126.1 (CH Ar), 127.2 (CH Ar), 127.5 (CH Ar), 127.9 (CH Ar), 128.1 (CH Ar), 129.0 (CH Ar), 136.9 (C), 137.9 (C), 155.5 (C=O), 170.9 (C=O); Anal. Calculado para C₃₇H₄₀N₄O₆: C, 69.8; H, 6.3; N, 8.8. Encontrado: C, 69.3; H, 6.6; N, 8.7.

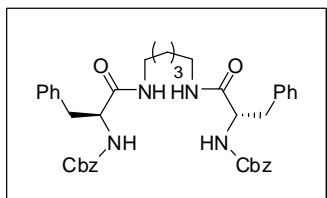


5.5.2.2.9. Síntesis de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-fenilalanina)-1,4-diaminobutano, Cbz-PheA4.

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del éster activado de N-hidroxisuccinimida de la N-(benziloxycarbonil)-(L)-fenilalanina (**5b**) y 1,4-diaminobutano.

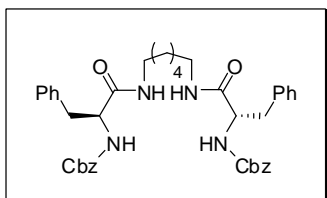
Rendimiento = 93%; **p.f.** = 240- 41°C; $[\alpha]^{25}_D = -18.3^\circ$ ($c = 0.1$, DMSO); **ESI-MS** $m/z = 673.3$ ($M + Na^+$); **IR** (KBr) $\nu_{max} = 3311, 1690, 1656, 1528$ cm^{-1} ; **¹H RMN** (300 MHz, DMSO_{d6}, 50°C) $\delta = 1.32$ (br s, 4H), 2.77 (dd, 2H, $J = 13.5, 9.6$ Hz), 2.93-3.04 (m, 6H), 4.21 (m, 2H), 4.94 (s, 4H), 7.15-7.33 (m, 22H), 7.79 (t, 2H, $J = 5.1$ Hz);

$^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, DMSO-d_6 , 50°C) δ = 26.3 (CH_2), 27.9 (CH_2), 38.3 (CH_2), 56.2 (CH), 65.2 (CH_2), 126.0 (CH Ar), 127.1 (CH Ar), 127.4 (CH Ar), 127.8 (CH Ar), 128.0 (CH Ar), 128.9 (CH Ar), 136.8 (C), 137.8 (C), 155.4 (C=O), 170.7 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6$: C, 70.1; H, 6.5; N, .6. Encontrado: C, 69.7; H, 6.8; N, 8.9.



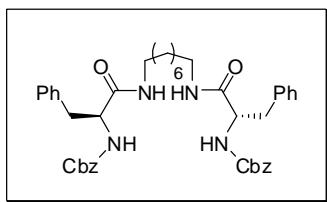
5.5.2.2.10. Síntesis de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-fenilalanina)-1,5-diaminopentano, Cbz-PheA5.

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-(benziloxicarbonil)-(L)-fenilalanina (**5b**) y 1,5-diaminopentano. Rendimiento = 91%; **p.f.** = $177\text{-}178^\circ\text{C}$; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -32.4^\circ$ ($c = 0.1$, DMSO); **ESI-MS** $m/z = 687.3$ ($\text{M} + \text{Na}^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3320, 2925, 1695, 1656, 1544$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, DMSO-d_6 , 30°C) δ = 1.17 (bs s, 4H), 1.32 (br s, 4H), 2.74 (dd, 2H, $J = 13.4, 10.1$ Hz), 2.90-3.07 (m, 6H), 4.19 (m, 2H), 4.93 (s, 4H), 7.18- 7.29 (m, 20H), 7.49 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.96 (br s, 2H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, DMSO-d_6 , 30°C) δ = 26.1 (CH_2), 29.0 (CH_2), 38.0 (CH_2), 38.6 (CH_2), 56.3 (CH), 65.3 (CH_2), 126.1 (CH Ar), 127.3 (CH Ar), 127.5 (CH Ar), 127.9 (CH Ar), 128.1 (CH Ar), 129.1 (CH Ar), 137.0 (C), 137.9 (C), 155.6 (C=O), 170.9 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_6$: C, 70.8; H, 6.8; N, 8.3. Encontrado: C, 71.3; H, 7.1; N, 8.3.



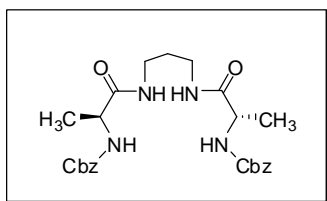
5.5.2.2.11. Síntesis de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-fenilalanina)-1,6-diaminohexano, Cbz-PheA6.

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-(benziloxicarbonil)-(L)-fenilalanina (**5b**) y 1,6-diaminohexano. Rendimiento = 87%; **p.f.** = $194\text{-}195^\circ\text{C}$; $[\alpha]^{25}_{\text{D}} = -66.2^\circ$ ($c = 0.1$, DMSO); **ESI-MS** $m/z = 701.3$ ($\text{M} + \text{Na}^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3306, 1690, 1653, 1536$ cm^{-1} ; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, DMSO-d_6 , 30°C) δ = 1.17 (bs s, 4H), 1.32 (br s, 4H), 2.74 (dd, 2H, $J = 13.4, 10.1$ Hz), 2.90-3.07 (m, 6H), 4.19 (m, 2H), 4.93 (s, 4H), 7.18- 7.29 (m, 20H), 7.49 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 7.96 (br s, 2H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, DMSO-d_6 , 30°C) δ = 26.1 (CH_2), 29.0 (CH_2), 38.0 (CH_2), 38.6 (CH_2), 56.3 (CH), 65.3 (CH_2), 126.1 (CH Ar), 127.3 (CH Ar), 127.5 (CH Ar), 127.9 (CH Ar), 128.1 (CH Ar), 129.1 (CH Ar), 137.0 (C), 137.9 (C), 155.6 (C=O), 170.9 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_6$: C, 70.8; H, 6.8; N, 8.3. Encontrado: C, 71.3; H, 7.1; N, 8.3.



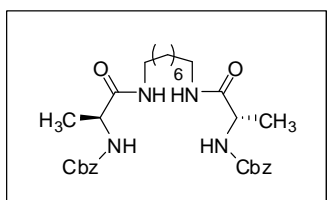
5.5.2.2.12. Síntesis de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-fenilalanina)-1,8-diaminooctano, Cbz-PheA8.

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-(benziloxycarbonil)-(L)-fenilalanina (**5b**) y 1,8-diaminooctano. Rendimiento = 97%; **p.f.** = 202-204°C; $[\alpha]^{25}_D = -50.5^\circ$ ($c = 0.1$, DMSO); **ESI-MS** $m/z = 633.4$ ($M + Na^+$); **IR** (KBr) $\nu_{max} = 3316, 3298, 1687, 1657, 1536$ cm^{-1} ; **¹H RMN** (300 MHz, DMSO_{d6}, 30°C) $\delta = 1.19$ (bs s, 8H), 1.33 (br s, 4H), 2.74 (dd, 2H, $J = 13.3, 10.2$ Hz), 2.89-3.06 (m, 6H), 4.17 (m, 2H), 4.92 (s, 4H), 7.16- 7.31 (m, 20H), 7.50 (d, 2H, $J = 8.6$ Hz), 8.02 (br s 2H); **¹³C RMN** (75 MHz, DMSO_{d6}, 30°C) $\delta = 26.3$ (CH₂), 28.7 (CH₂), 29.0 (CH₂), 37.9 (CH₂), 38.6 (CH₂), 56.2 (CH), 65.2 (CH₂), 126.1 (CH Ar), 127.2 (CH Ar), 127.5 (CH Ar), 127.8 (CH Ar), 128.1 (CH Ar), 129.0 (CH Ar), 136.9 (C), 137.9 (C), 155.5 (C=O), 170.8 (C=O); Anal. Calculado para C₄₂H₅₀N₄O₆: C, 71.4; H, 7.1; N, 7.9. Encontrado: C, 71.1; H, 7.4; N, 7.9.



5.5.2.2.14. Síntesis de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-alanina)-1,3-diaminopropano, Cbz-AlaA3.

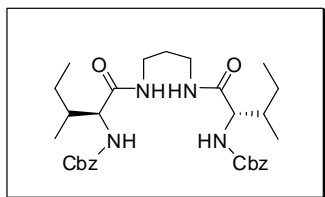
Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-(benziloxycarbonil)-(L)-alanina (**5c**) y 1,3-diaminopropano. Rendimiento = 90%; **p.f.** = 201-202°C; $[\alpha]^{25}_D = -42.3^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); **ESI-MS** $m/z = 507.3$ ($M + Na^+$); **IR** (KBr) $\nu_{max} = 3303, 3105, 3058, 1690, 1647, 1536$ cm^{-1} ; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃, 30°C) $\delta = 1.36$ ppm (d, 6H, $J=7.3$ Hz), 1.44 (m, 4 H), 3.09 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 4.26 (m, 2H), 5.07 (m, 4H), 5.54 (m, 2 H), 6.63 (br s, 2H), 7.33 (m, 10H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃, 30°C) $\delta = 17.9$ (CH₃), 25.8 (CH₂), 38.3 (CH₂), 50.5 (CH), 66.5 (CH₂), 127.6 (CH Ar), 127.7 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 135.9 (C), 156.3 (C=O), 173.2 (C=O); Anal. Calculado para C₂₅H₃₂N₄O₆: C, 61.97; H, 6.66; N, 11.56. Encontrado: C, 61.79; H, 6.40; N, 11.59.



5.5.2.2.18. Síntesis de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-alanina)-1,8-diaminooctano, Cbz-AlaA8.

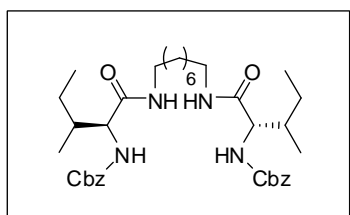
Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-(benziloxycarbonil)-(L)-alanina (**5c**) y 1,8-diaminooctano. Rendimiento = 85%; **p.f.** = 169-170°C; $[\alpha]^{25}_D = -27.4^\circ$ ($c = 0.1$, DMSO); **ESI-MS** $m/z = 577.3$ ($M + Na^+$); **IR** (KBr) $\nu_{max} = 3303, 3105, 3058, 1690, 1647, 1536$ cm^{-1} ; **¹H RMN** (300 MHz, DMSO_{d6}, 30°C) $\delta = 1.36$ ppm (d, 6H, $J = 7.3$ Hz), 1.20 (m, 6H), 1.85 (br ,

4H), 1.89 (m, 2H), 2.95-3.08 (m, 4H), 3.32 (m, 2H), 5.05 (s, 4H), 7.13 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.25-7.33 (br s, 10H), 7.72 (br, 2H); $^{13}\text{C RMN}$ (75 MHz, DMSO-d_6 , 30°C) $\delta = 17.9$ (CH_3), 26.3 (CH_2), 28.7 (CH_2), 29.0 (CH_2), 37.9 (CH_2), 50.5 (CH), 66.5 (CH_2), 127.0 (CH Ar), 127.5 (CH Ar), 128.1 (CH Ar), 136.9 (C), 137.9 (C), 155.5 (C=O), 170.8 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{30}\text{H}_{42}\text{N}_4\text{O}_6$: C, 61.97; H, 6.66; N, 11.56. Encontrado: C, 61.79; H, 6.40; N, 11.59.



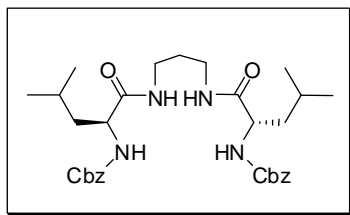
5.5.2.2.14. Síntesis de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-iso-leucina)-1,3-diaminopropano, Cbz-IleuA3.

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-(benziloxicarbonil)-(L)-isoleucina (**5d**) y 1,3-diaminopropano. Rendimiento = 90%; *p.f.* = $155\text{-}156^\circ\text{C}$; $[\alpha]^{25}_D = -52.0^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); **ESI-MS** $m/z = 570.0$ ($\text{M} + \text{H}^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3290, 1691, 1644, 1533 \text{ cm}^{-1}$; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, CDCl_3 , 30°C) $\delta = 0.83$ (d, 12H, $J = 6.9$ Hz), 1.11 (m, 2H), 1.42 (m, 2H), 1.51 (m, 2H), 1.69 (m, 2H), 2.99-3.11 (m, 4H), 3.76 (t, 2H, $J = 8.0$ Hz), 5.01 (s, 4H), 7.19 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.28-7.35 (m, 10H), 7.87 (t, 2H, $J = 5.0$ Hz); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, CDCl_3 , 30°C) $\delta = 10.9$ (CH_3), 15.2 (CH_3), 24.6 (CH_2), 28.9 (CH_2), 37.5 (CH_2), 37.8 (CH_2), 59.2 (CH), 65.8 (CH_2), 127.8 (CH Ar), 128.0 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 137.2 (C), 156.7 (C=O), 172.5 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{31}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_6$: C, 65.47; H, 7.80; N, 9.85. Encontrado: C, 65.39; H, 7.90; N, 9.91.



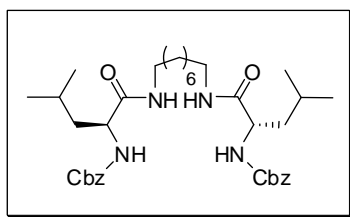
5.5.2.2.18. Síntesis de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-iso-leucina)-1,8-diaminooctano, Cbz-IleuA8.

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-(benziloxicarbonil)-(L)-alanina (**5d**) y 1,8-diaminooctano. Rendimiento = 82%; *p.f.* = $176\text{-}177^\circ\text{C}$; $[\alpha]^{25}_D = +14.2^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl_3); **ESI-MS** $m/z = 661.4$ ($\text{M} + \text{H}^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\text{max}} = 3292, 1687, 1654, 1534 \text{ cm}^{-1}$; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, DMSO-d_6 , 30°C) $\delta = 0.73$ (d, 6H, $J = 7.0$ Hz), 0.80 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz), 1.23 (s, 4H), 1.45 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 3.01 (d, 2H, $J = 4.2$ Hz), 3.11 (m, 4H), 5.08 (s, 4H), 7.21-7.35 (m, 12H), 7.92 (br, 2H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, DMSO-d_6 , 30°C) $\delta = 10.9$ (CH_3), 15.3 (CH_3), 24.5 (CH_2), 26.3 (CH_2), 28.7 (CH_2), 29.0 (CH_2), 36.2 (CH), 37.9 (CH_2), 50.5 (CH), 66.5 (CH_2), 127.0 (CH Ar), 127.5 (CH Ar), 128.1 (CH Ar), 136.9 (C), 137.9 (C), 155.5 (C=O), 170.8 (C=O); Anal. Calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_6$: C, 67.68; H, 8.52; N, 8.77. Encontrado: C, 67.79; H, 8.80; N, 8.85.



5.5.2.2.14. Síntesis de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-leucina)-1,3-diaminopropano, Cbz-LeuA3.

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-(benziloxicarbonil)-(L)-leucina (**5e**) y 1,3-diaminopropano. Rendimiento = 89%; **p.f.** = 145-146°C; $[\alpha]^{25}_D = -8.1^\circ$ ($c = 0.1$, DMSO); **ESI-MS** $m/z = 570.1$ ($M + H^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3298, 1691, 1654, 1534 \text{ cm}^{-1}$; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, DMSO $_d_6$, 30°C) $\delta = 0.91$ (dd, 12H, $J = 5.6, 6.8$ Hz), 1.31-1.38 (m, 6H), 1.56 (t, 2H, $J = 8.2$ Hz), 3.01-3.05 (m, 4H), 3.94-3.97 (m, 2H), 5.01 (s, 4H), 7.19 (d, 2H, $J = 8.4$ Hz), 7.24-7.31 (m, 10H), 7.90 (br, 2H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, DMSO $_d_6$, 30°C) $\delta = 21.5$ (CH $_3$), 23.2 (CH $_3$), 24.8 (CH), 29.1 (CH $_2$), 37.4 (CH $_2$), 40.9 (CH $_2$), 53.6 (CH), 67.3 (CH $_2$), 128.0 (CH Ar), 128.3 (CH Ar), 128.7 (CH Ar), 136.4 (C), 157.1 (C=O), 173.3 (C=O); Anal. Calculado para C $_{31}$ H $_{44}$ N $_4$ O $_6$: C, 65.47; H, 7.80; N, 9.85 Encontrado: C, 65.44; H, 7.96; N, 9.81.



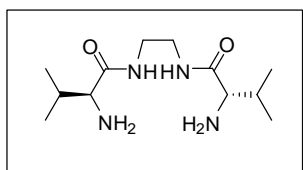
5.5.2.2.18. Síntesis de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-leucina)-1,8-diaminooctano, Cbz-LeuA8.

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir del ester activado de N-hidroxisuccinimida de la N-(benziloxicarbonil)-(L)-leucina (**5e**) y 1,8-diaminooctano. Rendimiento = 83 %; **p.f.** = 168-169°C; $[\alpha]^{25}_D = -4.2^\circ$ ($c = 0.1$, DMSO); **ESI-MS** $m/z = 661.4$ ($M + H^+$); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3295, 3091, 1691, 1647, 1537 \text{ cm}^{-1}$; **$^1\text{H RMN}$** (300 MHz, DMSO $_d_6$, 30°C) $\delta = 0.83$ (dd, 12H, $J = 5.7, 6.7$ Hz), 1.24-1.29 (m, 8H), 1.49-1.56 (m, 6H), 1.70-1.73 (m, 4H), 3.18-3.21 (m, 4H), 4.53-4.56 (m, 2H), 5.08 (s, 4H), 7.21-7.35 (m, 12H), 7.92 (br, 2H); **$^{13}\text{C RMN}$** (75 MHz, DMSO $_d_6$, 30°C) $\delta = 22.3$ (CH $_3$), 24.6 (CH), 26.8 (CH $_2$), 29.2 (CH $_2$), 30.1 (CH $_2$), 39.4 (CH $_2$), 41.3 (CH $_2$), 53.6 (CH), 67.5 (CH $_2$), 127.8 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 128.8 (CH Ar), 136.1 (C), 157.6 (C=O), 173.5 (C=O); Anal. Calculado para C $_{36}$ H $_{54}$ N $_4$ O $_6$: C, 67.68; H, 8.52; N, 8.77 Encontrado: C, 67.88; H, 8.69; N, 8.71.

5.5.2.3. Procedimiento general para la preparación de N-N'-bis(N- -L-aminoacyl)-diaminas.

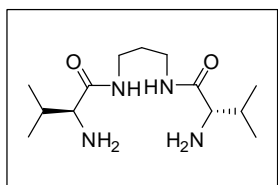
La N-N'-bis(N-Cbz-L-aminoacyl)-diamina N-(benziloxicarbonil)-protegida se introdujo en un matraz de fondo redondo de 100 ml y se añadió una disolución de HBr/AcOH (33%, 20 mL). SE cerró el Ernlmeyer con un sistema de recolección de HBr y se dejó en agitación durante 40 minutos. Transcurrido este tiempo se virtió lentamente la mezcla de reacción sobre un vaso de precipitados con 50 mL de éter seco y en agitación. Tras la aparición de un precipitado, se filtró y éste se disolvió en

unos 100 mL de agua destilada. Se acidificó la disolución resultante con unas gotas de HCl concentrado y se extrajo 3 veces con cloroformo, con el fin de eliminar el bromuro de bencilo producido. A continuación se adicionaron lentejas de NaOH a la disolución acuosa hasta pH 12 y NaCl hasta saturación. Seguidamente se extrajo 3 veces la disolución con cloroformo. Las fases orgánicas resultantes de la extracción se secaron con sulfato de sodio anhidro y se evaporó el disolvente en el rotavapor. Por último, se eliminaron los restos de disolvente en la bomba de vacío, obteniendo un sólido blanco.



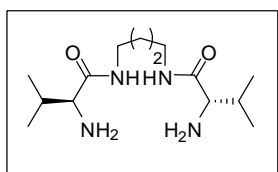
5.5.2.3.1. Síntesis de N-N'-bis(N-L-valina)-1,2-diaminoetano, ValA2. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-valanina)-1,2-diaminoetano (**Cbz-ValA2**) y

HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 91%; **p.f.** = 136-137°C; $[\alpha]^{25}_D = -66.1^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); **ESI-MS** $m/z = 259.0$ (M + H⁺), 281.1 (M + Na⁺); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3289, 1643, 1553$ cm⁻¹; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 0.75$ (d, 6H, $J = 7.1$ Hz), 0.90 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz), 1.26 (s, 4H), 2.15 (m, 2H), 3.13 (d, 2H, $J = 4.2$ Hz), 3.33 (m, 4H), 7.69 (br s, 2H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 16.1$ (CH₃), 19.6 (CH₃), 30.9 (CH), 39.4 (CH), 60.1 (CH₂), 175.2 (C=O); Anal. Calculado. para C₁₂H₂₆N₄O₂: C, 55.79; H, 10.14; N, 21.69. Encontrado: C, 55.91; H, 10.38; N, 21.40.



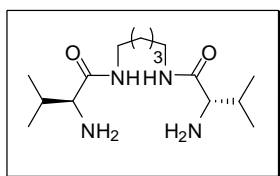
5.5.2.3.2. Síntesis de N-N'-bis(N-L-valina)-1,3-diaminopropano, ValA3. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-valanina)-1,3-diaminopropano (**Cbz-ValA3**) y HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 89%; **p.f.** = 100- 101°C;

$[\alpha]^{25}_D = -54.5^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); **ESI-MS** $m/z = 273.1$ (M + H⁺), 295.1 (M + Na⁺); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3298, 1651, 1538$ cm⁻¹; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 0.64$ (d, 6H, $J = 7.0$ Hz), 0.80 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz), 1.23 (s, 4H), 1.45 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 3.01 (d, 2H, $J = 4.2$ Hz), 3.11 (m, 4H), 7.58 (m, 2H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 15.8$ (CH₃), 19.2 (CH₃), 29.3 (CH₂), 30.6 (CH), 39.1 (CH), 59.8 (CH₂), 174.3 (C=O); Anal. Calculado para C₁₃H₂₈N₄O₂: C, 57.32; H, 10.36; N, 20.57. Encontrado: C, 57.51; H, 10.04; N, 20.41.



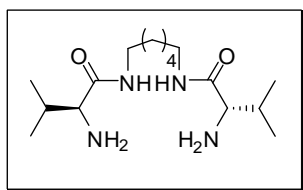
6.5.2.3.3. Síntesis de N-N'-bis(N-L-valina)-1,4-diaminobutano, ValA4. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de N-N'-bis(N-

(carbobenciloxi)-L-valanina)-1,4-diaminobutano (**Cbz-ValA4**) y HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 95%; *p.f.* = 109-110°C; $[\alpha]^{25}_D = -48.4^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); **ESI-MS** $m/z = 287.3$ (M+H⁺), 309.3 (M+Na⁺); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3294, 1641, 1547$ cm⁻¹; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 0.71$ (d, 6H, $J = 6.8$ Hz), 0.85 (d, 6H, $J = 7.1$ Hz), 1.39-1.43 (m, 8H), 2.08 (m, 2H), 3.05 (d, 2H, $J = 4.2$ Hz), 3.14 (m, 4H), 7.27 (br s, 2H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 16.2$ (CH₃), 19.5 (CH₃), 27.0 (CH₂), 30.9 (CH), 38.4 (CH), 60.2 (CH₂), 174.1 (C=O); Anal. Calculado para C₁₄H₃₀N₄O₂: C, 58.71; H, 10.56; N, 19.56. Encontrado: C, 58.45; H, 10.31; N, 19.79.



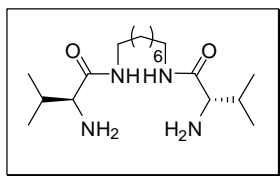
6.5.2.3.4. Síntesis de N-N'-bis(N-L-valina)-1,5-diaminopentano, ValA5. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-valanina)-1,5-diaminopentano (**Cbz-ValA5**)

y HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 90%; *p.f.* = 134.1-134.7 °C; $[\alpha]^{25}_D = -46.1^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); **ESI-MS** $m/z = 301.3$ (M+H⁺), 323.3 (M+Na⁺); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3366, 3287, 1647, 1623, 1542, 1526$ cm⁻¹; **¹H NMR** (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 0.79$ -0.81 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz), 0.96-0.98 (d, 6H, $J = 6.9$ Hz), 1.52-1.52 (m, 2H + 4H), 1.61-1.67 (m, 4H), 2.21-2.26 (dd, 2H, $J = 7.2$ Hz), 3.20-3.24 (d, 2H, $J = 6.5$ Hz), 3.20-3.27 (m, 4H), 7.32 (s, 2H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 16.0$ (CH₃), 19.6 (CH₃), 26.7 (CH₂), 30.2 (CH₂), 30.8 (CH), 38.5 (CH), 60.1 (CH), 174.5 (C=O); Anal. Calculado para C₁₅H₃₂N₄O₂: C, 59.97; H, 10.74; N, 18.65. Encontrado: C, 60.21; H, 10.80; N, 18.91.



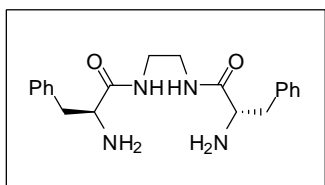
6.5.2.3.5. Síntesis de N-N'-bis(N-L-valina)-1,6-diaminohexano, ValA6. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-valanina)-1,6-diaminohexano (**Cbz-ValA6**)

y HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 92%; *p.f.* = 101-102°C; $[\alpha]^{25}_D = -45.6^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); **ESI-MS** $m/z = 315.3$ (M+H⁺), 337.3 (M+Na⁺); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3366, 3286, 1640, 1552$ cm⁻¹; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 0.68$ (d, 6H, $J = 7.1$ Hz), 0.84 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz), 1.20 (br, 8H), 1.37 (m, 4H), 2.11 (m, 2H), 3.03-3.12 (m, 6H), 7.31 (br s, 2H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 15.9$ (CH₃), 19.5 (CH₃), 26.2 (CH₂), 29.3 (CH₂), 30.7 (CH), 38.4 (CH), 59.9 (CH₂), 173.9 (C=O); Anal. Calculado. para C₁₆H₃₄N₄O₂: C, 61.12; H, 10.90; N, 17.82. Encontrado: C, 61.25; H, 11.02; N, 17.58.



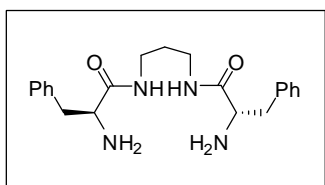
6.5.2.3.6. Síntesis de N-N'-bis(N-L-valina)-1,8-diaminooctano, ValA8.

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-valanina)-1,8-diaminooctano (**Cbz-ValA8**) y HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 94%; *p.f.* = 103-104°C; $[\alpha]^{25}_D = -43.7^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); **ESI-MS** $m/z = 343.4$ (M+H⁺), 365.4 (M+Na⁺); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3285, 1645, 1556$ cm⁻¹; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 0.72$ (d, 6H, $J = 6.8$ Hz), 0.89 (d, 6H, $J = 7.1$ Hz), 1.21 (s, 8H), 1.38-1.43 (m, 8H), 2.17 (m, 2H), 3.09-3.18 (m, 6H), 7.30 (br s, 2H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 15.9$ (CH₃), 19.6 (CH₃), 26.7 (CH₂), 29.0 (CH₂), 29.5 (CH₂), 30.7 (CH), 38.8 (CH), 60.0 (CH₂), 174.0 (C=O); Anal. Calculado para C₁₈H₃₈N₄O₂: C, 63.12; H, 11.18; N, 16.36. Encontrado: 63.33; H, 11.36; N, 16.47.



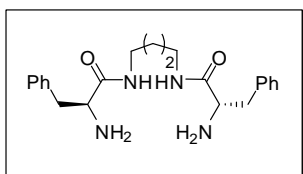
6.5.2.3.4. Síntesis de N-N'-bis(N-L-phenilalanina)-1,2-diaminoetano, PheA2.

Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-phenilalanina)-1,2-diaminoetano (**Cbz-PheA2**) y HBr/AcOH (33%) Rendimiento = 88%; *p.f.* = 118-119°C; $[\alpha]^{25}_D = -86.9^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); **ESI-MS** $m/z = 355.1$ (M + H⁺), 377.1 (M + Na⁺); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3358, 3299, 1655, 1529$ cm⁻¹; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 1.45$ (s, 4H), 2.66 (dd, 2H, $J = 13.7, 9.3$ Hz), 3.19 (dd, 2H, $J = 13.7, 4.2$ Hz), 3.32 (m, 4H), 3.55 (dd, 2H, $J = 9.2, 4.3$ Hz), 7.17-7.30 (m, 10H), 7.55 (br s, 2H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 39.1$ (CH₂), 40.9 (CH), 56.2 (CH₂), 126.3 (CH Ar), 128.2 (CH Ar), 128.8 (CH Ar), 137.4 (C), 174.7 (C=O); Anal. Calculado para C₂₀H₂₆N₄O₂: C, 67.77; H, 7.39; N, 15.81. Encontrado: C, 67.84; H, 7.38; N, 15.99.

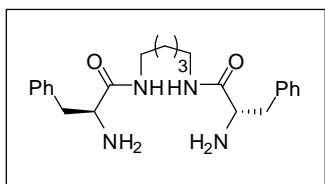


6.5.2.3.4. Síntesis de N-N'-bis(N-L-phenilalanina)-1,3-diaminopropano, PheA3.

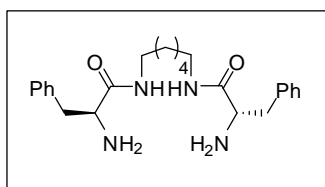
Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-phenilalanina)-1,3-diaminopropano (**Cbz-PheA3**) y HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 91%; *p.f.* = 121-122°C; $[\alpha]^{25}_D = -85.3^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); **ESI-MS** $m/z = 369.1$ (M + H⁺), 391.1 (M + Na⁺), 407.1 (M + K⁺); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3345, 3302, 1651, 1528$ cm⁻¹; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 1.39$ (s, 4H), 1.57 (m, 2H), 2.69 (dd, 2H, $J = 13.7, 9.3$ Hz), 3.13- 3.24 (m, 6H), 3.57 (dd, 2H, $J = 9.0, 3.9$ Hz), 7.18-7.31 (m, 10H), 7.56 (m, 2H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 29.5$ (CH₂), 35.5 (CH₂), 41.0 (CH), 56.5 (CH₂), 126.5 (CH Ar), 128.4 (CH Ar), 129.0 (CH Ar), 137.6 (C), 174.4 (C=O); Anal. Calculado para C₂₁H₂₈N₄O₂: C, 68.45; H, 7.66; N, 15.21. Encontrado: C, 68.59; H, 7.80; N, 15.26.



6.5.2.3.4. Síntesis de N-N'-bis(N-L-fenilalanina)-1,4-diaminobutano, PheA4. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-fenilalanina)-1,4-diaminobutano (**Cbz-PheA4**) y HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 90%; *p.f.* = 134-135°C; $[\alpha]_D^{25} = -86.1^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); **ESI-MS** $m/z = 383.0$ (M + H⁺), 405.0 (M + Na⁺), 421.0 (M + K⁺); IR (KBr) $\nu_{\max} = 3358, 3303, 1648, 1534$ cm⁻¹; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 1.13$ (s, 4H), 1.26 (m, 4H), 2.47 (dd, 2H, $J = 13.7, 9.3$ Hz), 3.02 (m, 6H), 3.36 (dd, 2H, $J = 9.2, 4.0$ Hz), 6.98-7.16 (m, 10H), 7.30 (br s, 2H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 26.9$ (CH₂), 38.6 (CH₂), 41.0 (CH), 56.4 (CH₂), 126.6 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 129.1 (CH Ar), 137.7 (C), 173.9 (C=O); Anal. Calculado para C₂₂H₃₀N₄O₂: C, 69.08; H, 7.91; N, 14.65. Encontrado: C, 69.29; H, 8.01; N, 14.69.

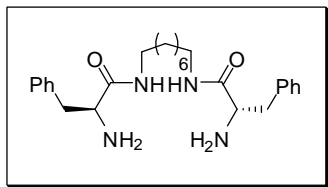


6.5.2.3.4. Síntesis de N-N'-bis(N-L-fenilalanina)-1,6-diaminopentano, PheA5. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-fenilalanina)-1,5-diaminopentano (**Cbz-PheA5**) y HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 88%; *p.f.* = 131-132°C; $[\alpha]_D^{25} = -80.4^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); **ESI-MS** $m/z = 397.1$ (M + H⁺) 419.1 (M + Na⁺), 206.2 (M + 2H⁺); IR (KBr) $\nu_{\max} = 3365, 3289, 1650, 1628, 1547, 1525$ cm⁻¹; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 1.27-1.48$ (m, 12H), 2.66 (dd, 2H, $J = 13.7, 9.3$ Hz), 3.18-3.26 (m, 6H), 3.56 (dd, 2H, $J = 9.3, 4.2$ Hz), 7.18-7.32 (m, 12H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 26.3$ (CH₂), 29.4 (CH₂), 38.8 (CH₂), 41.0 (CH), 56.4 (CH₂), 126.6 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 129.1 (CH Ar), 137.8 (C), 173.9 (C=O); Anal. Calculado para C₂₃H₃₂N₄O₂: C, 69.67; H, 8.13; N, 14.13. Encontrado: C, 69.85; H, 8.21; N, 14.18.



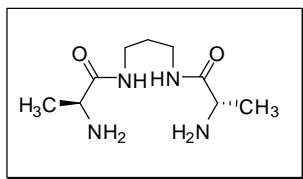
6.5.2.3.4. Síntesis de N-N'-bis(N-L-fenilalanina)-1,6-diaminohexano, PheA6. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-fenilalanina)-1,8-diaminohexano (**Cbz-PheA6**) y HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 92%; *p.f.* = 131-132°C; $[\alpha]_D^{25} = -80.4^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); **ESI-MS** $m/z = 411.1$ (M + H⁺) 433.1 (M + Na⁺), 206.2 (M + 2H⁺); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3365, 3289, 1650, 1628, 1547, 1525$ cm⁻¹; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 1.27-1.48$ (m, 12H), 2.66 (dd, 2H, $J = 13.7, 9.3$ Hz), 3.18-3.26 (m, 6H), 3.56 (dd, 2H, $J = 9.3, 4.2$ Hz), 7.18-7.32 (m, 12H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 26.3$ (CH₂), 29.4 (CH₂), 38.8 (CH₂), 41.0 (CH), 56.4 (CH₂), 126.6 (CH Ar),

128.5 (CH Ar), 129.1 (CH Ar), 137.8 (C), 173.9 (C=O); Anal. Calculado para C₂₄H₃₄N₄O₂: C, 70.21; H, 8.35; N, 13.65. Encontrado: C, 70.45; H, 83.2; N, 13.80.



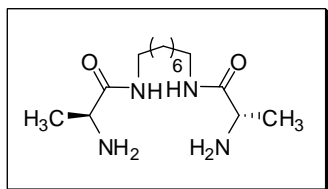
6.5.2.3.4. Síntesis de N-N'-bis(N-L-alanina)-1,8-diaminooctano, PheA8. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-fenilalanina)-1,8-diaminooctano (**Cbz-PheA8**) y HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 92%; **p.f.** =

114-115°C; $[\alpha]_D^{25} = -70.1^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); **ESI-MS** $m/z = 439.1$ (M + H⁺), 461.0 (M + Na⁺), 219.9 (M + 2H⁺); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3309, 1643, 1535$ cm⁻¹; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 1.28$ (br s, 12H), 1.45 (m, 4H), 2.67 (dd, 2H, $J = 13.7, 9.3$ Hz), 3.19-3.29 (m, 6H), 3.58 (dd, 2H, $J = 9.4, 4.0$ Hz), 7.18-7.33 (m, 12H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 26.9$ (CH₂), 29.2 (CH₂), 29.6 (CH₂), 39.0 (CH₂), 41.1 (CH), 56.5 (CH₂), 126.6 (CH Ar), 128.5 (CH Ar), 129.2 (CH Ar), 137.9 (C), 173.8 (C=O); Anal. Calculado para C₂₆H₃₈N₄O₂: C, 71.20; H, 8.73; N, 12.77. Encontrado: C, 71.31; H, 8.60; N, 12.72.



6.5.2.3.4. Síntesis de N-N'-bis(N-L-alanina)-1,3-diaminopropano, AlaA3. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-valanina)-1,3-diaminopropano (**Cbz-AlaA3**)

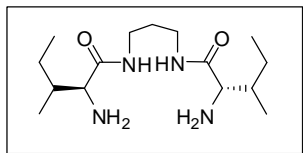
y HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 89%; **p.f.** = 189-190°C; $[\alpha]_D^{25} = -65.1^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); **ESI-MS** $m/z = 217.1$ (M + H⁺), 239.1 (M + Na⁺); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3299, 2920, 1655, 1528$ cm⁻¹; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 1.33$ (s, 6H), 1.55 (m, 2H), 2.03 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 3.71 (d, 2H, $J = 4.6$ Hz), 7.58 (m, 2H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 15.8$ (CH₃), 28.3 (CH₂), 36.6 (CH₂), 48.1 (CH), 174.6 (C=O); Anal. Calculado para C₉H₂₀N₄O₂: C, 49.98; H, 9.32; N, 25.90. Encontrado: C, 49.81; H, 9.44; N, 26.01.



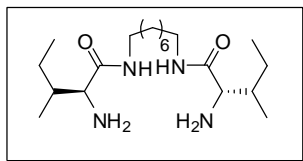
6.5.2.3.4. Síntesis de N-N'-bis(N-L-alanina)-1,8-diaminooctano, AlaA8. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-valanina)-1,8-diaminooctano (**Cbz-**

AlaA8) y HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 86%; **p.f.** = 145-147°C; $[\alpha]_D^{25} = -82.5^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); **ESI-MS** $m/z = 287.3$ (M + H⁺), 309.3 (M + Na⁺); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3305, 2960, 1644, 1551$ cm⁻¹; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 0.64$ (d, 6H, $J = 7.0$ Hz), 0.80 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz), 1.23 (s, 4H), 1.45 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 3.01 (d, 2H, $J = 4.2$ Hz), 3.11 (m, 4H), 7.58 (m, 2H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 16.8$ (CH₃), 27.0 (CH₂), 29.2 (CH₂),

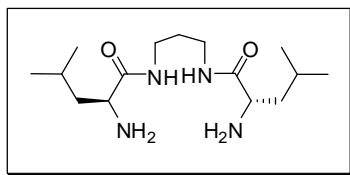
31.2 (CH₂), 49.8 (CH), 174.5 (C=O); Anal. Calculado para C₁₂H₂₆N₄O₂: C, 55.79; H, 10.14; N, 21.69. Encontrado: C, 55.68; H, 10.39; N, 21.50.



6.5.2.3.4. Síntesis de N-N'-bis(N-L-sioleucina)-1,3-diaminopropano, IleuA3. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-isoleucina)-1,3-diaminopropano (**Cbz-IleuA3**) y HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 89%; *p.f.* = 100- 101°C; $[\alpha]^{25}_D = -54.8^\circ$ (*c* = 0.1, CHCl₃); **ESI-MS** *m/z* = 273.1 (M + H⁺), 295.1 (M + Na⁺); **IR** (KBr) ν_{\max} = 3298, 1651, 1538 cm⁻¹; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.64 (d, 6H, *J* = 7.0 Hz), 0.80 (d, 6H, *J* = 6.8 Hz), 1.23 (s, 4H), 1.45 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 3.01 (d, 2H, *J* = 4.2 Hz), 3.11 (m, 4H), 7.58 (m, 2H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ = 15.8 (CH₃), 19.2 (CH₃), 29.3 (CH₂), 30.6 (CH), 39.1 (CH), 59.8 (CH₂), 174.3 (C=O); Anal. Calculado para C₁₅H₃₂N₄O₂: C, 59.97; H, 10.74; N, 18.65. Encontrado: C, 59.88; H, 10.79; N, 18.80.

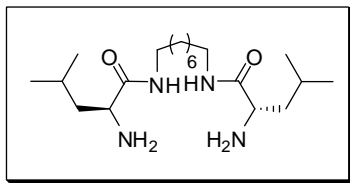


6.5.2.3.4. Síntesis de N-N'-bis(N-L-isoleucina)-1,8-diaminooctano, IleuA8. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-isoleucina)-1,8-diaminooctano (**Cbz-IleuA8**) y HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 89%; *p.f.* = 100- 101°C; $[\alpha]^{25}_D = -18.9^\circ$ (*c* = 0.1, CHCl₃); **ESI-MS** *m/z* = 273.1 (M + H⁺), 295.1 (M + Na⁺); **IR** (KBr) ν_{\max} = 3298, 1651, 1538 cm⁻¹; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.64 (d, 6H, *J* = 7.0 Hz), 0.80 (d, 6H, *J* = 6.8 Hz), 1.23 (s, 4H), 1.45 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 3.01 (d, 2H, *J* = 4.2 Hz), 3.11 (m, 4H), 7.58 (m, 2H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ = 15.8 (CH₃), 19.2 (CH₃), 29.3 (CH₂), 30.6 (CH), 39.1 (CH), 59.8 (CH₂), 174.3 (C=O); Anal. Calculado para C₁₈H₃₈N₄O₂: C, 63.12; H, 11.18; N, 16.36. Encontrado: C, 63.38; H, 11.39; N, 16.50.



6.5.2.3.4. Síntesis de N-N'-bis(N-L-leucina)-1,3-diaminopropano, LeuA3. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-leucina)-1,3-diaminopropano (**Cbz-LeuA3**) y HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 89%; *p.f.* = 100-101°C; $[\alpha]^{25}_D = -29.3^\circ$ (*c* = 0.1, CHCl₃); **ESI-MS** *m/z* = 273.1 (M + H⁺), 295.1 (M + Na⁺); **IR** (KBr) ν_{\max} = 3298, 1651, 1538 cm⁻¹; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ = 0.64 (d, 6H, *J* = 7.0 Hz), 0.80 (d, 6H, *J* = 6.8 Hz), 1.23 (s, 4H), 1.45 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 3.01 (d, 2H, *J* = 4.2 Hz), 3.11 (m, 4H), 7.58 (m, 2H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) δ = 15.8 (CH₃), 19.2 (CH₃), 29.3 (CH₂),

30.6 (CH), 39.1 (CH), 59.8 (CH₂), 174.3 (C=O); Anal. Calculado para C₁₅H₃₂N₄O₂: C, 59.97; H, 10.74; N, 18.65. Encontrado: C, 59.81; H, 10.84; N, 18.71.



6.5.2.3.4. Síntesis de N-N'-bis(N-L-leucina)-1,8-diaminooctano, LeuA8. Este compuesto se preparó siguiendo el procedimiento general a partir de N-N'-bis(N-(carbobenciloxi)-L-leucina)-1,8-diaminooctano (**Cbz-LeuA8**) y HBr/AcOH (33%). Rendimiento = 89%; **p.f.** =

212-213°C; $[\alpha]^{25}_D = -41.5^\circ$ ($c = 0.1$, CHCl₃); **ESI-MS** $m/z = 343.1$ (M + H⁺), 365.1 (M + Na⁺); **IR** (KBr) $\nu_{\max} = 3298, 1651, 1538 \text{ cm}^{-1}$; **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) $\delta = 0.64$ (d, 6H, $J = 7.0$ Hz), 0.80 (d, 6H, $J = 6.8$ Hz), 1.23 (s, 4H), 1.45 (m, 2H), 2.04 (m, 2H), 3.01 (d, 2H, $J = 4.2$ Hz), 3.11 (m, 4H), 7.58 (m, 2H); **¹³C RMN** (75 MHz, CDCl₃) $\delta = 15.8$ (CH₃), 19.2 (CH₃), 29.3 (CH₂), 30.6 (CH), 39.1 (CH), 59.8 (CH₂), 174.3 (C=O); Anal. Calculado para C₁₈H₃₈N₄O₂: C, 63.12; H, 11.18; N, 16.36. Encontrado: C, 63.27; H, 11.31; N, 16.42.

5.5.4. Adición enantioselectiva de reactivos de dialquilzinc a aldehídos.

5.5.4.1. Procedimiento general para la adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos.

En un matraz de fondo redondo de 50 mL de dos bocas se deposita la correspondiente resina funcionalizada con el ligando quiral (1 mmol) en 10 mL tolueno seco y bajo una atmósfera inerte de argón, enfriando la disolución a la temperatura de 0°C. Una disolución de dietilzinc (disolución 1.1 M en tolueno, 23 mmol) se adicionó gota a gota. La reacción se mantiene en agitación a esta temperatura durante 30 minutos, transcurrido este tiempo se deja enfriar a temperatura ambiente, entonces se añade el aldehído (10 mmol) recién destilado, disuelto en 10 mL de tolueno seco. La adición se lleva a cabo gota a gota durante unos 30 minutos. La mezcla se mantiene en agitación durante 24 horas más y se para por adición de 30 ml de una disolución 1M de HCl. La fase orgánica se lavó con 15 mL de salmuera y se secó sobre MgSO₄ anhidro. Después de filtrar y concentrar, el producto se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel. (9:1 hexano/AcOEt). La conversión y la selectividad de la reacción se siguió mediante espectroscopia de RMN de ¹H, y el exceso enantiomérico fue determinado por HPLC o GC en fase estacionaria quiral.

5.5.4.2. Caracterización de los productos de reacción.

La caracterización de los productos de adición y la determinación del exceso enantiomérico ya ha sido descrita en capítulos anteriores.

Capítulo 6

Estudio teórico de la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído

6.1. INTRODUCCIÓN.

La Química Computacional ha experimentado grandes progresos en los últimos años. En la actualidad, la Química Computacional, fundamentalmente a través de programas como el Gaussian, es aplicada por un gran número de químicos para explicar, predecir y comprender las características estructurales, energéticas y electrónicas de gran número de compuestos químicos, así como para realizar proposiciones mecanísticas de las reacciones en las que intervienen. Los modelos teóricos proporcionan una información microscópica que en muchos de sus aspectos no es posible realizar con ningún otro instrumento, lo que hace que, en la actualidad, sus aplicaciones se extiendan a muchas disciplinas de la química.⁵⁶

Cabe destacar el hecho de que la complejidad y tamaño de los sistemas estudiados ha aumentado significativamente en los últimos años, debido fundamentalmente al espectacular avance de la potencia de cálculo de los recursos informáticos y a la mejora de los programas y algoritmos de cálculo empleados.

La Real Academia Sueca de Ciencias concedió el premio Nobel de Química en 1998 a dos científicos: el estadounidense de origen austriaco Walter Kohn, y el británico John A. Pople, según lo anunció, por “*sus contribuciones fundamentales al desarrollo de métodos, aplicables a estudios teóricos de las propiedades de las moléculas, y de los procesos químicos en los que están involucradas*”. En particular, a Walter Kohn, por su desarrollo de la teoría de la densidad funcional (*density-functional theory*), y a John Pople, por su contribución al desarrollo de métodos de computación en la química cuántica.

⁵⁶ (a) Jensen, F. *Introduction to Computational Chemistry*, John Wiley and Sons, Inc. Chichester, England, **2006**. (b) Cramer, C. J. *Essentials of Computational Chemistry: Theories and Models*, John Wiley and Sons, Inc. West Sussex, **2004**.

Las herramientas de la Química Computacional son muy variadas y su selección depende en gran medida de cual sea el objetivo perseguido. Para el caso de la catálisis homogénea, la aproximación generalmente consiste en el análisis de los mecanismos de reacción utilizando principalmente los métodos de la mecánica cuántica, con la ayuda también de los métodos basados en la mecánica molecular. El impacto de la catálisis homogénea tanto a nivel académico como industrial es incuestionable.⁵⁷ El principal objetivo de la investigación en este campo consiste en la obtención de catalizadores más eficientes. En este sentido la química computacional juega un papel muy destacable, ya que permite racionalizar los resultados obtenidos y, en su caso, obtener una información relevante de cara a predecir nuevos resultados y definir nuevas vías de optimización del sistema.⁵⁸ El aspecto de mayor interés para esta Tesis Doctoral es el relacionado con el estudio del mecanismo de reacción de la reacción estudiada en los capítulos anteriores. Una posible definición sobre el concepto de “mecanismo de reacción” podría ser la descripción pormenorizada a nivel microscópico de todos los procesos que experimentan los reactivos para convertirse en productos en una reacción química, considerando en todo momento las características geométricas y propiedades mecanocuánticas del sistema estudiado. Resulta prácticamente imposible describir con tanta precisión un mecanismo de reacción, pero con los métodos que están actualmente al alcance de los químicos, sí que es posible, al menos de forma parcial y aproximada, construir superficies de energía potencial de los procesos mecanísticos para muchas reacciones químicas.

Hoy por hoy, la Química Computacional brinda pues, no sólo la posibilidad de determinar las estructuras de equilibrio de las moléculas que corresponden a mínimos de energía, sino, lo que es más importante, permite simular una transformación química paso a paso, recreando la ruptura y formación de enlaces, reproduciendo la asociación y la separación de átomos a lo largo del proceso y determinando la barrera energética para alcanzar el estado de transición. Por ello, como un objetivo de esta Tesis Doctoral nos propusimos el uso de los cálculos computacionales para complementar los experimentos a nivel de laboratorio llevados a cabo por nuestro grupo de investigación, combinando la teoría y la experimentación en la búsqueda de una mejor comprensión de las reacciones químicas estudiadas.

⁵⁷ Maseras, F.; Lledós, A., *Computational Modelling of Homogeneous Catalysts* Eds. Maseras, F.; Lledós, A., Kluwer, Dordrecht, **2002**, p 1-22.

⁵⁸ (a) *Computational Modeling for Homogeneous and Enzymatic Catalysis: A Knowledge-Base for Designing Efficient Catalysts*, Eds. Morokuma, K.; Musaev, D. Wiley-VHC Verlag GmbH & Co. KGaA, **2008**. (b) Volumen especial dedicado al tratamiento computacional de la química de los metales de transición: Davidson, E. R. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 351-352.

6.2. OBJETIVOS.

En este capítulo se aborda un estudio teórico de la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído, con los diferentes ligandos estudiados en los capítulos anteriores.

- Estudiar el origen de la enantioselectividad en la reacción de adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos catalizada por complejos de Ni (II) de estequiometría 1:1 derivados de α -amino amidas.
- Estudiar el origen de la enantioselectividad en la reacción de adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos catalizada por complejos de Ni (II) de estequiometría 2:1 derivados de α -amino amidas.
- Estudiar el origen de la enantioselectividad en la reacción de adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos catalizada por complejos de Zn (II) derivados de bis(amino amidas).
- Estudiar el origen de la enantioselectividad en la reacción de adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos catalizada por complejos de Ni (II) derivados de bis(amino amidas).

6.3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.

La colaboración de nuestro grupo de investigación con el grupo de “*Modelització Molecular de Sistemes amb Metalls de Transició*” dirigido por el profesor Agustí Lledós y el Dr. Gregori Ujaque, de la Universitat Autònoma de Barcelona permitió la realización del estudio teórico del mecanismo de la adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos catalizada mediante complejos de Ni (II) derivados de α -amino amidas quirales y de bis(amino amidas).

El uso de métodos de cálculo basados en la Teoría del Funcional de la Densidad permite la obtención de resultados que incluyen la correlación electrónica comparables a la calidad de los cálculos *post* Hartree Fock (tales como los métodos MP2) con un coste computacional significativamente menor que éstos últimos. La utilización de funcionales híbridos,⁵⁹ que introducen una parte del intercambio exacto Hartree-Fock, son muy utilizadas, donde el funcional B3LYP⁶⁰ es el más utilizado hasta la fecha.⁶¹ En nuestro caso, los cálculos DFT se han realizado usando el conjunto de programas Gaussian 03.⁶² La descripción de los metales de transición (zinc y níquel) se realizó mediante el uso del pseudopotencial LANL2DZ y sus bases asociadas para los electrones más externos,⁶³ mientras que para el resto de átomos (C, N, O, H) se utilizó el conjunto de bases 6-31G(d).⁶⁴ Además, se han incluido funciones polarizadas y difusas para los átomos pesados. Las funciones de polarización son importantes para la reproducción de los enlaces químicos. Por otra parte, aumentar los conjuntos de bases con funciones difusas permite la descripción más adecuada de aniones y enlaces débiles, por lo que es una metodología de interés para los enlaces de hidrógeno. Aunque hay disponibles conjuntos de bases más completas, el coste computacional que supone su uso no se traduce en una mejoría significativa de los resultados, como ha sido constatado en estudios comparativos con conjuntos de bases hasta 6-311++G.

⁵⁹ Artículo de revisión de un gran número de funcionales: Sousa, S. F.; Fernandes, P. A., Ramos M. J. *J. Phys. Chem A* **2007**, *111*, 10439-10452.

⁶⁰ (a) Lee, C.; Yang, W.; Parr, R. G. *Phys. Rev. B* **1988**, *37*, 785. (b) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 1372. (c) Becke, A. D. *J. Chem. Phys.* **1993**, *98*, 5648. (d) Parr, R. G.; Yang, W. *Density Functional Theory of Atoms and Molecules*, Oxford, New York, **1989**.

⁶¹ La validez del funcional B3LYP ha sido cuestionada recientemente: Zhao, Y.; Truhlar, D.G. *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 157-167.

⁶² Gaussian 03, Revision D.01, Frisch, M. J.; *et al*; Gaussian, Inc., Wallingford CT, **2004**.

⁶³ Hay, P. J.; Wadt, W. R. *J. Chem. Phys.* **1985**, *82*, 270.

⁶⁴ Höllwarth, A.; Bohme, M.; Dapprich, S.; Ehlers, A.; Gobbi, A.; Jonas, V.; Kohler, K.; Stegmann, R.; Veldkamp, A.; Frenking, G. *Chem. Phys. Lett.* **1993**, *208*, 237.

Se utilizaron cálculos de coordenada de reacción con optimización completa de todos los parámetros geométricos hasta el cumplimiento de los criterios de convergencia en el punto estacionario deseado (mínimo local o punto de ensilladura). Sobre estas estructuras se llevaron a cabo cálculos de análisis vibracional para su caracterización como mínimos locales, con todas las frecuencias vibracionales positivas, o como puntos de ensilladura, con una única frecuencia imaginaria. La caracterización de cada uno de estos puntos estacionarios es el primer paso para su asignación como intermedios o estados de transición a lo largo del camino de reacción, respectivamente. En una segunda fase, se llevó a cabo, para cada una de las estructuras supuestamente correspondientes a un estado de transición, un cálculo de coordenada de reacción interna (IRC)⁶⁵ a lo largo del vector de transición definido por el modo de vibración de la frecuencia imaginaria, para confirmar que dicha estructura de transición conecta en cada uno de los sentidos con sendos mínimos, lo cual permite su asignación como intermedios de la reacción.

6.3.1. Estudio teórico de los complejos metálicos de Ni (II) de α -amino amidas.

En este apartado se detallan los estudios teóricos de la adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos catalizada mediante complejos de Ni (II) derivados de α -amino amidas quirales tanto de estequiometría 1:1 como 2:1. Tal y como se ha explicado en capítulos anteriores, mediante el uso de complejos de Ni (II) derivados de α -amino amidas quirales se pueden obtener alcoholes secundarios ejerciendo un estereocontrol dual sobre la enantioselectividad mediante el uso de complejos metálicos de Ni (II) de diferente estequiometría.

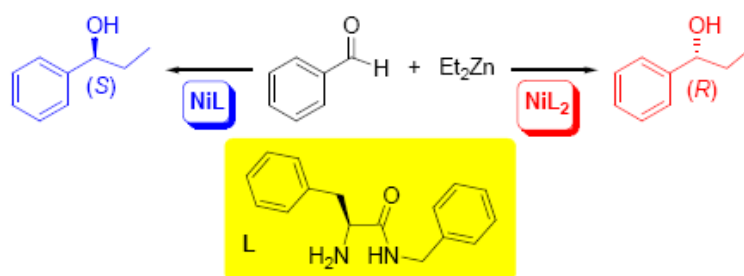


Figura 6.1. Estereocontrol dual mediante complejo metálico de níquel (II).

Este estereocontrol sobre la reacción de adición debe atribuirse a la formación de estados de transición enantiodivergentes que favorecen la formación de los diferentes enantiómeros del producto de adición. Con el fin de profundizar y entender el

⁶⁵ (a) Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. *J. Chem. Phys.* **1989**, *90*, 2154-2161. (b) Gonzalez, C.; Schlegel, H. B. *J. Phys. Chem.* **1990**, *94*, 5523-5527.

mecanismo de este fenómeno, se decidió recurrir a las herramientas de la Modelización Molecular asociadas a la catálisis homogénea.

Las α -amino amidas presentan una estructura que se muestra en la Figura 6.2. Como hemos visto, la presencia de varios grupos (R y R') nos permite moldear con precisión las características requeridas para el auxiliar quiral en la reacción de adición de dietilzinc a aldehídos y los mejores resultados de enantioselectividad se obtienen cuando se utiliza la fenilalanina como amino ácido de partida (R = CH₂-C₆H₅) y la N-bencilamina como amina (R' = CH₂-C₆H₅) en la síntesis del auxiliar quiral.⁶⁶

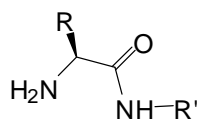


Figura 6.2. Estructura de una α -amino amida.

Sin embargo, dado el gran número de átomos y la complejidad del sistema se intentó reducir el número de átomos, en lugar de estudiar el sistema en su totalidad. De este modo, los sustituyentes bencílicos (-CH₂-C₆H₅) tanto de la cadena del amino ácido (R) como el enlazado a la amida (R'), fueron reemplazados por metilos (-CH₃) para facilitar los cálculos teóricos (Figura 6.3) eliminando las múltiples posibilidades conformacionales de estos grupos. Asimismo, también se reemplazó el dietilzinc por el dimetilzinc para facilitar el cálculo y evitar el tener que evaluar las diferentes conformaciones que presenta el dietilzinc.

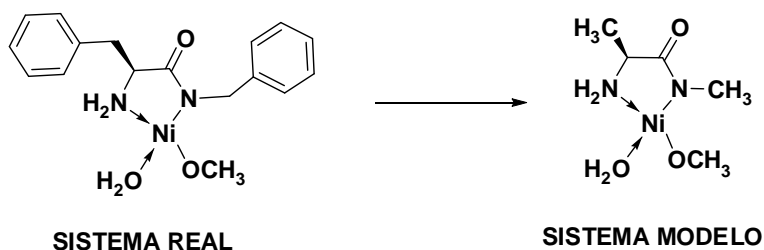


Figura 6.3. Representación del sistema modelo utilizado en los estudios teóricos.

⁶⁶ Burguete, M. I.; Collado, M.; Escorihuela, J.; Galindo, F.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V.; Vicent, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6891-6894.

6.3.1.1. Estudio teórico de los complejos metálicos de Ni (II) de α -amino amidas de estequiometría 1:1.

En este apartado se investigó el origen de la enantioselectividad observada en el sistema catalítico formado por complejos metálicos de Ni (II) de α -amino amidas de estequiometría 1:1 en la reacción de adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos. Como se ha visto en el Capítulo 3, estos complejos metálicos de Ni (II) favorecen la formación del alcohol secundario de configuración (S).

Tal y como se ha dicho anteriormente, Noyori y colaboradores estudiaron el mecanismo de la adición de dietilzinc a benzaldehído catalizada por amino alcoholes tanto a nivel experimental,⁶⁷ como a nivel teórico.⁶⁸ En 1995, basándose en cálculos de orbitales moleculares a nivel Hartree-Fock, Yamakawa y Noyori establecieron la participación de 2 estados de transición tricíclicos 5/4/4 (donde los números indican el tamaño de los ciclos implicados en el proceso) y un estado de transición tricíclico (ver Figura 6.4). Entre los tres posibles estados de transición, el estado de transición tricíclico de configuración *anti* es el más favorable, siendo 2.9-3.1 kcal/mol más estable que el de configuración *syn*, y 6.9 kcal/mol más estable que el estado de transición bicíclico (la denominación *anti* y *syn* describe la disposición relativa de los anillos 1 y 3 sobre el anillo central 2). En el estado de transición tricíclico, la migración del alquilo del dialquilzinc tiene lugar con retención de la configuración, mientras que para el estado de transición bicíclico más energético, el mecanismo transcurre a través de una inversión del grupo alquilo migrante. Unos resultados similares fueron obtenidos por Goldfuss y Houk mediante cálculos ONIOM (RHF/LANL2DZ:UFF).⁶⁹

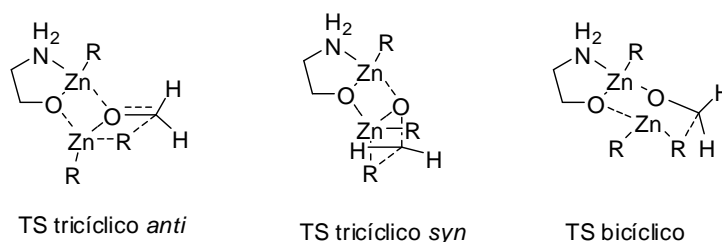


Figura 6.4. Estados de transición caracterizados por Noyori para amino alcoholes.

⁶⁷ (a) Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028-4036. (b) Kitamura, M.; Oka, H.; Noyori, R. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3605-3614.

⁶⁸ (a) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327-6335. (b) Yamakawa, M.; Noyori, R. *Organometallics* **1999**, *18*, 128-133.

⁶⁹ (a) Goldfuss, B.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8998-9006. (b) Goldfuss, B.; Steigelmann, M.; Khan, S. I.; Houk, K. N. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 77-82. (c) Goldfuss, B.; Steigelmann, M.; Rominger, F. *Eur. J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 1785-1792.

En general, partiendo de los estudios de Yamakawa y Noyori, muchos grupos de investigación han llevado a cabo estudios de la enantioselectividad de las adiciones de dialquilzinc a aldehídos catalizadas por amino alcoholes.⁷⁰

En nuestro caso, y basándonos en el trabajo de Noyori y Yamakawa, proponemos el siguiente ciclo catalítico para la reacción modelo catalizada por complejos de Ni (II) α -amino amidas. El complejo metálico de Ni (II) de estequiometría 1:1 puede actuar como ácido o base de Lewis a través de los átomos de níquel y nitrógeno, respectivamente. De este modo, el complejo **1** puede reaccionar con el dimetilzinc para dar el compuesto dinuclear de zinc y níquel **2**, que posteriormente puede reaccionar con una molécula de benzaldehído para dar el complejo “catalizador-reactivo” **4**. Por otra parte, el complejo **1** puede reaccionar con el benzaldehído para originar el compuesto **3**, y por una reacción posterior con dimetilzinc formar el complejo “catalizador-reactivo” **4**. Una reacción de transferencia del grupo metilo intramolecular de **4** conduce a la formación del complejo catalizador-producto **5**. En presencia de dimetilzinc o benzaldehído, el complejo “catalizador-producto” **5** se disocia en un alcóxido de dimetilzinc **6**, y los intermedios **2** y **3**, respectivamente, completando así el ciclo catalítico (Figura 6.5). Alternativamente, también se puede considerar el proceso en el que inicialmente el benzaldehído se coordina al níquel, desplazando un ligando, para dar **3** y posteriormente se produce la formación del complejo “catalizador-reactivo” **4**.

⁷⁰ (a) Brandt, P.; Hedberg, C.; Lawonn, K.; Pinho, P.; Andersson, P. G. *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 1692-1699. (b) Vázquez, J.; Pericás, M. A.; Maseras, F.; Lledós, A. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 7303-7309. (c) Rasmussen, T.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 5130-5138. (d) Panda, M.; Phuan, P.-W.; Kozłowski, M. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 564-571. (e) Rudolph, J.; Bolm, C.; Norrby, P.-O. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1548-1551. (f) Ianni, J. C.; Annamalai, V.; Phuan, P.-W.; Panda, M.; Kozłowski, M. C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5502-5505.

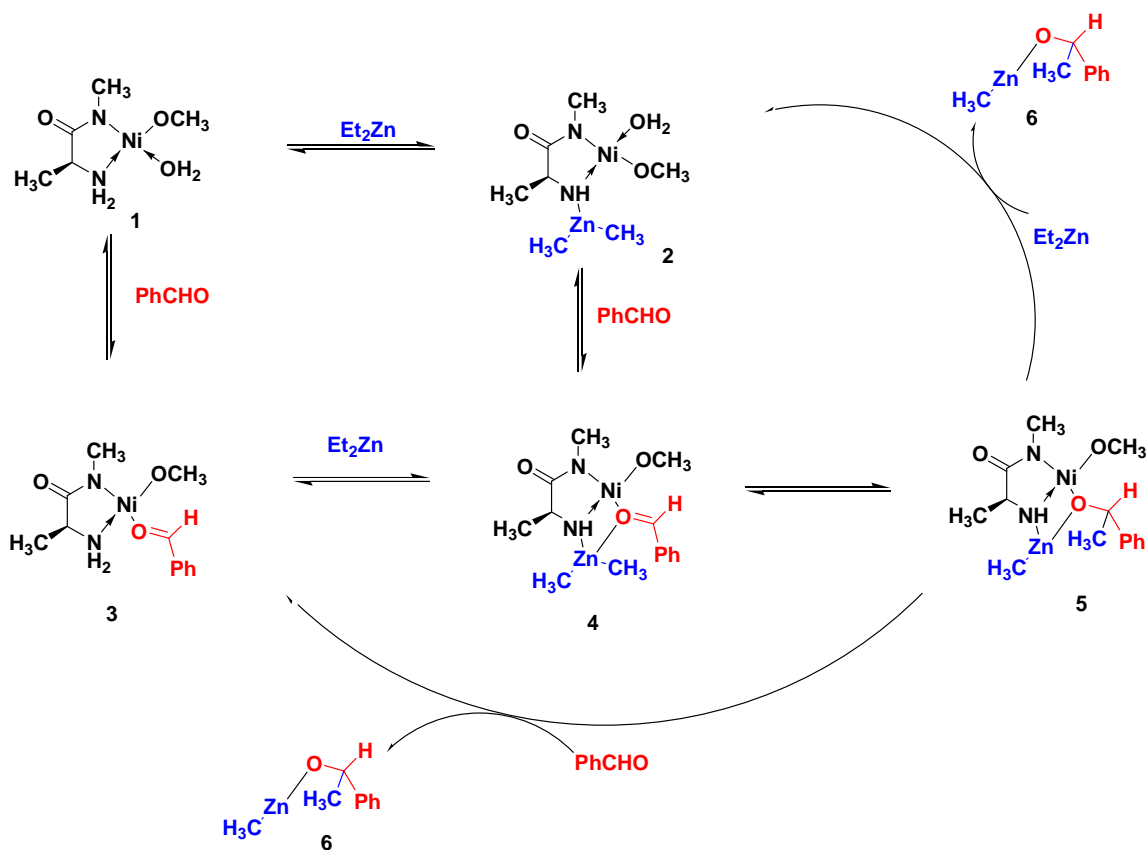


Figura 6.5. Ciclo catalítico para la adición de dimetilzinc a benzaldehído catalizada por complejos de Ni (II) de estequiometría 1:1.

Como se dijo en el Capítulo 2, los compuestos de dialquilzinc son inertes frente a los compuestos carbonílicos porque los enlaces metal-alkilo son apolares. Para activar las moléculas de estos compuestos es necesario que se modifique la polaridad del enlace creando una geometría angular alrededor del zinc. En esta geometría, el átomo de zinc utiliza los orbitales moleculares de mayor carácter p, y para ello el átomo de zinc debe coordinarse a un átomo electronegativo.

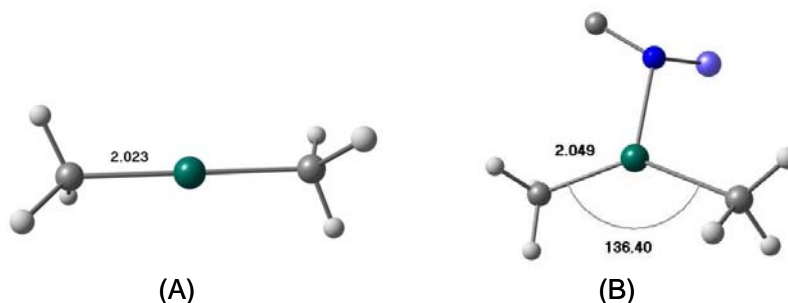


Figura 6.6. Activación de compuestos de dialquilzinc.

En el caso de los complejos de Ni (II) de las α -amino amidas, el átomo de nitrógeno con carácter básico del grupo amino interacciona con el dimetilzinc para formar un compuesto bimetálico de níquel y zinc. La coordinación del átomo de zinc a la α -amino

amida provoca una elongación del enlace Zn-C, que pasa de 2.023 Å en el dimetilzinc libre a 2.049 Å cuando está coordinado a la amina. Además, la geometría de la molécula cambia, pasando de una geometría lineal (ángulo CH₃-Zn-CH₃ = 180°) a una geometría angular con un ángulo de 136.4° (Figura 6.6). Este cambio en la geometría del dimetilzinc provoca un aumento en la nucleofilia de los grupos metilo, lo que se ve reflejado en una aceleración en la velocidad de adición a compuestos carbonílicos.

Por otra parte, como se ha dicho anteriormente, el carácter ácido del átomo de níquel permite que sea posible la coordinación y la consiguiente activación del benzaldehído a través de un orbital no enlazante del oxígeno. Siguiendo el mecanismo descrito por Yamakawa y Noyori,⁶⁸ puede racionalizarse que el benzaldehído se coordine al complejo catalítico de níquel a través de cualquiera de los pares de electrones solitarios (*trans* o *cis* al Ph) dando lugar a dos posibles complejos (*trans* o *cis*). Para llegar a esta coordinación, debe producirse la sustitución de un ligando de la esfera de coordinación del átomo de níquel. Esta sustitución puede llevarse a cabo a través de dos mecanismos diferentes, un mecanismo de sustitución concertado o bien un mecanismo disociativo.

En primer lugar se estudió el mecanismo disociativo, que estaría compuesto por dos etapas. Para ello se utilizó como modelo la estructura que se muestran en la Figura 6.7. Como α -amino amida se seleccionó la más sencilla posible, esto es, la derivada del aminoácido alanina y la metilamina. La esfera de coordinación del Ni (II) se completó con un grupo metoxi y una molécula de agua. La primera etapa de este proceso consiste en la eliminación del ligando aquo, creando una vacante de coordinación en el níquel. En una segunda etapa, el benzaldehído se coordina al átomo de níquel formando un compuesto cuadrado plano (Figura 6.7).

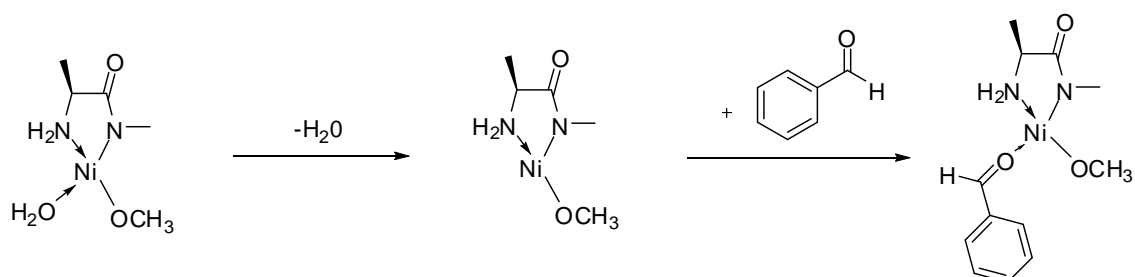


Figura 6.7. Mecanismo de sustitución disociativo.

Por otro lado, en el mecanismo concertado, la eliminación del ligando y la coordinación del benzaldehído al níquel se produce de un modo concertado, tal como se muestra en la Figura 6.8.

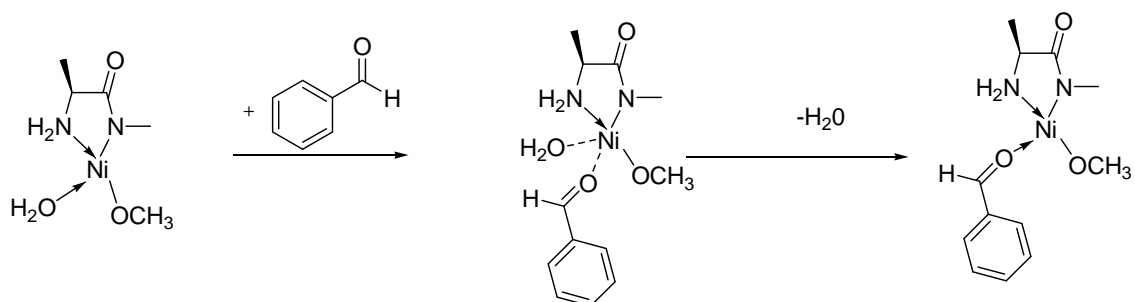


Figura 6.8. Mecanismo de sustitución concertado.

En la primera etapa del mecanismo de sustitución disociativo, se elimina el ligando más lábil de la esfera de coordinación, el ligando aquo, creando una vacante de coordinación en el níquel. Sin embargo, este proceso tiene una energía de activación elevada (25.6 kcal/mol) si se compara con la asociada al proceso de sustitución concertado (6.7 kcal/mol), y es desfavorable, dado que se trata de un proceso endotérmico.

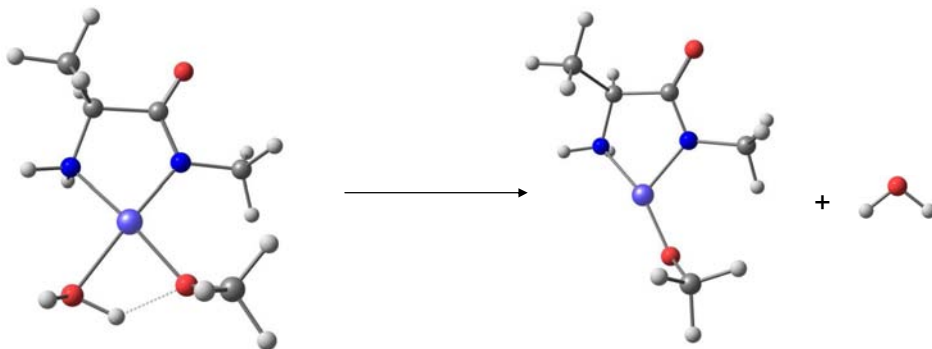


Figura 6.9. Estructuras optimizadas para la primera etapa del mecanismo de sustitución disociativo.

Conociendo estos resultados, y dado que los mecanismos de sustitución de ligandos suelen ser en general de tipo asociativo concertado, se estudió teóricamente este tipo de mecanismo. Así, en una primera etapa, el benzaldehído se aproxima al complejo de níquel formando un complejo de van der Waals que está estabilizado por formación de enlaces de hidrógeno ($\Delta E = -4.9$ kcal/mol). En el estado de transición ($\Delta E = +1.8$ kcal/mol), tanto el benzaldehído como la molécula de agua están alrededor del átomo de níquel central. Finalmente, se obtiene el complejo de níquel **3** (Figura 6.7), en el que se ha producido la sustitución del agua por el benzaldehído. El proceso global de sustitución es ligeramente exotérmico ($\Delta E = -1.8$ kcal/mol). En la Figura 6.10 se muestra el perfil de energía global para la reacción de sustitución del ligando de tipo concertado.

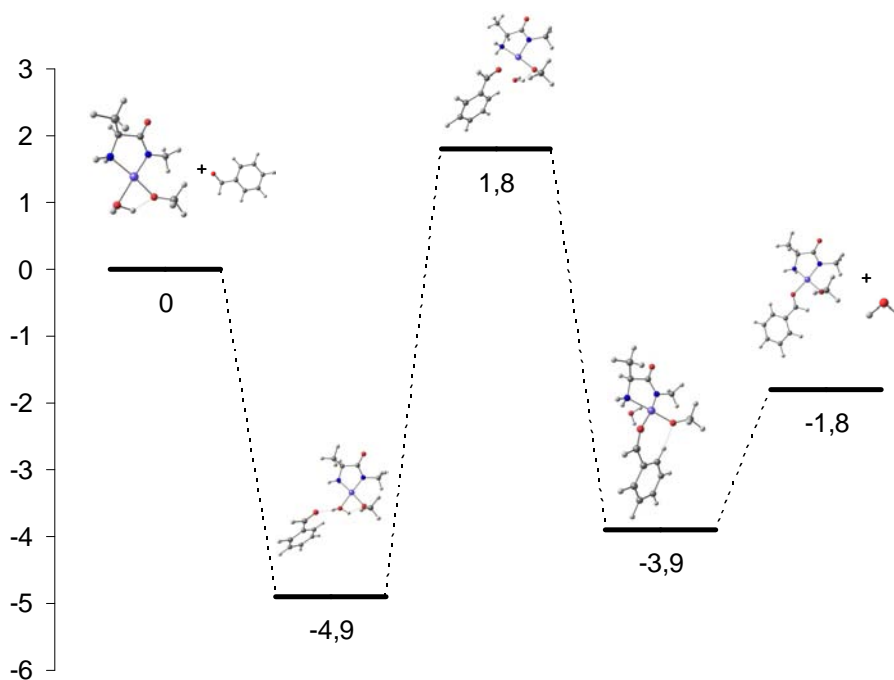


Figura 6.10. Perfil de energía global para la sustitución de tipo concertado.

La comparación de las energías obtenidas para el proceso disociativo y el concertado nos indica que el mecanismo concertado es termodinámicamente factible, mientras que el proceso disociativo presenta una energía de activación elevada, por lo que se puede descartar este último.

Como se muestra en la Figura 6.5, los complejos **2** y **3** pueden reaccionar con benzaldehído y dimetilzinc, respectivamente, para dar el complejo metálico “catalizador-reactivo” **4**. Este complejo “catalizador-reactivo” puede formarse bien por reacción del complejo **2** con benzaldehído ($\Delta E = +5.0$ kcal/mol) o bien por reacción de **3** con dimetilzinc ($\Delta E = +7.2$ kcal/mol). Este complejo es 6.5 kcal/mol menos estable que una mezcla 1:1:1 del complejo **1**, benzaldehído y dimetilzinc. Las estructuras optimizadas para los diferentes complejos “catalizador-reactivo” posibles se muestran en la Figura 6.11. Como se ha explicado en el Capítulo 2, el benzaldehído puede coordinarse a través de los pares de electrones solitarios del átomo de oxígeno, dando lugar a una configuración *anti* o una configuración *syn*. Cada una de estas configuraciones, origina dos posibles estados de transición (ataques *Si* y *Re*) cuando un aldehído aquiral está involucrado en el proceso.

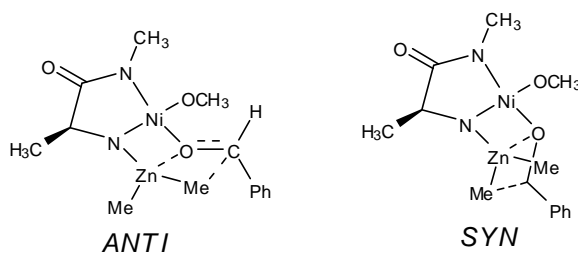


Figura 6.11. Complejos “catalizador-reactivo” de configuración *anti* y *syn*.

El complejo catalizador-reactivo con una configuración *anti* resulta ser 1.9 kcal/mol más estable que el complejo de configuración *syn*. En ambas estructuras, el enlace C=O del benzaldehído es un 0.7 % más largo que en el benzaldehído libre; y las distancias Zn-CH₃ son más largas que para el dimetilzinc libre. También cabe destacar la interacción Zn-O, como muestran los valores de las distancias Zn-O de 2.443 Å y 2.446 Å, para las configuraciones *anti* y *syn*, respectivamente.

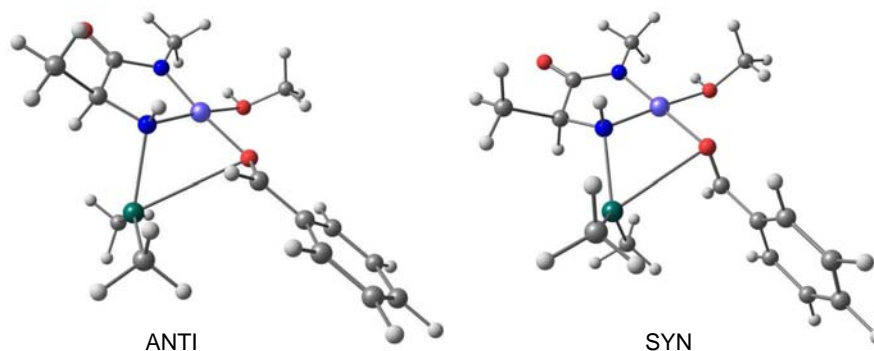


Figura 6.12. Estructuras optimizadas para las estructuras de los complejos “catalizador-reactivo” *anti* y *syn*.

Para llevar a cabo un estudio sobre la enantioselectividad del proceso, deben estudiarse los diferentes estados de transición posibles, ya que el origen de la enantioselectividad vendrá determinado por las diferencias energéticas entre ellos. Así se han caracterizado los cuatro estados de transición tricíclicos originados por las configuraciones *anti* y *syn* descritas anteriormente. Dado que el ligando empleado en el proceso catalítico es quiral, favorecerá una de las caras para el ataque del metilo al carbonilo. Desde el punto de vista energético, la configuración *anti-trans* resulta la más estable de las cuatro estudiadas. Las configuraciones *anti-cis* y *syn-cis* son las menos estables debido a interacciones estéricas entre los grupos presentes en la estructura del complejo metálico y el anillo aromático del benzaldehído. Las estructuras optimizadas para los estados de transición tricíclicos de α -amino amidas se muestran en la Figura 6.13.

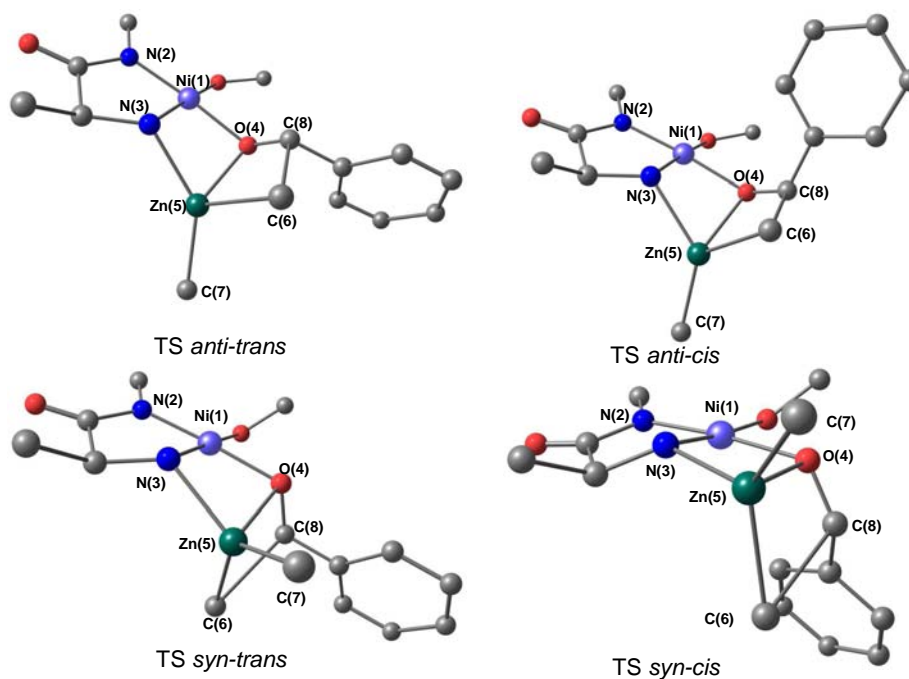


Figura 6.13. Estructuras optimizadas para los estados de transición tricíclicos de complejos de Ni (II) 1:1 y α -amino amidas.

Para entender mejor el origen de la enantioselectividad, haremos un análisis comparativo de las estructuras de los estados de transición del mismo tipo que se muestran en la Figura 6.13. Los cálculos teóricos sugieren que entre las estructuras de configuración *anti*, la disposición *anti-trans* es 1.8 kcal/mol más estable que la disposición *anti-cis*. Esta diferencia de energía, puede ser debida a que en la disposición *anti-cis*, las interacciones estéricas entre el anillo de benzaldehído y el grupo metoxi unido al níquel son más importantes; mientras que en la disposición *anti-trans*, estas interacciones están minimizadas. Para evitar estas interacciones estéricas, el ángulo O4-C8-Ph disminuye de 119.3° en la disposición *anti-trans* hasta 91.8° (en la disposición *anti-cis*) evitando así una fuerte interacción entre el anillo del benzaldehído y el grupo metoxi unido al átomo de níquel. La trayectoria de ataque es de 114° (ángulo C6-C8-O4). En la disposición *anti-trans* el ataque tiene lugar sin una deformación del ciclo, sin embargo para la disposición *anti-cis*, debido a las interacciones estéricas, para mantener la trayectoria del ataque se produce una deformación del ciclo de cuatro miembros en el que tiene lugar la transferencia del metilo. Como puede verse, el ángulo Ni-O1-C aumenta de 125.2° hasta 133.6° y el ángulo diedro O4-C8-C6-Zn5 aumenta de -3.7° a 15.8° . Esta deformación debe ser en gran medida responsable de la diferencia de energía observada entre los dos estados de transición de configuración *anti*.

Los estados de transición de configuración *syn*, también muestran una diferencia de energía considerable entre ellos. Así, el estado de transición *syn-trans* es 3.2

kcal/mol más estable que la disposición *syn-cis*. El estado de transición *syn-trans* parece estar libre de interacciones estéricas, mientras que en el *syn-cis* vuelven a estar presentes, al igual que ocurre en el estado de transición *anti-cis*. Al igual que en el caso anterior, la trayectoria del ataque viene dada por el ángulo C6-C8-O4, siendo en este caso de 113°. En la disposición *syn-trans* el ataque tiene lugar sin una deformación del ciclo. Sin embargo, para la disposición *syn-cis*, debido a las interacciones estéricas, para mantener la trayectoria del ataque se vuelve a observar una deformación del ciclo de cuatro miembros. En este caso, el ángulo diedro O4-C8-C6-Zn5 pasa de -29.4° a -26.8°. Al igual que antes, el benzaldehído se orienta de diferente manera en ambas configuraciones para minimizar las repulsiones estéricas. Así, el ángulo O4-C8-Ph aumenta de 119.3° hasta 125.3° y el ángulo C6-C8-Ph disminuye de 102.6° a 90.7°. Estas deformaciones deben ser responsables de la diferencia de energía observada entre los dos estados de transición de configuración *syn*.

Tabla 6.1. Parámetros de las geometrías optimizadas para los estados de transición tricíclicos.

Parámetro	<i>Anti-trans</i>	<i>Anti-cis</i>	<i>Syn-trans</i>	<i>Syn-cis</i>
Energía relativa	0.0	1.8	0.7	3.2
O4-Zn2	2.418	2.409	2.427	2.404
C6-C8	2.363	2.405	2.383	2.419
Zn5-C6	2.283	2.247	2.237	2.224
O4-C8	1.318	1.286	1.291	1.288
C6-C8-O4	114.4	115.6	113.0	113.6
Zn5-C6-C8	67.1	68.9	69.5	68.3
Ni1-O4-C8	125.2	133.6	117.8	129.1
O4-C8-C6-Zn5	-3.7	15.8	-29.4	-26.8
O4-Ni1-N3-Zn5	-22.3	25.2	-16.0	-3.2

El estado de transición más estable, el *anti-trans*, conduce a la formación del enantiómero del producto de adición de configuración *S*, resultado que concuerda con los datos obtenidos a nivel experimental. Los dos productos de adición, (*S*) y (*R*)-**5**, tienen parámetros estructurales, siendo el (*S*)-**5** 1.8 kcal/mol más estable que el (*R*)-**5**. El anillo de cuatro miembros O4-Ni1-N3-Zn5 presenta un valor de 21.1°. Teniendo en cuenta los estudios de Norrby, en los cuales postulan la existencia de estados de transición bicíclicos, se estudió la posibilidad de tener en cuenta dicho estado de transición. Sin embargo, no se encontró ningún punto estacionario correspondiente a dicho estado de transición.

La energía de activación obtenida a partir de los cálculos teóricos correspondiente al estado de transición más favorable (*anti-trans*) es de 4.8 kcal/mol. Los cálculos

teóricos sugieren que el “complejo-producto” es muy estable, ya que su formación está favorecida termodinámicamente (+45.8 kcal/mol). La estructura optimizada muestra que este “complejo-producto” presenta una estructura bicíclica con el átomo de níquel con una geometría plano cuadrada y el átomo de zinc con una geometría plano triangular, en la que el anillo de cuatro miembros Zn-O-Ni-N es casi plano (ángulo diedro = 21.4). Los dos “complejos-producto” de diferente configuración, (*S*) y (*R*)-**5**, tienen parámetros estructurales y energías similares, siendo el (*S*)-**5** 1.8 kcal/mol más estable que el (*R*)-**5**. El anillo de cuatro miembros O1-Ni2-N4-Zn5 presenta un valor de 21.1°.

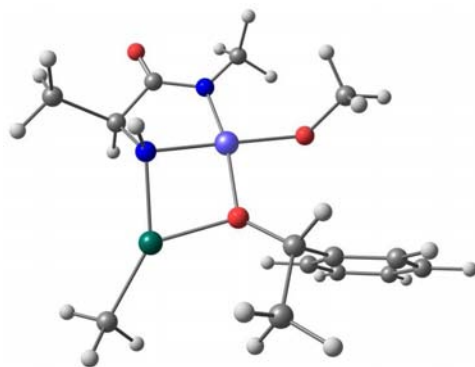


Figura 6.14. Estructura optimizada para el “complejo-producto” de configuración (*S*), (*S*)-**5**.

El “complejo-producto” está estabilizado mediante la formación de un alcóxido. El alcóxido de dimetilzinc tiene una estructura prácticamente lineal del enlace O-Zn-C (171.3°) y se transforma en un dímero ($\Delta E = -45.8$ kcal/mol) con ángulos Zn-O-Zn y O-Zn-O de 98.8° y 81.0°, respectivamente. Los enlaces Zn-CH₃ tienen un valor medio de 2.022 Å, lo que supone un incremento del 1.2 % respecto a la distancia del mismo enlace del alcóxido de dimetilzinc.

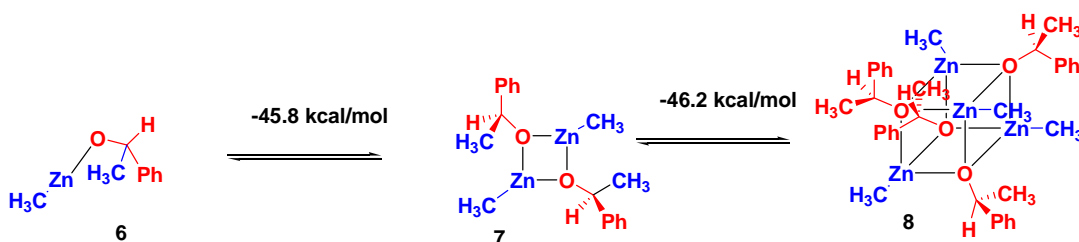


Figura 6.15. Formación de dímeros y tetrámeros de alcóxidos de dimetilzinc.

El dímero del alcóxido de dimetilzinc puede a su vez transformarse en un tetrámero con estructura cúbica ($\Delta E = -46.2$ kcal/mol). Este tetrámero presenta una estructura cúbica con unos ángulos promedio Zn-O-Zn y O-Zn-O de 95.8° y 84.9°, respectivamente. Los enlaces Zn-CH₃ tienen un valor medio de 2.035 Å, lo que supone un incremento del 0.7 % respecto a las distancias del dímero. Las estructuras optimizadas para el alcóxido de zinc y los dímeros y los tetrámeros de alcóxidos de zinc se recogen en la Figura 6.16.

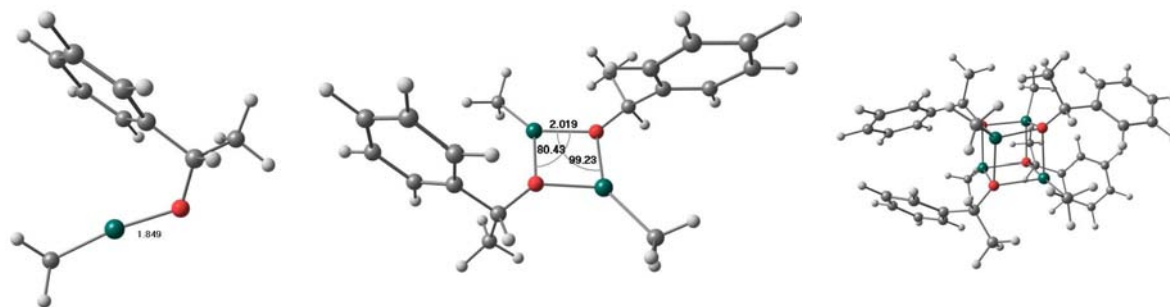


Figura 6.16. Estructuras optimizadas para los dímeros y tetrámeros de alcoóxidos de dimetilzinc.

Desde un punto de vista cualitativo, la enantioselectividad obtenida a partir de las diferencias energéticas de los estados de transición asumiendo una distribución de Boltzmann a temperatura ambiente es del 70%. El valor obtenido utilizando el modelo anterior es inferior al obtenido experimentalmente y por tanto es necesario estudiar el efecto de los grupos bencilo para llevar a cabo un estudio más profundo de la enantioselectividad del proceso. Sin embargo, si comparamos el valor predicho con el valor obtenido cuando se utiliza la α -amino amida derivada de la alanina, para la que se obtiene una enantioselectividad del 63%, vemos que existe una concordancia razonable entre ambos valores.

La mecánica molecular no es adecuada para el estudio de las reacciones químicas, ya que la creación o ruptura de los enlaces químicos es difícil de reproducir mediante un potencial efectivo. Por otra parte, la mecánica cuántica no permite estudiar en la práctica, de cierto tamaño como proteínas, ácidos nucleicos o sistemas grandes en solución. Afortunadamente, los efectos cuánticos, tales como la formación y ruptura de enlaces, la transferencia de carga, la polarización, etc... son habitualmente locales y es posible estudiar el problema de reactividad en entornos complejos mediante una aproximación híbrida que combina la mecánica cuántica (QM) con la mecánica molecular (MM). En algunos sistemas, dada la gran cantidad de átomos presentes en el sistema, un estudio con métodos QM requiere mucho tiempo computacional. En estos casos, una forma elegante de realizar el estudio computacional consiste en el uso de un método híbrido, en donde una parte del sistema se estudia a un alto nivel de cálculo (QM), y el resto del sistema se describe a un nivel de menor precisión (MM). De este modo, la mejor opción es llevar a cabo cálculos QM/MM que permiten introducir los factores electrónicos y estéricos para modular la reactividad y la enantioselectividad del sistema en un tiempo de cálculo razonable.

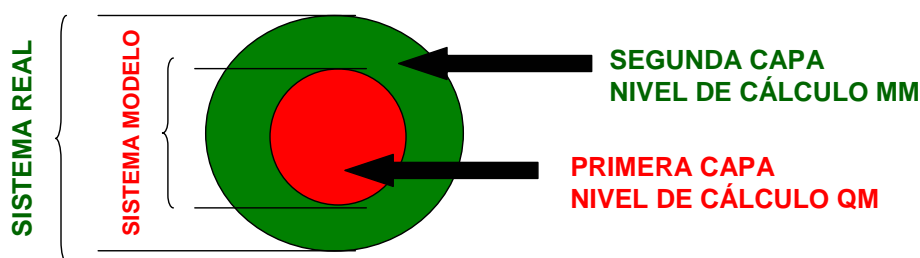


Figura 6.17. Esquema de la metodología ONIOM.

El método de cálculo ONIOM (our Own N-layer Integrated molecular Orbital molecular Mechanics) es un método híbrido desarrollado por Morokuma⁷¹ y colaboradores que permite la aplicación de diferentes niveles de teoría a diferentes partes de una molécula o sistema molecular. En la metodología ONIOM, el sistema se divide en varias capas pudiéndose utilizar un nivel de cálculo diferente para cada una de ellas. En el caso que nos ocupa se ha utilizado una partición de dos capas, el sitio activo se ha tratado con un método de estructura electrónica (QM), mientras que el resto del sistema se ha modelado con mecánica molecular (MM). Los átomos de unión entre las dos particiones se sustituyen por átomos de hidrógeno en la estructura del sistema modelo para representar enlaces covalentes.

El hamiltoniano efectivo del sistema se describe como:

$$H_{\text{ef}} = H_{\text{MM}} + H_{\text{QM}} + H_{\text{QM/MM}}$$

donde H_{MM} y H_{QM} son los hamiltonianos del subsistema MM y QM aislados, y $H_{\text{QM/MM}}$ es el hamiltoniano de interacción entre los sistemas MM y QM.

De esta forma, la energía del sistema viene dada por la expresión

$$E^{\text{ONIOM}} = (E_{\text{modelo}})^{\text{QM}} + (E_{\text{real}})^{\text{MM}} - (E_{\text{modelo}})^{\text{MM}}$$

En el cálculo ONIOM de dos capas, la energía total se obtiene a partir de tres cálculos independientes. Para el sistema real, que contiene todos los átomos, el cálculo se realiza únicamente a nivel MM. El sistema modelo contiene parte del sistema estudiado y se trata a nivel QM. Tanto el cálculo a nivel QM como a nivel MM

⁷¹ (a) Maseras, F.; Morokuma, K. *J. Comp. Chem.* **1995**, *16*, 1170-1179. (b) Humbel, S.; Sieber, S.; Morokuma, K. *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 1959-1967. (c) Matsubara, T.; Sieber, S.; Morokuma, K. *Int. J. Quant. Chem.* **1996**, *60*, 1101-1109. (d) Svensson, M.; Humbel, S.; Morokuma, K. *J. Chem. Phys.* **1996**, *105*, 3654-3661. (e) Dapprich, S.; Komáromi, I.; Byun, K. S.; Morokuma, K.; Frisch, M. J. *J. Mol. Struct. (Theochem)* **1999**, *462*, 1-21. (f) Vreven, T.; Morokuma, K. *J. Comp. Chem.* **2000**, *21*, 1419-1432.

es necesario llevarlos a cabo para el sistema modelo. En la Figura 6.18 se explica la nomenclatura utilizada en estos cálculos híbridos tomando la molécula de etano como ejemplo. En ella, se incluye un grupo metilo en la parte QM y el grupo restante en la parte MM. Dado que hay un enlace entre ambas partes, en el sistema modelo se incluye un átomo de hidrógeno para saturar la valencia abierta del átomo de carbono. El átomo de enlace (*Link Atom*, LA) se sitúa en la línea que conecta el átomo al que se encuentra enlazado (*Link Atom Connection*, LAC) con el átomo al que sustituye (*Link Atom Host*, LAH).⁷²

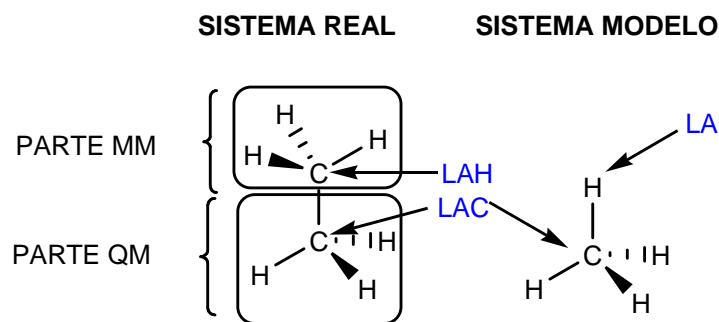


Figura 6.18. Terminología QM/MM utilizando el etano como ejemplo.

Los cálculos QM/MM permiten introducir los factores electrónicos y estéricos para modular la reactividad y la enantioselectividad del sistema en un tiempo de cálculo razonable. Así, se ha utilizado el método ONIOM que se encuentra implementado en Gaussian 03, en el que se ha dividido la molécula en dos niveles. El sistema calculado a alto nivel de cálculo (primer nivel), utilizando el método B3LYP, ha sido el fragmento estudiado en el apartado anterior, en el que se habían sustituido grupos bencílicos del amino ácido y de la amida por grupos metilo. En el segundo nivel de cálculo, donde se incluyen los sustituyentes bencílicos, se ha utilizado el método de mecánica molecular UFF,⁷³ por lo que los cálculos realizados vienen especificados por un modelo ONIOM (B3LYP:UFF). De esta forma, la energía del sistema viene dada por la expresión

$$E^{\text{ONIOM}} = (E_{\text{modelo}})^{\text{UFF}} + (E_{\text{real}})^{\text{B3LYP}} - (E_{\text{modelo}})^{\text{UFF}}$$

En el cálculo ONIOM de dos capas, la energía total se obtiene a partir de tres cálculos independientes. Para el sistema real, que contiene todos los átomos, el cálculo se realiza únicamente a nivel MM. El sistema modelo, que contiene parte del sistema estudiado se trata tanto a nivel QM como MM. Esta metodología se ha

⁷² Vreven, T.; Byun, K. S.; Komáromi, I.; Dapprich, S.; Montgomery, Jr, J. A.; Morokuma, K.; Frisch, M. J. *J. Chem. Theory Comput.* **2006**, *2*, 815-826.

⁷³ Rappé, A. K.; Casewit, C. J.; Colwell, K. S.; Goddard III, W. A.; Skiff, W. M., *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10024-10035.

utilizado con resultados satisfactorios en numerosos procesos de catálisis asimétrica.⁷⁴

Las particiones QM/MM del sistema estudiado se representan en la Figura 6.19. Todos los cálculos se hicieron con el programa Gaussian 03 a nivel ONIOM (B3LYP:UFF) y la parte QM fue hecha con el mismo sistema de bases empleado en los estudios mecanísticos descritos en el apartado anterior. Todas las energías que se dan en este apartado son energías relativas en fase gas. Para los estados de transición obtenidos, no se llevó a cabo un estudio de las frecuencias para confirmar la naturaleza de los estados de transición, sino que para ello se compararon las estructuras con aquellas obtenidas en el estudio del sistema modelo, cuyas estructuras fueron caracterizadas por un análisis de frecuencias y por cálculos IRC.

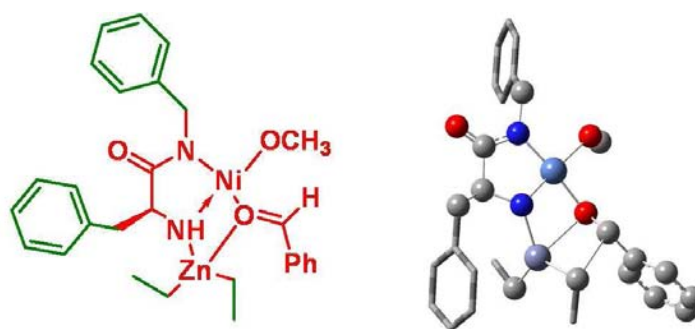


Figura 6.19. Representación de las particiones del cálculo ONIOM.

La partición QM se representa en rojo y mediante bolas y palos y la partición MM se representa en verde y en forma de tubo.

Cuando se estudia el sistema real, deben tenerse en cuenta todas las posibles conformaciones posibles que se originan de la rotación de los sustituyentes. Este estudio computacional fue llevado a cabo mediante un estudio conformacional con el programa Spartan 04 a un nivel de cálculo semiempírico PM3. Mediante esta opción, se realizó una búsqueda exhaustiva de Monte Carlo sin restricciones para cada una de las estructuras propuestas de los cuatro estados de transición. Los ángulos de torsión se variaron aleatoriamente y las estructuras fueron optimizadas utilizando el método de cálculo semiempírico PM3. Con esto, se generaron 100 estructuras de mínima energía para cada uno de los cuatro estados de transición estudiados (*anti-trans*, *anti-cis*, *syn-trans* y *syn-cis*) dentro de un intervalo de energía de 10 kcal/mol. Estas estructuras fueron analizadas y ordenadas en función de la energía relativa, eliminándose aquellas geometrías repetidas. En la Figura 6.20 se muestra una

⁷⁴ (a) Bo, C.; Maseras, F. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **2008**, 2911-2919. (b) Drudis-Sole, G.; Maseras, F.; Lledós, A.; Vallribera, A.; Moreno-Mañas, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 5614-5621. (c) Balcells, D.; Maseras, F. *New J. Chem.* **2007**, 31, 333-343. (d) García, J. I.; Jiménez-Osés, G.; Martínez-Merino, V.; Mayoral, J. A.; Pires, E.; Villalba, I. *Chem. Eur. J.* **2007**, 13, 4064-4073.

superposición de las estructuras minimizadas energéticamente accesibles para la disposición *anti-trans*. Estas estructuras están comprendidas en un intervalo energético de 3.5 kcal/mol, ya que con esta diferencia energética se asume, según una distribución de Boltzmann, el 99% de la población.

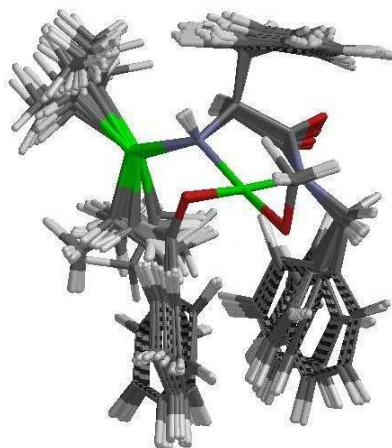


Figura 6.20. Superposición de las estructuras para el estado de transición *anti-trans* minimizadas energéticamente accesibles.

Tras el estudio conformacional, las estructuras optimizadas de mínima energía para cada disposición (*anti-trans*, *anti-cis*, *syn-trans* y *syn-cis*) se estudiaron empleando el programa Gaussian'03 al nivel ONIOM (B3LYP:UFF) descrito anteriormente. De este modo, se localizaron cuatro estados de transición que correspondían a los cuatro estados de transición propuestos.

Las energías relativas de los cuatro estados de transición diastereoméricos calculadas con la metodología ONIOM QM/MM se muestran en la Tabla 6.2. Los resultados obtenidos a partir de los cálculos teóricos están de acuerdo con los resultados obtenidos experimentalmente, y como se esperaba el más estable de los cuatro estados de transición es el *anti-trans*, el cual favorece la formación del (*S*)-1-fenil-1-propanol. Los cálculos sugieren que las diferencias energéticas entre los estado de transición son mayores que en el caso modelo estudiado anteriormente, donde R = CH₃, que concuerda a nivel experimental con la mayor enantioselectividad observada al utilizar (*S*)-fenilalanina en lugar de (*S*)-alanina.

Tabla 6.2. Parámetros de las geometrías optimizadas para los estados de transición.

Parámetro	<i>Anti trans</i>	<i>Anti cis</i>	<i>Syn trans</i>	<i>Syn cis</i>
Energía relativa	0.0	3.1	2.1	5.6
Energía QM	0.0	2.1	1.7	3.8
Energía MM	0.0	1.0	0.4	1.4
O4-Zn5	2.402	2.335	2.176	2.382
C6-C8	2.408	2.425	2.377	2.408
Zn5-C6	2.253	2.277	2.271	2.262
O4-C8	1.289	1.291	1.296	1.283
C6-C8-O4	115.6	114.4	114.7	114.2
Zn5-C6-C8	68.2	66.9	64.7	68.5
O4-C8-C6-Zn5	12.7	-39.8	-15.4	-14.7
O4-Ni1-N3-Zn5	-16.6	-27.2	-4.2	-7.0

Los cálculos teóricos sugieren que para los ligandos estudiados, se obtiene una mayor enantioselectividad al utilizar α -amino amidas derivadas de aminoácidos con elevado impedimento estérico en las proximidades del carbono quiral. Teniendo en cuenta esta observación, un punto crítico a la hora de modular la actividad catalítica de estos ligandos sería modificar el impedimento estérico en las proximidades del carbono de quiral. Como se muestra en la Tabla 6.3, disminuir el impedimento estérico de la cadena lateral del aminoácido, disminuyen las diferencias de energía entre los cuatro estados de transición y por tanto se obtiene una menor enantioselectividad. En los casos estudiados, se observó que el estado de transición *anti-trans* era el más estable. Las estructuras optimizadas para los cuatro estados de transición se muestran en la Figura 6.21.

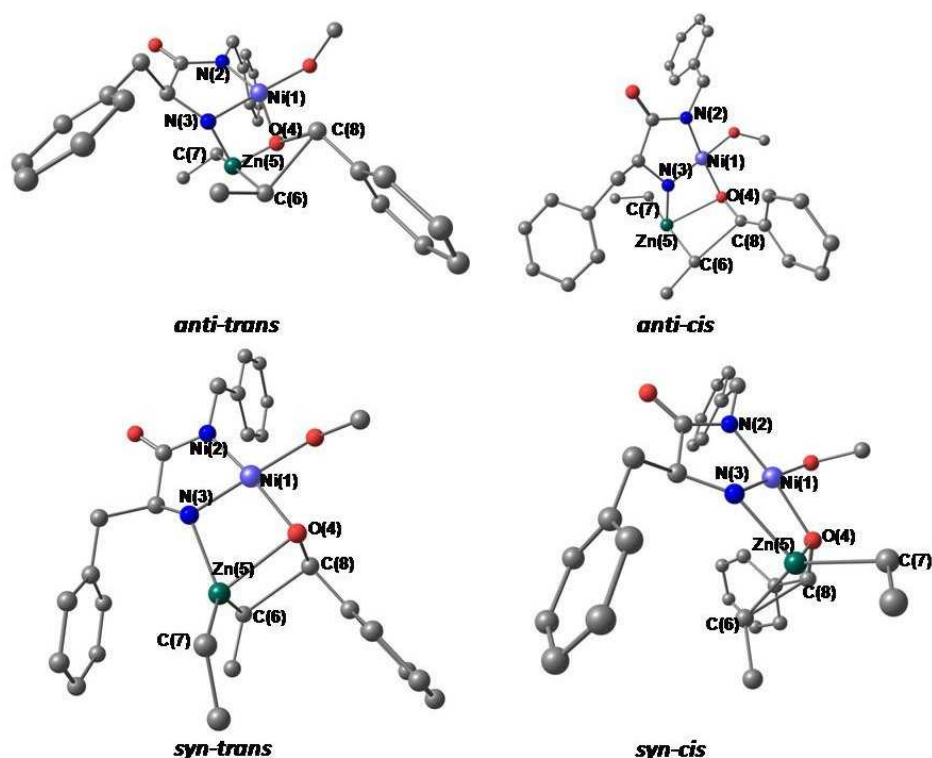


Figura 6.21. Estructuras ONIOM optimizadas para los cuatro estados de transición.

A la vista de las energías relativas de los estados de transición, puede deducirse que el efecto del volumen estérico de la cadena lateral del aminoácido tiene un efecto remarcable sobre la enantioselectividad del proceso de adición. Como se ha observado en sistemas similares, la presencia de un grupo voluminoso induce una elevada enantioselectividad.⁷⁵ Teniendo en cuenta este factor, la optimización de esta posición dentro de la estructura del ligando sería un sitio potencial para optimizar la eficiencia del catalizador. De modo, que se llevaron a cabo cálculos teóricos de los estados de transición con diferentes catalizadores modificando la cadena lateral del aminoácido. Así, se utilizó un aminoácido con una cadena lateral de bajo impedimento estérico como la alanina ($R = \text{CH}_3$), y otro de gran volumen como es la fenilglicina ($R = \text{Ph}$) para compararlos con el catalizador utilizado de la fenilalanina. Las energías para cada uno de los cuatro estados de transición optimizados se muestran en la Tabla 6.3 y, como puede verse, al utilizar la alanina en lugar de la fenilalanina, es decir, al disminuir el impedimento estérico de la cadena lateral, se produce una disminución en las diferencias energéticas de los estados de transición, y por consiguiente, una disminución de la enantioselectividad teórica. Sin embargo, al introducir el grupo *t*-butilo en la cadena lateral, las diferencia energéticas entre los cuatro estados de transición aumentan significativamente, obteniéndose un mayor valor en la

⁷⁵ (a) Sprout, C. M.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7788-7794. (b) Richmond, M. L.; Sprout, C. M.; Seto, C. T. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 8835-8840.

enantioselectividad calculada. En todos los casos estudiados, el estado de transición más estable del conjunto es el *anti-trans*, siendo el segundo más estable de la serie el *syn-trans*; de modo los cálculos predicen la formación preferentemente del enantiómero *S* del alcohol secundario. Para validar estos resultados, se calcularon las energías de los estados de transición a nivel MP2 mediante cálculos puntuales de las geometrías optimizadas mediante los cálculos DFT y las diferencias energéticas obtenidas no mostraron diferencias significativas.

Tabla 6.3. Energías relativas ONIOM (kcal·mol⁻¹) de los cuatro estados de transición.

	Energías relativas QM/MM		
	R = CH ₃	R = CH ₂ Ph	R = Ph
<i>Anti-trans</i>	0.0	0.0	0.0
<i>Anti-cis</i>	2.1	3.1	3.1
<i>Syn-tran</i>	1.6	2.1	2.5
<i>Syn-cis</i>	4.3	5.8	6.1

A modo de conclusión, podemos indicar que los factores estéricos de la cadena lateral del aminoácido juegan un papel importante a la hora de determinar la eficiencia del proceso enantioselectivo la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído catalizada por complejos de Ni (II) derivados de α -amino amidas.

6.3.1.2. Estudio teórico de los complejos metálicos de Ni (II) derivados de α -amino amidas de estequiometría 2:1.

Según se ha visto en capítulos anteriores, la reacción con los complejos de Ni (II) de estequiometría 2:1 derivados de α -amino amidas, proporciona el alcohol secundario de configuración (*R*) cuando se utilizan como catalizadores en la adición enantioselectiva de reactivos de dialquilzinc a aldehídos. Para explicar la formación del alcohol secundario *R* se postuló un estado de transición basado en el modelo propuesto por Dangel y Polt para ligandos tetradentados (Figura 6.22).⁷⁶ Según este mecanismo, el átomo de níquel que estaría rodeado por átomos de nitrógeno con carácter electrón-dador, puede actuar como un ácido de Lewis y por tanto permite la coordinación del benzaldehído a través del par solitario de electrones. Por otro lado, el átomo de oxígeno con carácter básico del grupo amida interacciona con el dimetilzinc para formar un compuesto bimetálico de níquel y zinc que actúa como complejo reactivo de la reacción.

⁷⁶ Dangel, B. D.; Polt, R. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3003-3006.

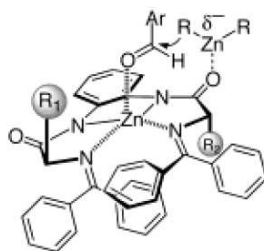


Figura 6.22. Mecanismo propuesto por Dangel y Polt.

Al igual que se hizo con los complejos de estequiometría 1:1, y en vista de los buenos resultados obtenidos utilizando el sistema modelo, se decidió trabajar con el sistema modelo representado en la Figura 6.23, sin necesidad de aplicar posteriormente una metodología QM/MM.

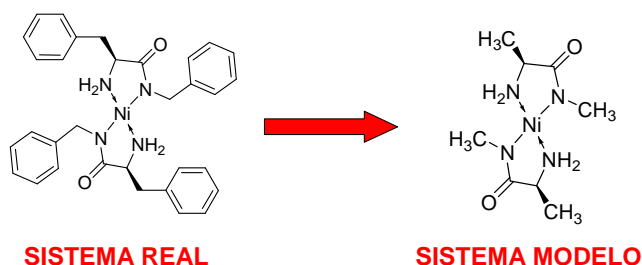


Figura 6.23. Sistema real y sistema modelo estudiado.

En el caso de los complejos de Ni (II) de estequiometría 2:1 de las α -amino amidas, los cálculos teóricos sugieren que el átomo de oxígeno del carbonilo del grupo amida puede interaccionar con el dietilzinc a través del átomo de Zn para formar un compuesto bimetalúrico de níquel y zinc. La coordinación del átomo de zinc a la α -amino amida provoca una elongación del enlace Zn-C, que pasa de 2.049 Å en el dietilzinc libre a 2.078 Å cuando está coordinado al oxígeno. Además, como se muestra en la Figura 6.24, la geometría de la molécula cambia, pasando de una geometría lineal (enlace $\text{CH}_3\text{-Zn-CH}_3 = 180^\circ$) a una geometría angular con un enlace de 155.1° .

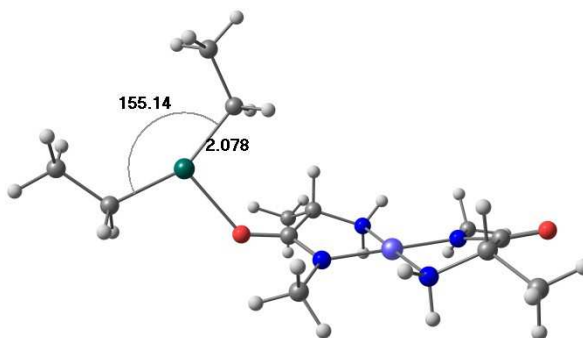


Figura 6.24. Activación del Et_2Zn mediante coordinación al oxígeno del C=O .

Como se ha dicho anteriormente, el carácter ácido del átomo de níquel permite que sea posible la coordinación del benzaldehído a través de un par libre del oxígeno. Otra posibilidad que podría pensarse, es la sustitución de un ligando de la esfera de coordinación del átomo de níquel. Esta sustitución puede llevarse a cabo a través la disociación de un enlace Ni-N. Se trataría de una especie metálica de Ni (II) en la que el átomo Ni se encontraría tricoordinado al ligando a través de dos átomos de N, un grupo amina y la cuarta posición estaría ocupada por el benzaldehído. Sin embargo, los cálculos teóricos muestran que esta disociación tiene una barrera de activación muy alta, que la hace altamente desfavorable (28.1 kcal/mol).

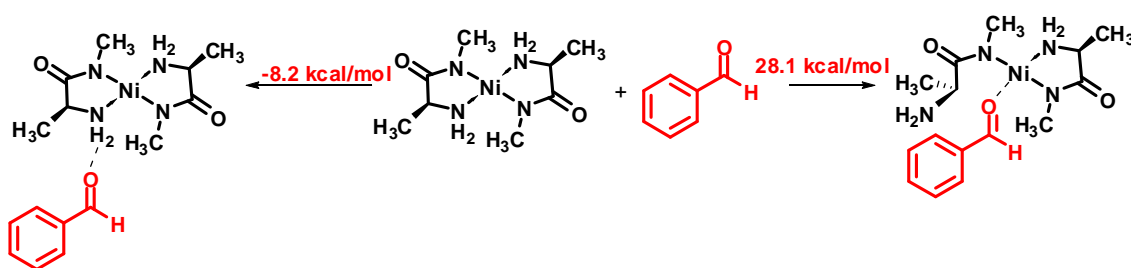


Figura 6.25. Posibles mecanismos de coordinación del benzaldehído al complejo de Ni (II).

Sin embargo, al optimizar la estructura con el benzaldehído coordinado al complejo de Ni (II), los cálculos sugieren que el benzaldehído no se coordina directamente al átomo de Ni (II), sino que es más favorable la situación que se muestra en la Figura 6.25, en la que el benzaldehído interacciona con el complejo metálico mediante un enlace de hidrógeno con un átomo de hidrógeno de la agrupación amina. Estos átomos de hidrógeno son relativamente ácidos en el complejo de Ni (II) y por tanto pueden interaccionar con el par solitario del oxígeno del benzaldehído. Los cálculos muestran que el enlace C=O del benzaldehído es un 1.6 % más largo que en el benzaldehído libre. Este elongamiento del doble enlace en el benzaldehído, implica un aumento de la electrofilia del grupo carbonilo, haciéndolo más reactivo frente al sustrato

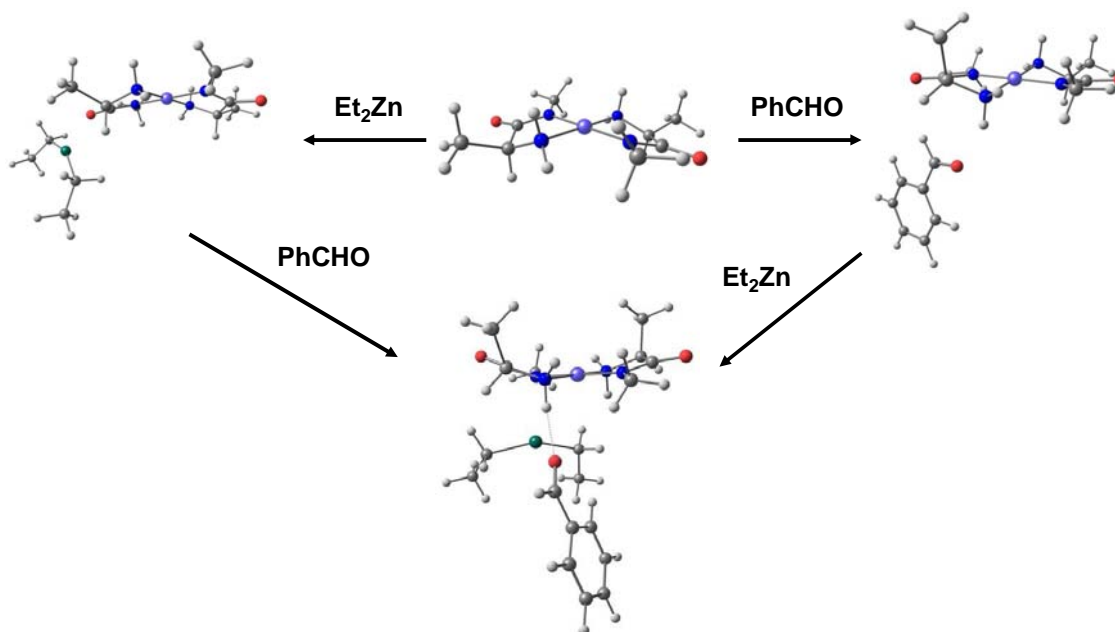


Figura 6.26. Estructuras optimizadas implicadas en al formación del complejo reactivo.

El benzaldehído puede asociarse al complejo de Ni (II) originando un “complejo-reactivo” de disposición *trans* o *cis*, en función de la disposición que presentan el par de electrones que se asocia a través del enlace de hidrógeno y el anillo aromático del benzaldehído. Según este modelo, la transferencia del grupo etilo desde el reactivo de zinc al benzaldehído se llevaría a cabo catalizada por una especie bimetalica de níquel y zinc. El Ni (II) se encontraría formando un complejo cuadrado plano coordinado a los dos nitrógenos de amida y a los dos grupos amino del ligando de α -amino amida. Por otra parte, el dietilzinc se coordinaría a este complejo a través del átomo de oxígeno de los grupos carbonilo del ligando.

En el estudio teórico llevado a cabo se localizaron dos estados de transición para los complejos de Ni 2:1 derivados de la α -amino amida modelo, caracterizados por una única frecuencia negativa, correspondiente a la migración de un grupo etilo desde el dietilzinc hasta el benzaldehído. En la Figura 6.27 se muestran las geometrías optimizadas para los dos estados de transición caracterizados y en los cuales se muestra la distancia correspondiente al enlace que se está formando (distancia C6-C8).

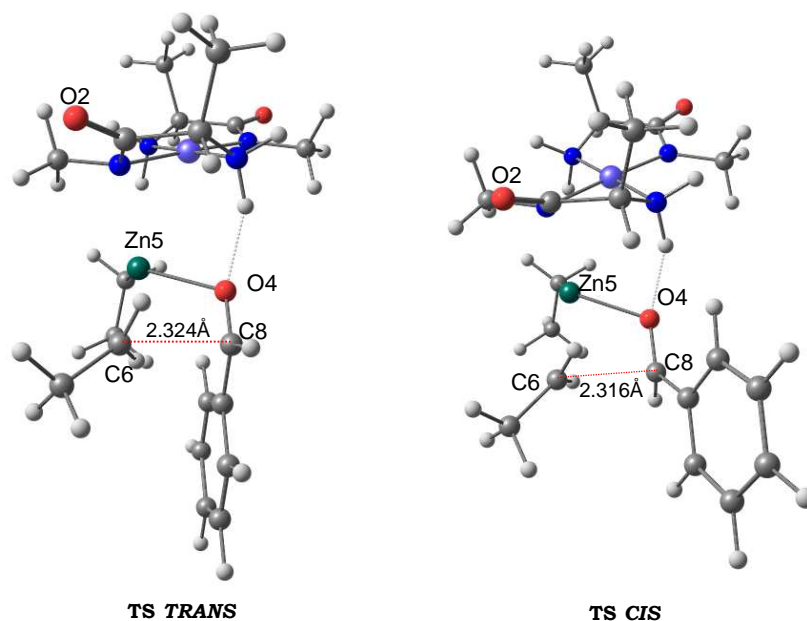


Figura 6.27. Estructuras optimizadas para los estados de transición de los complejos de Ni 2:1 de α -amino amidas.

Para entender con mayor claridad el origen de la enantioselectividad, haremos un análisis comparativo de las estructuras de ambos estados de transición caracterizados. De este modo, se observa que la estructura de configuración *cis* es 0.8 kcal/mol más estable que la disposición *trans*. En la Tabla 6.4 se muestran algunos parámetros de las geometrías optimizadas para los estados de transición.

Tabla 6.4. Parámetros de las geometrías optimizadas para los estados de transición.

Parámetro	<i>Trans</i>	<i>Cis</i>
Energía relativa	0.8	0.0
O4-Zn5	2.163	2.175
C6-C8	2.324	2.316
Zn5-C6	2.262	2.271
O4-C8	1.289	1.287
O2-Zn5	2.111	2.099
C6-C8-O4	113.8	89.8
O4-C8-Ph	120.2	123.7
Zn5-C6-C8	68.2	78.4
C6-C8-Ph	104.6	107.4
C6-C8-O4-Zn5	-18.6	16.5

Dada la similitud entre los parámetros característicos de los dos estados de transición, esta diferencia de energía, a interacciones sutiles entre el benzaldehído y el catalizador que cambian entre las disposiciones *trans* y *cis*.

Desde un punto de vista cualitativo, la enantioselectividad obtenida a partir de las diferencias energéticas de los estados de transición (0.8 kcal/mol) asumiendo una distribución de Boltzmann a temperatura ambiente es del 60%. Al llevar a cabo la reacción experimentalmente con la α -amino amida derivada de la alanina se obtuvo un exceso enantiomérico del 47% del (*R*)-1-fenil-1-propanol. El resultado experimental pone de manifiesto que la diferencia energética entre ambos caminos ha de ser pequeña. El análisis teórico muestra que la enantioselectividad está gobernada por interacciones sutiles entre el reactivo y el catalizador.

Los cálculos teóricos sugieren que el “complejo-producto” es muy estable, ya que su formación está favorecida termodinámicamente por una exotermicidad de +41.8 kcal/mol. Asimismo, los cálculos teóricos sugieren que el “complejo-producto” de configuración (*R*) es ligeramente más estable “complejo-producto” de configuración (*S*) (+1.3 kcal/mol). Los dos “complejos-producto” de configuración (*S*) y (*R*), tienen parámetros estructurales similares y las estructuras optimizadas se muestran en la Figura 6.28.

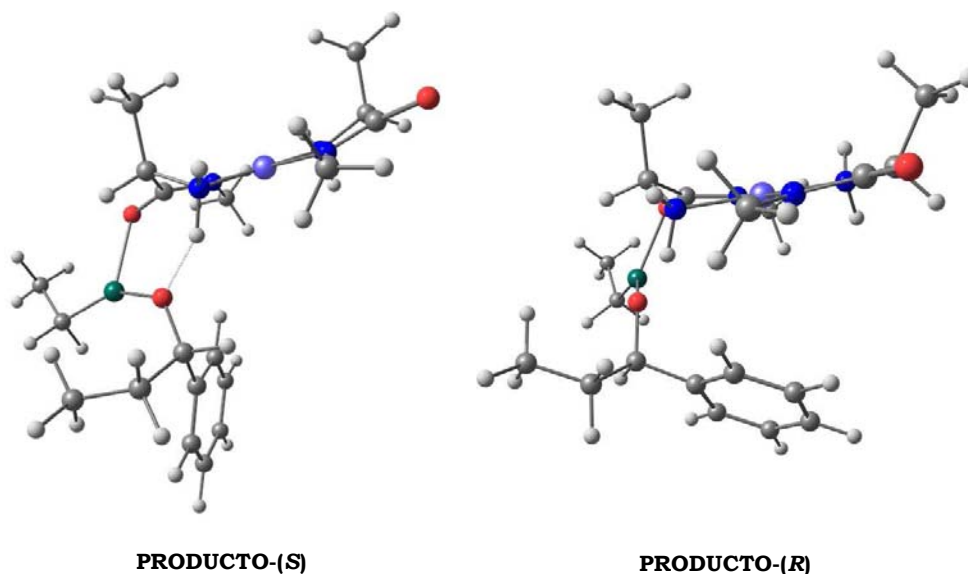


Figura 6.28. Estructuras optimizadas de los “complejos-producto” de configuración (*S*) y (*R*).

En la Figura 6.29 se muestra el mecanismo propuesto para la transferencia del grupo etilo al benzaldehído en presencia de complejos de Ni (II) de estequiometría 2:1 derivados de α -amino amidas quirales. A diferencia del catalizador de Ni(II) de estequiometría 1:1, en este caso puede considerarse que el mecanismo es de esfera externa ya que los reactivos no llegan a coordinarse al centro metálico en ningún momento de la reacción.

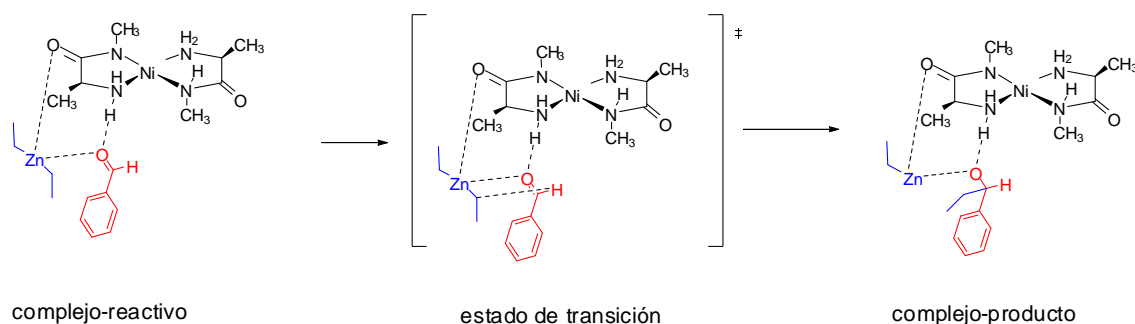


Figura 6.29. Mecanismo propuesto para la transferencia del grupo etilo al benzaldehído.

La energía de activación correspondiente al estado de transición de mínima energía (disposición *cis*) es de 12.3 kcal/mol, mientras que para estado de transición de disposición *trans*, este valor es de 13.1 kcal/mol. Por otra parte, anteriormente se ha dicho que energía de activación correspondiente al estado de transición de los complejos 1:1, es de 4.8 kcal/mol (Figura 6.30). Esta diferencia en la energía de activación obtenida partir de los cálculos teóricos sugiere una diferencia en las velocidades de reacción para los complejos de Ni (II) de estequiometría 1:1 y 2:1, esperando una mayor velocidad de reacción para los complejos 1:1. Estos resultados teóricos, concuerdan con los datos obtenidos a nivel experimental, ya que como se describió en el Capítulo 3, la reacción de adición catalizada por los complejos de Ni (II) de estequiometría 1:1, se completa aproximadamente al cabo de 8 horas. Sin embargo, para el complejo 2:1 la reacción es más lenta y se precisan unas 18 horas para completar la reacción.

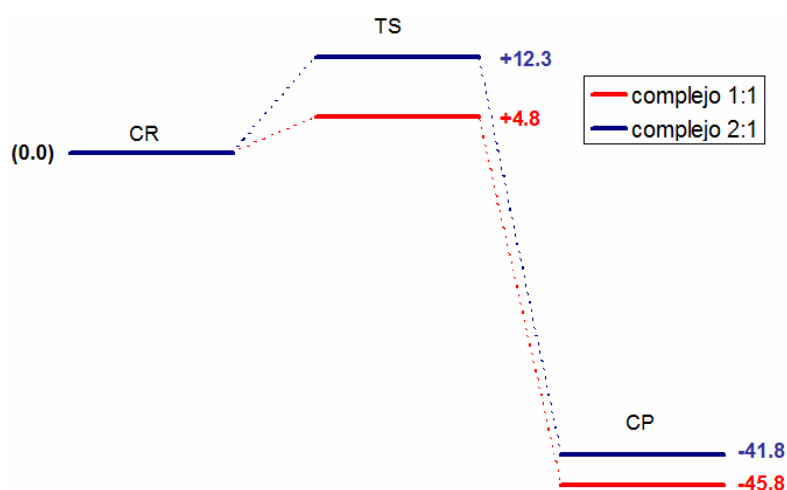


Figura 6.30. Perfil energético para los complejos de Ni (II) de estequiometría 1:1 y 2:1.

Finalmente, se decidió estudiar a nivel teórico el efecto del impedimento en las proximidades del carbono quiral sobre la enantioselectividad. Para ello se llevaron a cabo los cálculos con dos aminoácidos de cadena lateral mas impedida, la valina y la

fenilalanina. En la Tabla 6.5 se muestran las energías relativas de los estados de transición obtenidos.

Tabla 6.5. Energías relativas de los estados de transición para los complejos 2:1 derivados de diferentes aminoácidos.

Aminoácido	Cis	Trans	e.e.calc (%)	e.e.exp (%)
Alanina	0.0	0.8	56	47
Valina	0.0	1.1	78	58
Fenilalanina	0.0	2.1	97	92

Como se ha observado en sistemas similares, la diferencia de energía entre los estados de transición se incrementa al aumentar el impedimento estérico en las proximidades del carbono quiral.⁷⁷ Así, al aumentar el impedimento estérico utilizando el complejo metálico derivado de la valina o fenilalanina en lugar de su homólogo de la alanina, la diferencia energética entre los dos estados de transición aumenta a 1.1 y 2.1 kcal/mol, respectivamente. El sentido de la enantioselectividad inducida por estos tres complejos de Ni (II) quirales está basado correctamente en la mayor estabilidad del estado de transición de configuración *cis*, y para cada ligando, la diferencia energética entre los TSs para los ataques *R* y *S* concuerda razonablemente con la enantioselectividad observada experimentalmente. Este hecho refleja la importancia del impedimento estérico en las proximidades del carbono quiral del aminoácido sobre la enantioselectividad del proceso estudiado.

6.3.2. Estudio teórico de los complejos metálicos de Zn (II) de bis(amino amidas).

Como se ha visto en el capítulo anterior, al llevar a cabo la adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos presencia de complejos de Ni (II) derivados de la bis (amino amida) se obtuvo mayoritariamente el (*R*)-1-fenil-1-propan-ol con buenos rendimientos y unos excesos enantioméricos elevados. Sin embargo, en condiciones similares pero utilizando como catalizador el correspondiente complejo de Zn (II), se obtuvo el producto de adición con buenos rendimientos y elevadas enantioselectividades, pero con la configuración opuesta a la obtenida con el complejo de Ni (II), es decir, el (*S*)-1-

⁷⁷ (a) Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 4970-4982.

(b) Puigjaner, C.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7902-7911.

fenil-1-propan-ol. Este cambio indica que la reacción transcurre a través de caminos diferentes cuando se cambia el átomo metálico central.

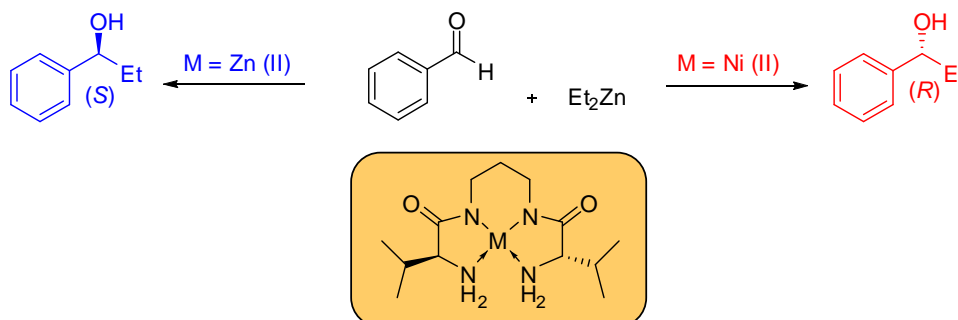


Figura 6.31. Estereocontrol en función del átomo metálico central.

En este apartado se detallan los estudios teóricos de la adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos catalizada mediante complejos de Zn (II) y de Ni (II) derivados de bis(amino amidas).

6.3.2.1. Estudio teórico de los complejos metálicos de Zn (II) de bis(amino amidas).

En el capítulo anterior se demostró la actividad catalítica de los ligandos de tipo bis (amino amidas) en las adiciones de dialquilzinc a aldehídos aromáticos. Así, en presencia de Zn (II) se obtuvo mayoritariamente el enantiómero *S* del producto de adición, no observándose una influencia significativa de la longitud del espaciador alifático. Con el objetivo de investigar el origen de la enantioselectividad en la reacción de alquilación de aldehídos catalizada por ligandos de tipo bis(amino amida), se llevó a cabo un estudio teórico a nivel DFT con la bis(amino amida) **ValA3**.

Siguiendo el mecanismo descrito por Yamakawa y Noyori,⁷⁸ puede racionalizarse que la primera etapa debe ser la coordinación del benzaldehído al átomo de zinc. Para ello, el oxígeno puede utilizar cualquiera de sus dos pares de electrones (*cis* o *trans* al Ph) dando lugar a dos posibles complejos (*cis* or *trans*). En el caso de los amino alcoholes, dicha coordinación tiene lugar a través del desplazamiento de una molécula del disolvente para conservar la geometría tetraédrica en el átomo de zinc, como se muestra en la Figura 6.32(A).

⁷⁸ (a) Yamakawa, M.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327. (b) Yamakawa, M.; Noyori, R. *Organometallics* **1999**, *18*, 128

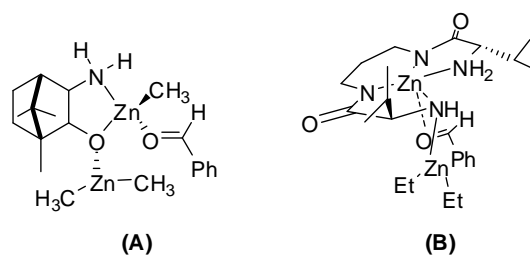


Figura 6.32. “Complejos-reactivo” para amino alcoholes caracterizados por Yamakawa and Noyori **(A)** y para bis(amino amidas) **(B)**.

Esta sustitución no parece razonable en el caso de los complejos de zinc de las bis(amino amidas) debido a la mayor fuerza de coordinación de los átomos de nitrógeno de la amina junto con el efecto quelato. Teniendo esto en cuenta, cabe esperar que el benzaldehído se coordine al átomo de zinc central en una posición apical a través del par de electrones del oxígeno para dar un complejo como el que se muestra en la Figura 6.32 (complejo *trans*). En ambos casos, el ligando quiral favorece la aproximación del benzaldehído y del Et_2Zn a través de una de las caras del complejo.

El complejo metálico formado por la bis(amino amida) con el benzaldehído de configuración *trans* resulta ser 1.9 kcal/mol más estable que el complejo de configuración *cis* y presenta un átomo de zinc pentacoordinado con una disposición de pirámide de base cuadrada. En ambas estructuras, el enlace $\text{C}=\text{O}$ del benzaldehído es de 1.233 Å, un 1.4 % más largo que en la molécula de benzaldehído libre. Este elongamiento del doble enlace, implica un aumento de la electrofilia del grupo carbonilo, haciéndolo más reactivo frente al sustrato. Adicionalmente, se estudió la alternativa de descoordinar un grupo amina y que el benzaldehído pueda ocupar esa vacante, originando un complejo tetraédrico. Sin embargo, los cálculos sugieren una elevada barrera energética en la formación de este intermedio (+25.8 kcal/mol) mientras que la coordinación apical del benzaldehído para originar un complejo pentacoordinado resulta ser mucho más favorable y el complejo se estabiliza en -13.6 kcal/mol. En la Figura 6.33 se muestran ambas coordinaciones apicales (*trans* y *cis*) del benzaldehído para la bis(amino amida) estudiada.

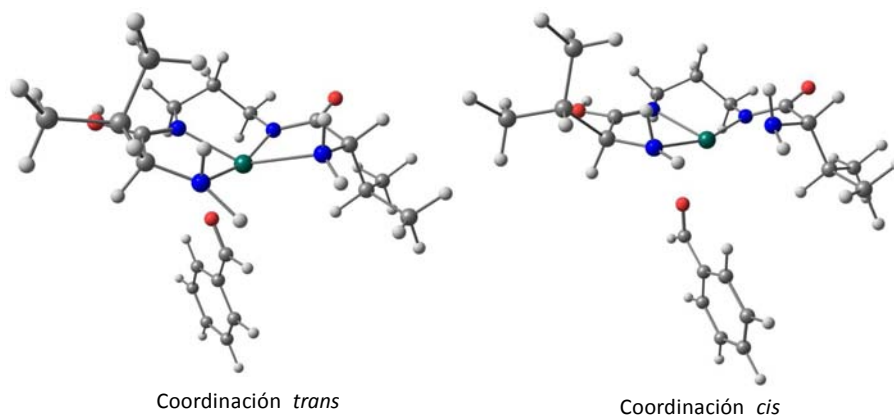


Figura 6.33. Estructuras optimizadas de las posibles coordinaciones *trans* y *cis* del benzaldehído al complejo **ZnValA3**.

Como ocurre con las α -amino amidas, el átomo de nitrógeno del grupo amino posee un carácter básico y puede interactuar con el dietilzinc para formar un compuesto bimetálico de zinc. Los cálculos teóricos sugieren que la coordinación del átomo de zinc a la bis(amino amida) provoca una elongación del enlace Zn-C, que pasa de 2.043 Å en el dietilzinc libre a 2.081 Å cuando está coordinado a la amina, lo que equivale a una distancia un 1.9 % más larga que en la molécula de dietilzinc libre. Además, la geometría de la molécula cambia, pasando de una geometría lineal (enlace $\text{CH}_2\text{-Zn-CH}_2 = 180^\circ$) a una geometría angular con un ángulo de 149.1° . Este cambio en la geometría del dietilzinc provoca un aumento en la nucleofilia de los grupos metilo, lo que se ve reflejado en una aceleración en la velocidad de adición a compuestos carbonílicos. En la Figura 6.34, se representa la estructura más estable de las conformaciones obtenidas debido a la rotación del dietilzinc. En ella puede verse claramente la geometría angular de dicha molécula.

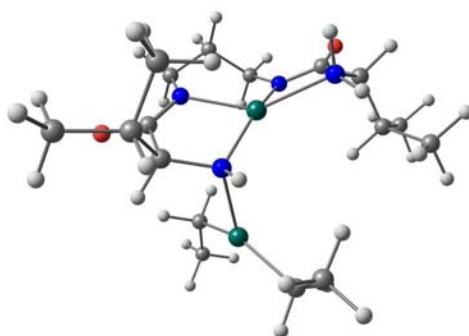


Figura 6.34. Estructura optimizadas de la activación del Et_2Zn .

Al igual que en el caso de las α -amino amidas, el estado de transición *anti-trans* representado en la Figura 6.35 favorece la formación del enantiómero *S* del producto de adición, al igual que el estado de transición *syn-cis*. Sin embargo, este segundo suele estar desfavorecido debido a impedimentos estéricos. Por otra parte, el

enantiómero de configuración *R* está favorecido a través de los estados de transición *syn-trans* y *anti-cis*.

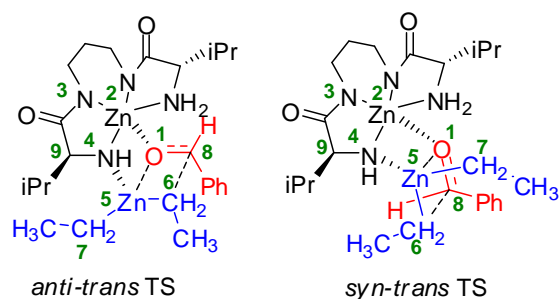


Figura 6.35. Representación esquématica de los estados de transición *anti* y *syn* para la bis(amino amida) **ValA3**.

En principio, los cálculos teóricos conformaron la hipótesis de la generación del “complejo-reactivo” representado en la Figura 6.32 (B). En el “complejo-reactivo”, el benzaldehído está activado electrofílicamente, tal y como sugiere la distancia de enlace C=O de 1.233 Å observada, en comparación con los 1.216 Å en el benzaldehído libre. Por otra parte, el dietilzinc es significativamente más nucleófilo, como sugiere el incremento de la distancia de los enlaces Zn-C en contraste a las obtenidas para el dietilzinc libre (2.108 frente a los 2.023 Å). Los cálculos teóricos sugieren la formación del “complejo-reactivo” mediante una exotermicidad de 8.1 kcal/mol a partir del complejo **ZnValA3**, benzaldehído y dietilzinc. Entre las dos posibles coordinaciones del benzaldehído, la configuración *trans* resulta ser 0.9 kcal/mol más estable que la *cis*.

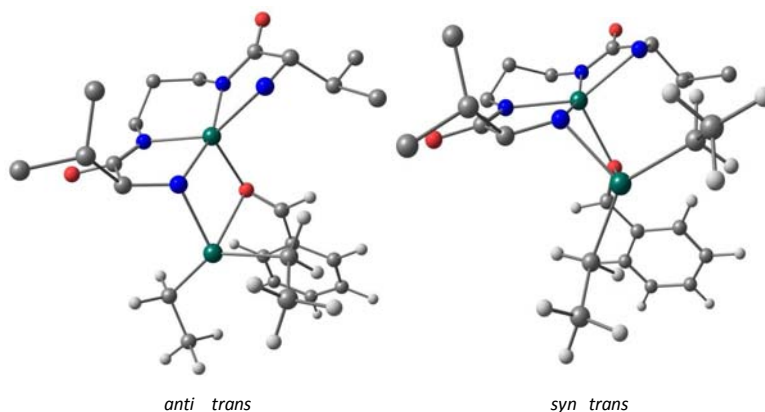


Figura 6.36. “Complejos-reactivos” para **ZnValA3**, benzaldehído y Et_2Zn .

El origen de la enantioselectividad observada al llevar a cabo la reacción en presencia de las bis(amino amidas) se estudió por la comparación de la estructuras optimizadas de los diferentes estados de transición. Cada uno de los cuatro estados de transición tricíclicos optimizados posee una única frecuencia imaginaria que

corresponde a la migración del grupo etilo al carbono carbonílico del benzaldehído.. Las estructuras optimizadas para los cuatro estados de transición tricíclicos se muestran en la Figura 6.37 (se han omitido los átomos de hidrógeno para una mayor claridad)

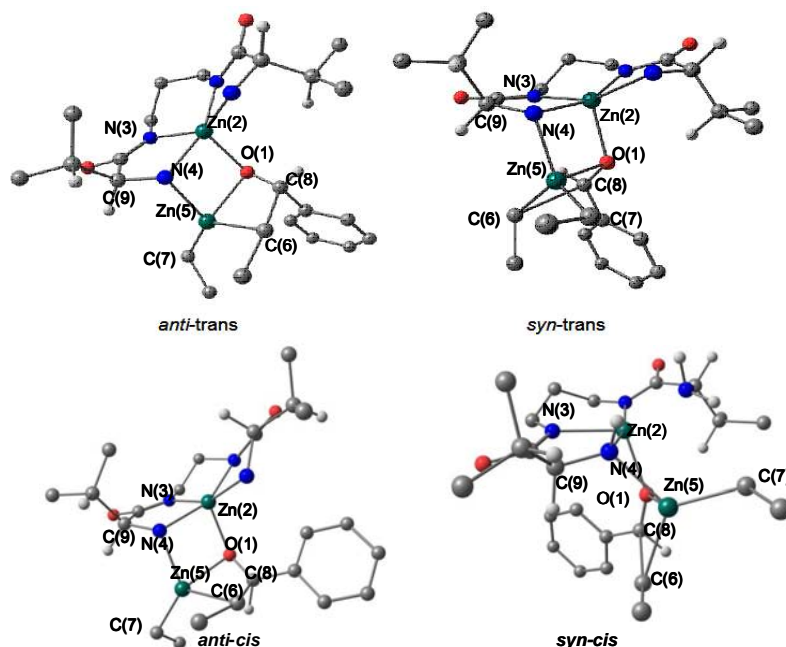


Figura 6.37. Estructuras optimizadas para los cuatro estados de transición tricíclicos.

Como se observa en la Tabla 6.6, la estructura del estado de transición más favorable es el *anti-trans*. Estos resultados están de acuerdo con los observados por Noyori y colaboradores en el caso de los amino alcoholes, a pesar de que en nuestro sistema el Zn está pentacoordinado. Los cálculos sugieren que el estado de transición *anti-cis* es 4.0 kcal/mol más energético en comparación con el *anti-trans*. Esta elevada diferencia energética puede racionalizarse en términos de interacciones estéricas, en concreto la que existe entre el anillo aromático del benzaldehído y el grupo isopropilo de la valina. En la estructura *anti-trans*, el ataque del dietilzinc puede ocurrir sin una deformación significativa del ciclo O1-Zn2-N4-Zn5, que presenta un ángulo diedro de -3.8° . Por el contrario, en la estructura *anti-cis*, el ángulo Zn2-O1-C8 aumenta en comparación al observado para la estructura *anti-trans* (*anti-trans*, 126° ; *anti-cis*, 145°), y a su vez la molécula de benzaldehído gira ligeramente para reducir las interacciones estéricas mencionadas anteriormente. Asimismo, el ángulo diedro del ciclo O1-C8-C7-Zn5 aumenta de 27.7° a 34.5° . Finalmente, estas distorsiones también se ven reflejadas por el aumento en el valor del ángulo diedro O1-Zn2-N4-Zn5 de -3.8° a 10.4° , y en el ángulo C6-C8-Ph, que aumenta de 94.9 a 102.3° en la estructura *anti-cis*.

Tabla 6.6. Parámetros estructurales correspondientes a las estructuras optimizadas para los cuatro estados de transición tricíclicos de **ZnValA3**.

Parámetro	<i>Anti trans</i>	<i>Anti cis</i>	<i>Syn trans</i>	<i>Syn cis</i>
Energía relativa	0.0	4.0	3.4	4.1
O1-Zn2	2.268	2.265	2.252	2.245
C6-C8	2.348	2.349	2.426	2.419
Zn5-C6	2.329	2.278	2.284	2.224
O1-C8	1.293	1.293	1.294	1.293
C6-C8-O1	114.4	115.3	115.6	113.6
C6-C8-Ph	94.9	102.3	100.0	110.3
C9-N4-Zn5	113.4	122.2	119.6	120.4
O1-C8-C6-Zn5	27.7	34.5	-6.7	-20.1
O1-Zn2-N4-Zn5	-3.8	10.4	49.6	19.2

Por otro lado, el estado de transición *syn-trans* es 3.4 kcal/mol más energético que el *anti-trans*, mientras que el para la estructura *syn-cis* esta diferencia de energía es de 4.1 kcal/mol, debido a una fuerte interacción estérica entre el anillo aromático del benzaldehído y el espaciador propilénico. Para evitar esta interacción desfavorable, el ángulo C6-C8-Ph aumenta de 100.0 a 110.3° en el estado de transición *syn-cis*, así como el ángulo Zn2-O1- (*syn-trans*, 122°; *syn-cis*, 149°).

En acuerdo con los resultados observados por Noyori y Yamakawa, la distancia O1-Zn2 es más corta en los estados de transición de tipo *syn* en comparación con las observadas en los de tipo *anti*. Un parámetro geométrico que muestra la flexibilidad del sistema es el valor del ángulo C9-N4-Zn5. Este ángulo aumenta desde 113.4° en el estado de transición *anti-trans* hasta 122.2° en el *anti-cis* para evitar interacciones estéricas desfavorables. En ambos estados de transición de tipo *syn*, el ángulo C9-N4-Zn5 aumenta en comparación con los valores observados para la estructura *anti-trans*, mientras que en los estados de transición de tipo *syn* este ángulo permanece prácticamente invariado (119.6-120.4°)

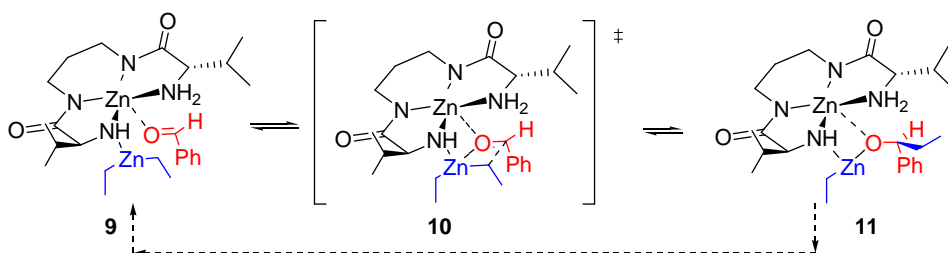


Figure 6.38. Mecanismo de la transferencia del grupo etilo al benzaldehído.

El “complejo-reactivo” **9** se regenera a partir del “complejo-producto” **11** por reacción con dietilzinc o benzaldehído, y liberando un alcóxido de zinc que forma estructuras dímeras y tetrámeros cúbicos más estables tal como se mencionó anteriormente. La exotermicidad de este proceso es la fuerza conductora de la reacción.

En la Figura 6.39 se muestran las estructuras optimizadas de los “complejos-producto” **11** que darán lugar a los productos de adición de configuración (*S*) y (*R*). Los cálculos teóricos sugieren una mayor estabilidad del “complejos-producto”-(*S*) respecto al “complejos-producto”-(*R*) (1.7 kcal/mol).

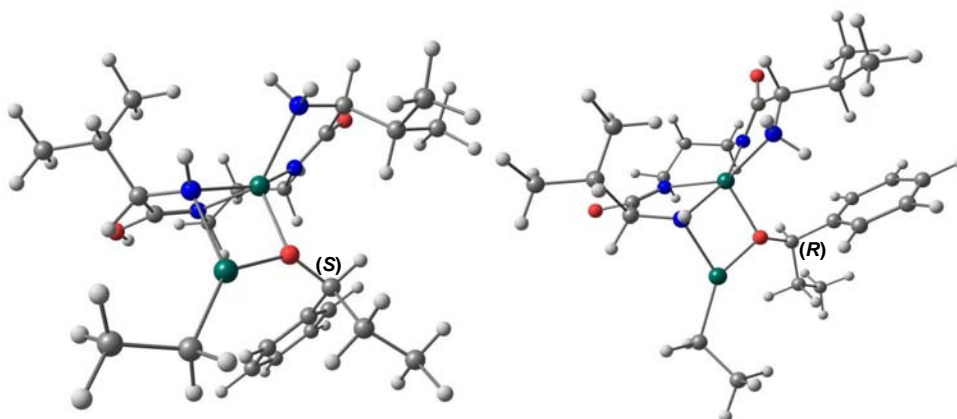


Figura 6.39. Estructuras optimizadas para los “complejos-producto” de configuración (*S*) y (*R*).

La estereoquímica del alcóxido resultante está determinada cinéticamente por las energías relativas de los estados de transición. La diferencia de energía entre los dos estados de transición de menor energía (3.4 kcal/mol) *anti-trans* y *syn-trans* sugiere un elevado grado de enantioselectividad para la reacción de adición. Desde un punto de vista cualitativo, la enantioselectividad calculada asumiendo una distribución de Boltzmann a temperatura ambiente (e.e. 99 %) muestra una gran concordancia con el valor observado al emplear el ligando **ValA3**, para el que se obtiene un exceso enantiomérico del 99%.

En la Figura 6.40 se muestran las estructuras optimizadas de las estructuras que participan en el ciclo catalítico y las energías relativas (en verde) respecto al complejo **ZnValA3**. Como puede observarse, la formación del complejo producto esta favorecida termodinámicamente por una exotermicidad de -49.7 kcal/mol para el estado de transición más estable (*anti-trans*)

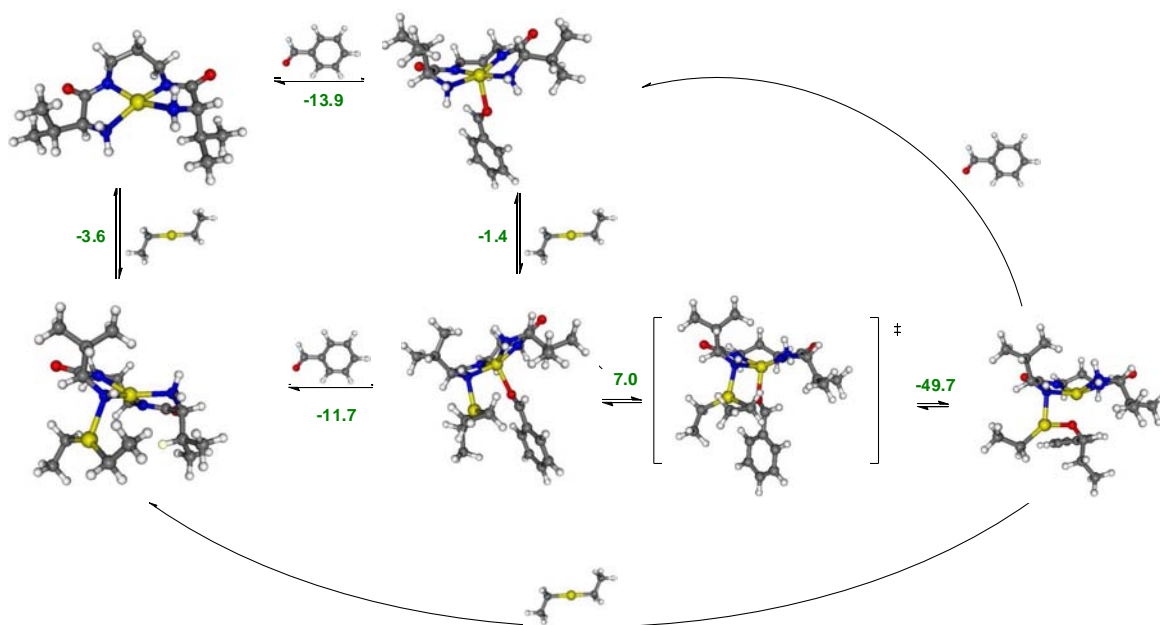


Figura 6.40. Estructuras optimizadas para las estructuras del ciclo catalítico.

Como se observó en el estudio experimental, se apreció un efecto significativo de la cadena lateral del aminoácido del sobre la enantioselectividad de la reacción de adición. De este modo, las mejores conversiones y enantioselectividades se obtuvieron para los ligandos derivados de aminoácidos con elevado impedimento estérico en las proximidades del carbono quiral. Con el objetivo de verificar este efecto mediante los cálculos teóricos, se decidió llevar a cabo un estudio teórico sustituyendo el aminoácido por uno de menor impedimento estérico en las proximidades del carbono quiral. De este modo, se seleccionó la alanina ($R = CH_3$), que contiene el grupo de menor tamaño y que mantiene la quiralidad sobre el centro estereogénico. Al igual que en el caso anterior, se localizaron los cuatro estados de transición tricíclicos, caracterizados por una única frecuencia negativa y se examinaron los parámetros estructurales de los mismos. En la Tabla 6.7 se muestran las energías relativas de los estados de transición de configuración *anti* y *syn* para los ligandos **ValA3** y **AlaA3**. Como sucede en sistemas similares, la diferencia de energía entre los cuatro estados de transición disminuye al disminuir el impedimento estérico en las proximidades del carbono quiral. Este hecho refleja la importancia del impedimento estérico en las

proximidades del carbono quiral del aminoácido sobre la enantioselectividad del proceso.

Tabla 6.7. Energías relativas de los estados de transición para los ligandos **ValA3** y **AlaA3**.

Ligando	<i>Anti trans</i>	<i>Anti cis</i>	<i>Syn trans</i>	<i>Syn cis</i>
ValA3	0.0	4.0	3.4	4.1
AlaA3	0.0	1.8	0.7	1.9

Las estructuras optimizadas de los cuatro estados de transición tricíclicos correspondientes al complejo **ZnAlaA3** se muestran en la Figura 6.41.

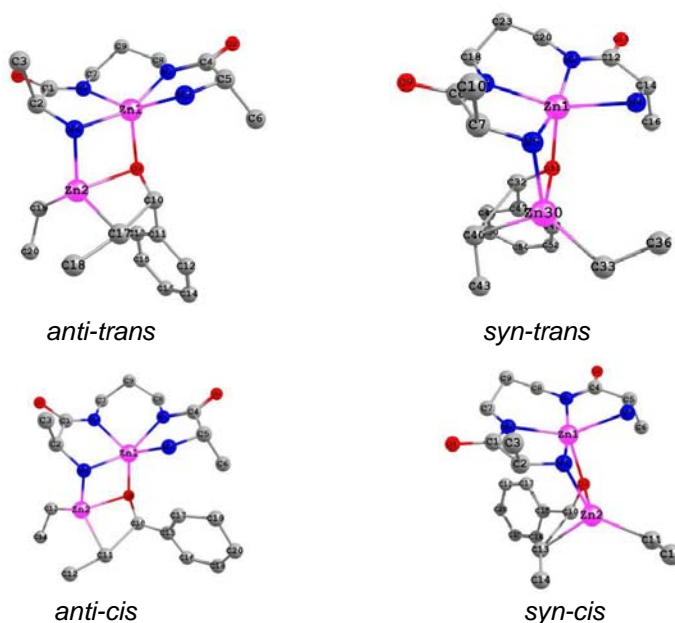


Figura 6.41. Estructuras optimizadas para los cuatro estados de transición tricíclicos de **ZnAlaA3**.

En la Tabla 6.8 se muestran algunos de los parámetros estructurales de los estados de transición de configuración *anti* y *syn*. De nuevo, los estados de transición de configuración *anti-trans* y *syn-trans* son los más estables, dado que la coordinación del benzaldehído tiene lugar a través de la cara menos impedida del anillo de cinco miembros del complejo metálico. La diferencia de energía entre los estados de transición *anti-trans* y *syn-trans* sugiere la formación del (*S*)-1-fenilpropan-1-ol como producto mayoritario de la adición.

Tabla 6.8. Parámetros estructurales correspondientes a las estructuras optimizadas para los cuatro estados de transición tricíclicos de **ZnAlaA3**.

Parámetro	<i>Anti trans</i>	<i>Anti cis</i>	<i>Syn trans</i>	<i>Syn cis</i>
Energía relativa	0.0	1.8	0.7	1.9
O1-Zn2	2.294	2.265	2.286	2.281
C6-C8	2.348	2.349	2.422	2.361
Zn5-C6	2.329	2.278	2.286	2.337
O1-C8	1.293	1.293	1.295	1.292
C6-C8-O1	114.4	115.3	115.7	113.5
Zn5-C6-C8	66.2	66.1	66.2	65.3
C6-C8-Ph	102.5	92.3	95.1	94.1
C9-N4-Zn5	114.5	116.2	120.6	121.9
O1-C8-C6-Zn5	27.7	34.5	-2.3	-30.9
O1-Zn2-N4-Zn5	-3.8	10.4	12.3	12.2

Cualitativamente, la enantioselectividad calculada a partir de las diferencias energéticas entre los estados de transición asumiendo una distribución de Boltzmann a temperatura ambiente (e.e. 65 %) muestra una gran concordancia con el valor observado al emplear el ligando de menor volumen **AlaA3**, para el cual se obtiene experimentalmente un exceso enantiomérico del 62%.

6.3.2.1. Complejos metálicos de Ni (II) de bis(amino amidas).

En el capítulo anterior se demostró la actividad catalítica de los complejos de Ni (II) derivados de bis (amino amidas) en las adiciones de dialquilzinc a aldehídos. Así, en presencia de estos complejos de Ni (II) se obtuvo mayoritariamente el correspondiente producto de adición con elevados rendimientos y enantioselectividades, observándose una influencia significativa de la longitud del espaciador alifático. Así, en los complejos de Ni (II) derivados de bis (amino amidas) con espaciadores metilénicos de cadena corta ($n < 3$) se obtuvo mayoritariamente el (*R*)-1-fenil-1-propanol. Sin embargo, al llevar a cabo la reacción en presencia de complejos de Ni (II) derivados de bis (amino amidas) con espaciadores metilénicos de cadena larga ($n > 3$) se obtuvo el (*S*)-1-fenil-1-propanol como producto mayoritario.

Para llevar a cabo este estudio teórico a nivel DFT (B3LYP), se investigó el origen de la enantioselectividad en la reacción catalizada por complejos de Ni (II) de bis(amino amidas), empleando el complejo metálico de la bis(amino amida) derivada de la valina (**NiValaA3**). Dada su similitud con los complejos de Ni (II) de estequiometría 2:1 derivados de α -amino amidas, nos basamos inicialmente en el mecanismo propuesto por Dangel y Polt para ligandos tetradentados de Zn (II). En nuestro caso, el átomo de níquel está rodeado por átomos de nitrógeno dadores de electrones, y puede actuar como un ácido de Lewis y permitiría la coordinación del benzaldehído a través del par solitario de electrones. Por otro lado, el átomo de oxígeno del carbonilo del grupo amida interacciona con el dimetilzinc para formar un compuesto bimetálico de níquel y zinc que actuará como el “complejo-reactivo” de la reacción.

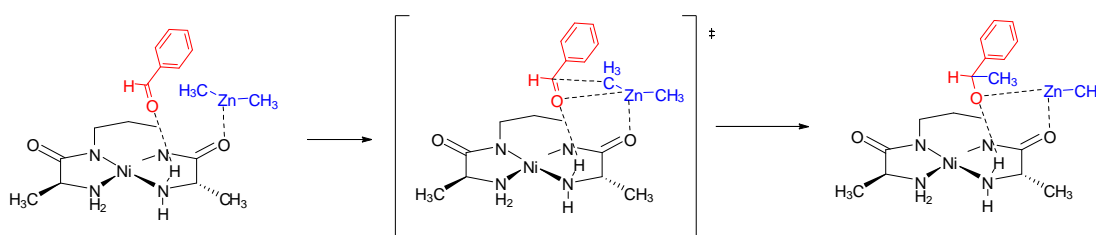


Figura 6.42. Etapas del mecanismo propuesto para complejos de Ni (II) de bis(amino amidas).

Del mismo modo que se ha postulado en los complejos de Ni (II) de estequiometría 2:1 de α -amino amidas, los cálculos teóricos sugieren que el átomo de oxígeno del carbonilo del grupo amida interaccionaría con el dimetilzinc a través del átomo de Zn para formar un compuesto bimetálico de níquel y zinc. La coordinación del átomo de zinc al oxígeno provoca una elongación del enlace Zn-C, que pasa de 2.089 Å en el dimetilzinc libre a 2.049 Å cuando está coordinado a la amina. Además, como se muestra en la Figura 6.43, la geometría de la molécula cambia, pasando de una geometría lineal (enlace CH₃-Zn-CH₃ = 180°) a una geometría angular con un enlace de 150.2°.

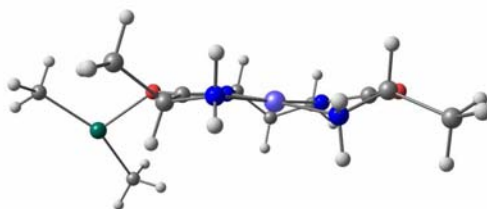


Figura 6.43. Activación de Me₂Zn mediante la coordinación al oxígeno del C=O del complejo de Ni (II) de la bis(amino amida) **NiValA3**.

El benzaldehído puede asociarse al complejo de Ni (II) originando un “complejo-reactivo” de disposición *trans* o *cis*, en función de la disposición que presentan el par de electrones que se asocia a través del enlace de hidrógeno y el anillo aromático del benzaldehído. Según este modelo, la transferencia del grupo etilo desde el reactivo de

zinc al benzaldehído se llevaría a cabo catalizada por una especie bimetálica de níquel y zinc. El Ni (II) se encontraría formando un complejo cuadrado plano coordinado a los dos nitrógenos de amida y a los dos grupos amino del ligando de α -amino amida. Por otra parte, el dimetilzinc se coordinaría a este complejo a través del átomo de oxígeno de los grupos carbonilo del ligando.

En el estudio teórico llevado a cabo se localizaron dos estados de transición para el complejo de Ni **NiValA3**, caracterizados por una única frecuencia negativa, correspondiente a la migración de un grupo metilo desde dimetilzinc hasta el benzaldehído. En la Figura 6.44 se muestran las geometrías optimizadas para los estados de transición caracterizados.

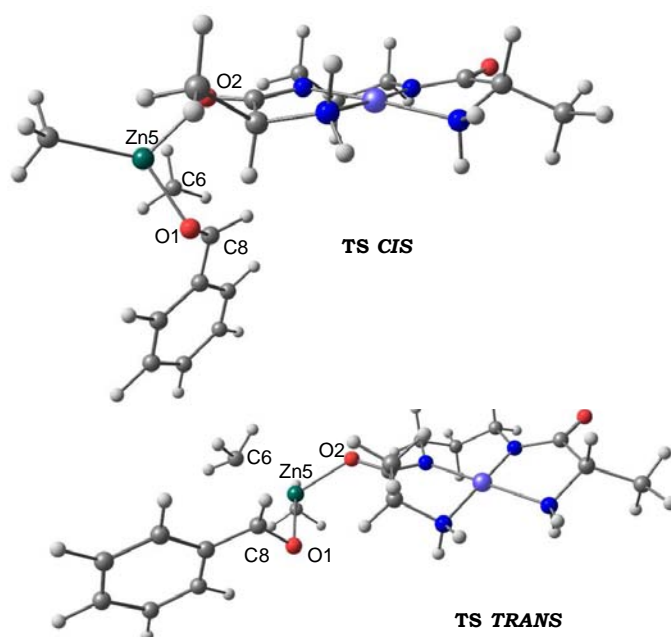


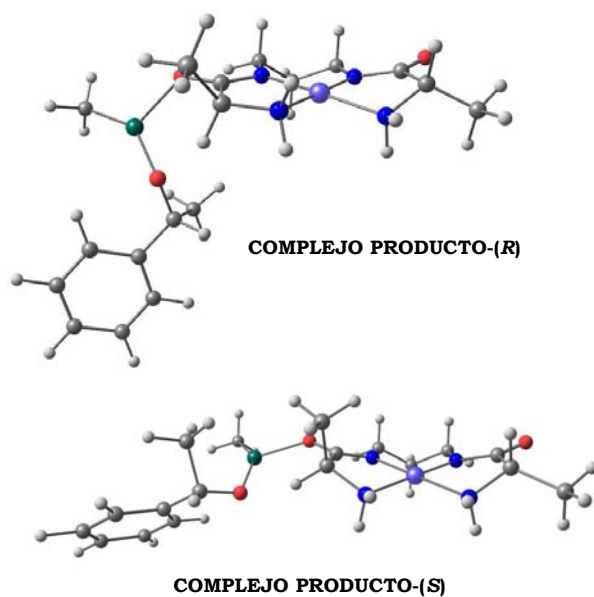
Figura 6.44. Estructuras optimizadas para los estados de transición.

Con el objetivo de poder racionalizar la enantioselectividad observada experimentalmente, hacemos un análisis comparativo de las estructuras de ambos estados de transición caracterizados. Al igual que se ha observado en los complejos de Ni (II) de estequiometría 2:1, los cálculos sugieren una mayor estabilidad para la estructura de disposición *cis*. De este modo, se observa que la estructura de configuración *cis* es 0.8 kcal/mol más estable que la disposición *trans*. En la Tabla 6.9 se muestran algunos parámetros de las geometrías optimizadas para los estados de transición.

Tabla 6.9. Parámetros de las geometrías optimizadas para los estados de transición.

Parámetro	<i>Trans</i>	<i>Cis</i>
Energía relativa	0.8	0.0
O1-Zn5	2.128	2.122
C6-C8	2.319	2.306
Zn5-C6	2.258	2.260
O1-C8	1.285	1.286
O2-Zn5	2.104	2.092
C6-C8-O1	114.4	113.8
O1-C8-Ph	120.4	120.2
Zn5-C6-C8	66.2	66.1
C6-C8-Ph	94.8	94.6
C6-C8-O1-Zn5	-6.5	-8.6

Asimismo, los cálculos teóricos sugieren que el “complejo-producto” de configuración (*R*) es 1.5 kcal/mol más estable es el “complejo-producto” de configuración (*S*).


Figura 6.45. Estructuras optimizadas para los “complejos-producto” de configuración (*S*) y (*R*).

Finalmente, desde un punto de vista cualitativo, la enantioselectividad obtenida a partir de las diferencias energéticas de los estados de transición (0.8 kcal/mol) asumiendo una distribución de Boltzmann a temperatura ambiente es del 80%. Al llevar a cabo la reacción experimentalmente con el complejo **NiAlaA3** se obtuvo un exceso enantiomérico del 73% del (*R*)-1-fenil-1-propanol.

Al igual que en el caso anterior, se estudió el efecto del impedimento en las proximidades del carbono quiral sobre la enantioselectividad. Para ello se llevaron a cabo los cálculos teóricos con un aminoácido con una cadena lateral mas impedida, la valina. En la Tabla 6.10 se muestran las energías relativas de los estados de transición para los complejos **NiValA3** y **NiAlaA3**.

Tabla 6.10. Energías relativas de los estados de transición para los complejos **NiValA3** y **NiAlaA3**.

Complejo	Trans	Cis	e.e.calc (%)	e.e.exp (%)
NiAlaA3	0.8	0.0	76	73
NiValA3	2.7	0.0	99	99

Como sucede en sistemas similares, la diferencia de energía entre los estados de transición se incrementa al aumentar el impedimento estérico en las proximidades del carbono quiral. De este modo, al aumentar el impedimento estérico utilizando el complejo metálico derivado de la valina (**NiValA3**) en lugar de su homólogo de la alanina (**NiAlaA3**), la diferencia energética entre los dos estados de transición aumenta a 2.7 kcal/mol. Este hecho refleja la importancia del impedimento estérico en las proximidades del carbono quiral del aminoácido sobre la enantioselectividad del proceso estudiado.

6.4. CONCLUSIONES.

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos el presente capítulo, se pueden extraer las siguientes conclusiones:

1. En la reacción de adición enantioselectiva de reactivos de dialquilzinc a aldehídos catalizada por complejos de Ni (II) derivados de α -amino amidas de estequiometría 1:1 se determinó que la reacción transcurre a través de un estado de transición tricíclico, siendo la disposición *anti-trans* la más estable y la que condujo a los mejores resultados. Con este ligando los alcoholes resultantes se obtuvieron con una configuración absoluta *S*, en concordancia con los resultados obtenidos experimentalmente.
2. Al estudiar mediante cálculos teóricos el efecto del aminoácido sobre la enantioselectividad de la adición de reactivos de dialquilzinc a aldehídos se ha observado un efecto significativo del impedimento estérico en las proximidades del carbono quiral, al igual que se ha observado experimentalmente. Así, los cálculos sugieren que los mejores resultados se obtienen al llevar a cabo la reacción en presencia de ligandos derivados de aminoácidos con sustituyentes voluminosos, tales como la *t*-butilglicina y fenilalanina.
3. En la reacción de adición enantioselectiva de reactivos de dialquilzinc a aldehídos catalizada por complejos de Ni (II) derivados de α -amino amidas de estequiometría 2:1 se determinó que la reacción transcurre a través de un estado de transición tricíclico, siendo la disposición *trans* la más estable y la que condujo a los mejores resultados. Los cálculos teóricos sugieren que con este complejo de Ni (II) se obtienen los productos de adición con una configuración absoluta *R*, en concordancia con los resultados obtenidos a nivel experimental. Asimismo se ha observado un aumento significativo al aumentar impedimento estérico en las proximidades del carbono quiral, al igual que se ha observado a nivel experimental.
4. En la reacción de adición enantioselectiva de reactivos de dialquilzinc a aldehídos catalizada por ligandos de tipo bis(amino amida) se determinó que la reacción transcurre a través de un estado de transición donde el átomo central de Zn (II) está pentacoordinado. Entre los cuatro estados de transición tricíclicos, el de disposición *anti-trans* resulta ser el más estable y el que favorece la formación de alcoholes secundarios con una configuración absoluta *S*. Del mismo modo que sucede en los ligandos anteriores, al estudiar el efecto del aminoácido sobre la enantioselectividad, se ha observado un aumento

significativo al aumentar impedimento estérico en las proximidades del carbono quiral, al igual que se ha observado experimentalmente.

5. En la reacción de adición enantioselectiva de reactivos de dialquilzinc a aldehídos catalizada por complejos de Ni (II) derivados de bis(amino amidas) se ha determinado que la reacción transcurre a través de un estado de transición similar al propuesto para los complejos de Ni (II) 2:1 de α -amino amidas. Entre los posibles estados de transición, el de disposición *trans* resulta ser el más estable y el que favorece la formación de alcoholes secundarios con una configuración absoluta *R*. Del mismo modo que sucede en los complejos de Zn (II), al estudiar el efecto del aminoácido sobre la enantioselectividad, se ha observado un aumento significativo al aumentar impedimento estérico en las proximidades del carbono quiral, al igual que se ha observado experimentalmente.