

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL LITORAL



FACULTAD DE BIOQUÍMICA Y CIENCIAS BIOLÓGICAS

Tesis para la obtención del Grado académico de Doctora en Ciencias Biológicas

**“DISEÑO, SÍNTESIS Y EVALUACIÓN DE
NOVEDOSOS LIGANDOS QUIRALES DERIVADOS
DE TADDOL”**

Lic. Jesica Paola PEROTTI

Director: Dr. Santiago E. Vaillard

Co-Director: Prof. Dr. Ricardo J. A. Grau[†]

Laboratorio de Química Fina- INTEC I- Predio CCT Santa Fe-
Universidad Nacional del Litoral

-2012-

*“Dios no manda cosas imposibles, sino que,
al mandar lo que manda, te invita a hacer
lo que puedas, pedir lo que no puedas
y te ayuda para que puedas”*

San Agustín

“Estoy aquí esta noche gracias a tí.

Tú eres mi única razón de ser.

Eres todas mis razones”

John Nash

A Víctor, por su amor incondicional

“Todo lo que necesitas es amor”

John Lennon

*A mis padres, por su gran amor,
por enseñarme a seguir adelante,
por ser mi ejemplo del esfuerzo.*

A mi abuela Lala.

A la memoria de mis abuelos Héctor, Gilberto y Ramona.

A toda mi familia.

“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un esfuerzo total es una victoria completa”

Mahatma Gandhi

A la memoria del Prof. Dr. Ricardo Grau y

la Prof. Dra. María Inés Cabrera.

Al Dr. Santiago Vaillard.

A la Dra. Raquel Cravero.

A la Dra. Liliana Luna.

“El agradecimiento es la memoria del corazón”

J. B. Massieu

Y miro hacia atrás y pasaron cinco años... cuánto fue lo vivido! Cuando pisé por primera vez el laboratorio, me acuerdo la emoción que sentí, saber que tenía por delante un desafío y puse todas mis energías en ello. Pasaron muchas cosas desde ese día, algunas muy buenas y con momentos muy felices y otras con momentos muy amargos, pero que me ayudaron a crecer y darme cuenta que aún en los peores momentos uno puede salir adelante... creo que aprendí algo, o bastante según el punto de vista con que se lo mire, pero por sobre todas las cosas crecí como persona, aprendí a valorar mi propio esfuerzo y el ajeno para que las cosas salgan lo mejor posible y me dí cuenta que nunca estuve sola, estuve rodeada de cariño y amor tanto en las personas que me acompañaron día a día en el trabajo como en mi vida personal. Por eso, presentar hoy la tesis tiene para mí, muchos significados después de vaivenes y momentos de incertidumbre. Pero también aprendí algo, nunca hay que bajar los brazos y cuando se llega a la meta después de mucho esfuerzo, los frutos son muy dulces...

Primero quiero agradecerle al amor de mi vida Víctor, por todo lo que me ha apoyado en estos años 10 años que estamos juntos, por brindarme siempre un consejo sincero. Gracias por estar siempre a mi lado. También quiero agradecerles a mis padres, por su preocupación y cariño constante, por enseñarme a ser siempre perseverante.

La finalización de esta tesis se debe a muchas personas que participaron en ella, pero en especial a Ricardo Grau, quien nunca perdió la fe en mí y me tendió una mano cuando el camino era vacilante. Sin su apoyo no lo hubiese logrado... A Ma. Inés por su afecto y por las charlas amenas. Gracias a ambos por los años compartidos, su partida dejó un gran vacío... todos los recordamos con el mayor de los cariños. También quiero

agradecerle a mi director Santiago, por haberme aceptado trabajar a su lado en su proyecto, por contestarme las dudas y contagiarme entusiasmo. En especial, por la ayuda con este escrito.

Finalmente, a mis amigos... a Ludmila por ser mi apoyo incondicional. Gracias por la amistad sincera. A Fernanda por su compañía en el laboratorio, por contestar mis dudas y brindarme siempre un día de trabajo con alegría. A mis compañeros de oficina, Negro, Nico y Soni, por los mates, charlas de aliento y amistad recibida. A Nico por las innumerables ayudas con los programas de la compu y por los mates siempre listos. A Soni por su calidez como persona y al Negro por hacernos reír tanto y dar siempre lo mejor. A Mari por su buen humor y amistad constantes. A Luciano, por todas las charlas filosóficas, risas compartidas y por las enseñanzas de italiano. A mis compañeros Andrea, Lorena, Mario, Ale y Lucila.

A mis amigas de siempre, Ago y Lu que sin entender este mundo de la investigación me brindaron siempre comprensión y aliento. A mis amigos de la Facu Álvaro, Vicky, Agus, Aye y Nori que perduraron estos años, por las charlas, las comidas compartidas y las risas.

A mis hijas negritas de cuatro patas, Chuly y Abril, por su compañía e inmenso amor.

Un agradecimiento especial a Raquel y Liliana, por su cariño y ayuda constante sin pedir nada a cambio, por enseñarme y colaborar con este proyecto. A Sergio y Pablo, por la buena predisposición para realizar los espectros lo antes posible.

A Dios por ayudarme cuando la tristeza y la desesperanza me golpeó fuerte... por no dejarme caer. Gracias por darme tanto para ser feliz...

Finalmente, quiero agradecer a la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas de la UNL por haberme aceptado como tesista y por su seguimiento todos estos años. A CONICET por la beca recibida.

ÍNDICE

	pág.
RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	6
I.1 Consideraciones generales	7
I.2 Importancia de la quiralidad en los sistemas biológicos	10
I.3 Fuentes de quiralidad	17
I.4 Métodos para la obtención de compuestos quirales	19
I.4.1 Resolución de mezclas racémicas	19
I.4.2 Método controlado por sustrato	22
I.4.3 Síntesis asimétrica	23
I.4.3.1 Método controlado por auxiliares quirales	23
I.4.3.2 Método controlado por reactivos quirales	25
I.4.3.3 Método controlado por catalizadores quirales	27
I.5 Ligandos derivados de fósforo utilizados en reacciones de catálisis asimétrica mediadas por metales de transición	29
I.5.1 Fosfinas	30
I.5.2 Fosfitos	34
I.5.3 Fosfonitos	38
I.5.4 Fosforamiditos	39
I.6 “Ligandos privilegiados”	44
I.7 Clasificación de ligandos en monodentados, bidentados y tridentados	45
I.8 Complejos formados por heterocombinación de ligandos	48
OBJETIVOS	50
II Objetivos Generales	51
II.1 Objetivos Específicos	51
MATERIALES Y MÉTODOS	52
III.1 Métodos generales	53

III.2 Métodos cromatográficos	54
III.3 Reactivos, gases y solventes	55
III.4 Información experimental. Caracterización de compuestos	56
RESULTADOS Y DISCUSIÓN	80
IV.1 TADDOL y derivados en catálisis asimétrica	81
IV.2 Síntesis de TADDOL, DIMPTH(OH) ₂ y análogos diméricos	89
IV.3 Síntesis de ligandos derivados de DIMPTH(OH) ₂ y <i>bis</i> - DIMPTH(OH) ₂	91
IV.3.1 Síntesis de fosfonitos	91
IV.3.2 Síntesis de fosfitos	94
IV.3.3 Síntesis de fosforamiditos	97
IV.4 Evaluación de los ligandos L1-6 en la reacción asimétrica de adición conjugada de Et ₂ Zn a sustratos α,β -insaturados	110
IV.4.1 Reacción asimétrica de adición conjugada 1,4 catalizada por Cu de reactivos organometálicos a sustratos insaturados	110
IV.4.2 Ciclo catalítico	115
IV.4.3 Evaluación de los ligandos L1-6 en la reacción de AC enantioselectiva catalizada por Cu de Et ₂ Zn a cetonas α,β -insaturadas cíclicas y acíclicas	118
IV.4.4 Evaluación de los ligandos L1-6 en la reacción de AC enantioselectiva catalizada por Cu de Et ₂ Zn a nitroalquenos	126
CONCLUSIONES	131
ANEXO	134
BIBLIOGRAFÍA	160

ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

ADN: ácido desoxirribonucleico

ARN: ácido ribonucleico

BINAP: 2,2'-bis(difenilfosfino)1,1'-binaftilo

BINOL: 1,1'-bi-2-naftol

BPE: bifosfolano-etano

Bu: grupo butilo

Bz: bencilacetona

°C: grados centígrados

CG: cromatografía gaseosa

cm: centímetro/s

COD: ciclooctadieno

d: doblete

dd: doble doblete

DIMPTH(OH)₂: , α , α' , α' -tetrametil-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol

DIOP ((4*R*,5*R*)-4,5-bis(difenilfosfinometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano

DMAP: 4-*N,N*-dimetilaminopiridina

DMF: *N,N*-dimetilformamida

ee: exceso enantiomérico

h: hora/s

Hz: hercio/s

IR: infrarrojo

LAH: hidruro de Li y Al

LDA: di-*isopropil* amiduro de litio

Lit.: literatura

M: molar

m: multiplete

mg: miligramo/s

mL: mililitro/s

mmol: milimol/es

Ms: grupo mesilo

NMM: *N*-metilmorfolina

OTf: grupo trifluorometanosulfonato

Pf: punto de fusión

RMN: Resonancia Magnética Nuclear

s: singlete

t: triplete

TA: temperatura ambiente

TADDOL: $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol

THF: tetrahidrofurano

TMS: tetrametilsilano

Ts: grupo tosilo

vs: versus

RESUMEN

RESUMEN

La síntesis asimétrica consiste en la preparación enantioselectiva de moléculas quirales. La quiralidad es una propiedad de simetría de los objetos tridimensionales. Muchos compuestos pueden obtenerse de dos formas diferentes en donde las estructuras moleculares constitucionales son idénticas pero difieren en el ordenamiento tridimensional de los átomos, de tal manera que son imágenes especulares recíprocas. Estas moléculas que no se pueden superponer, se denominan *quirales* y son *enantiómeros* una de la otra. Los enantiómeros deben considerarse como compuestos químicos diferentes, particularmente para propósitos biológicos. Existen numerosos métodos para preparar un compuesto de forma enantioselectiva, entre los que encontramos a la resolución de mezclas racémicas, el método controlado por sustrato y la síntesis asimétrica. La forma más sofisticada actualmente, consiste en la utilización de catalizadores quirales formados por un metal de transición y un ligando quiral.

El objetivo de esta tesis fue diseñar y preparar ligandos quirales de fósforo derivados de análogos de TADDOL para su uso en la reacción asimétrica de adición conjugada de dietilzinc a sustratos α,β -insaturados. El análogo de TADDOL, el compuesto DIMPTH(OH)₂, posee dos grupos metilos en el carbinol, y sólo se conoce un caso donde se emplearon derivados de fósforo de esta estructura como ligandos quirales. Además, el comportamiento químico de DIMPTH(OH)₂ es diferente del de TADDOL, por lo que decidimos diseñar y preparar fosfitos, fosfonitos y fosforamiditos derivados de DIMPTH(OH)₂. Asimismo, no se conocen ligandos de fósforo derivados de la estructura rígida *bis*-DIMPTH(OH)₂, por lo que nos propusimos preparar ligandos derivados de ésta. Finalmente se obtuvieron siete ligandos, cuatro de los cuales son derivados de DIMPTH(OH)₂, dos de *bis*-DIMPTH(OH)₂ y uno deriva de TADDOL. Se obtuvo la amina quiral derivada de TADDOL, pero no se lograron ligandos derivados de ella.

Los ligandos nuevos obtenidos fueron evaluados en la reacción de adición conjugada asimétrica de dietilzinc a enonas cíclicas α,β -insaturadas, a enonas acíclicas α,β -insaturadas y a nitroalquenos α,β -insaturados. Se evaluaron los ligandos en la adición de dietilzinc a las enonas 2-ciclohexenona y 2-ciclopentenona, representativas de las enonas α,β -insaturadas cíclicas. Se obtuvieron bajos excesos enantioméricos, excepto con el ligando quiral que posee el sustituyente mentol. Se evaluaron los ligandos obtenidos en la adición de dietilzinc a enonas α,β -insaturadas acíclicas, donde

los ligandos demostraron ser mas reactivos y selectivos que con las enonas cíclicas. Se evaluaron los ligandos en la adición de dietilzinc a nitroalquenos, aunque no se observaron los resultados esperados con este tipo de sustratos. Los ligandos dieron excesos enantioméricos de bajos a moderados y fueron muy reactivos en casi todos los casos.

SUMMARY

Enantioselective preparation of chiral molecules is known as asymmetric synthesis. Chirality is a property of symmetry of three dimensional objects. Many compounds may be obtained in two different ways in which constitutional molecular structures are identical but differ in the three dimensional arrangement of atoms, so that they are mirror reciprocal images. These molecules that can not overlap and are called chiral enantiomers from one to another. The enantiomers should be considered as different chemical compounds, particularly for biological purposes. Several methods for preparing a compound of in an enantioselective way are reported in the literature, among which we find the resolution of racemic mixtures, the substrate controlled method and asymmetric synthesis. Currently, the most sophisticated form is the use of chiral catalysts consisting of a transition metal and a chiral ligand.

The goal of this thesis was to design and prepare chiral phosphorus ligands derived from TADDOL analogues for their use in the asymmetric conjugate addition reaction of Et_2Zn to α,β -unsaturated substrates. The analogue of TADDOL, the compound $\text{DIMPTH}(\text{OH})_2$, has two methyl groups in the carbinol, and there is only one known case where phosphorus derivatives used this structure as chiral ligands. In addition, the chemical behavior of $\text{DIMPTH}(\text{OH})_2$ is different from TADDOL, so we decided to design and prepare phosphites, phosphonites and phosphoramidites derived from $\text{DIMPTH}(\text{OH})_2$. Moreover, the phosphorus ligands derived from rigid structure *bis*- $\text{DIMPTH}(\text{OH})_2$ are not known, so we decided to prepare derivatives of these structure. Finally, we obtained seven ligands, four of which are derived from $\text{DIMPTH}(\text{OH})_2$, two from *bis*- $\text{DIMPTH}(\text{OH})_2$ and one derived from TADDOL. TADDOL derived chiral amine was successfully prepared, but we did not achieve ligands from it.

The synthesized ligands were evaluated in the asymmetric conjugate addition reaction of diethylzinc to α,β -unsaturated cyclic enones, α,β -unsaturated acyclic enones and nitroalkenes. Ligands were assessed in the addition of diethylzinc to 2-ciclohexenone and 2-pentenone, which are representative of α,β -unsaturated cyclic enones. Low enantiomeric excesses were achieved, except with the chiral ligand derived from menthol. Ligands were assessed in the addition of diethylzinc to α,β -unsaturated acyclic enones being more reactive and selective than with cyclic enones. Finally, ligands obtained were assessed in the addition of diethylzinc to nitroalkenes, but the expected

results were not observed with such substrates. The ligands gave low to moderate enantiomeric excesses and were very reactive in almost all cases.

INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

I.1 Consideraciones generales

La síntesis asimétrica consiste en la preparación enantioselectiva de moléculas quirales. El término “quiral”, fue implementado por Lord Kelvin en 1904, y proviene de la palabra griega *kheir* que significa mano, en alusión a las manos de una persona que son imágenes especulares una de la otra, pero que no se pueden superponer.

El concepto de quiralidad se conoce en el campo de la química desde 1870 cuando se descubrieron varias sustancias con la misma constitución y conectividad, pero que, sin embargo, eran diferentes. En el siglo XVII el científico danés Huygens observó que la luz visible que pasaba a través de una variedad de la calcita vibraba en solo un plano. En 1780, Scheel aisló de la leche agria el ácido α -hidroxipropiónico (ácido láctico), el cual era diferente al encontrado por Berzelius en los tejidos musculares en 1807 (Fall y Szerlip, 2005). Así, se estableció en 1848 que el ácido proveniente del músculo rotaba la luz polarizada hacia la derecha, es decir era dextrógiro (+), mientras que el obtenido por fermentación de la leche la rotaba hacia la izquierda, siendo levógiro (-). En 1809 el científico Malus Etienne, al igual que Huygens, descubrió que la luz transmitida por un determinado cristal de CaCO_3 estaba polarizada en un único plano (Malus, 1809). Unos años más tarde, otro científico francés, Jean Baptiste Biot, encontró que un cristal de cuarzo (SiO_2) rotaba el plano de la luz 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. Biot concluyó correctamente que la “actividad óptica” era una propiedad inherente en dichos cristales (Biot, 1812; Arago, 1811).

A pesar de estos avances, fue Pasteur quien con sus observaciones introdujo los primeros conceptos de la estereoquímica y permitió avances inimaginables en esta área. En el año 1848, Pasteur trabajó con tartrato de amonio y sodio, y observó que aquel que provenía de los seres vivos rotaba el plano de la luz polarizada, pero el sintetizado no. Separó meticulosamente los cristales con pinzas y demostró que si bien presentaban la misma constitución y conectividad, éstos eran compuestos diferentes ya que rotaban el plano de la luz polarizada de forma distinta (figura 1; Pasteur, 1848; Kauffman y Myers, 1998). Esto condujo en el año 1874 a que van't Hoff y Le Bel propusieran que la

asimetría implicaba que el átomo de carbono con hibridación sp^3 era un tetraedro. En este modelo, las moléculas que presentan asimetría lo hacen debido a que poseen átomos de carbono sustituidos con cuatro grupos o átomos diferentes (a-d) y orientados hacia las esquinas de un tetraedro, en cuyo centro está situado el átomo de carbono (figura 1; Juaristi, 2007). Con estos conceptos, se pudieron explicar los hallazgos de Pasteur.

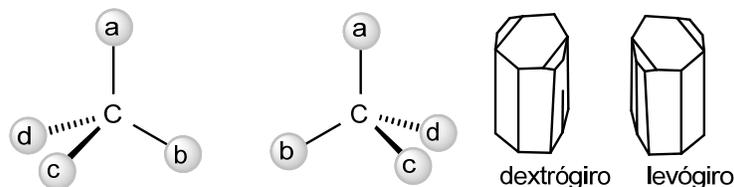


Figura 1: (izquierda) Dos átomos de carbono tetraédricos en cuyo centro se encuentra el carbono y en los vértices los sustituyentes. Ambos son imágenes especulares no superponibles. (derecha) Cristales de tartrato de sodio y amonio de Pasteur: según cómo se ubican las caras de los cristales, la luz polarizada en el plano gira hacia la derecha (dextrógiro) o hacia la izquierda (levógiro).

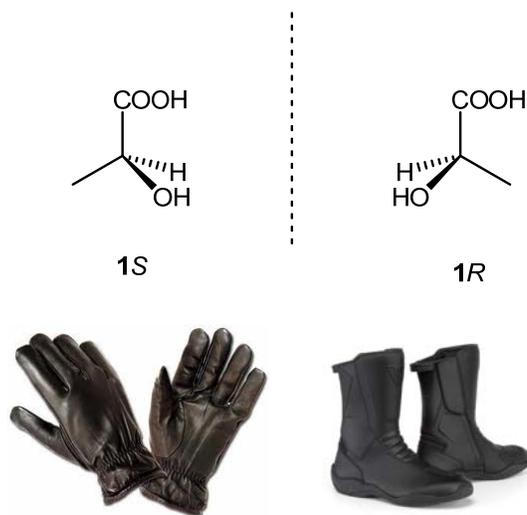


Figura 2: Imágenes especulares recíprocas no superponibles y por lo tanto, quirales.

La quiralidad es una propiedad de simetría fundamental de los objetos tridimensionales. Muchos compuestos pueden obtenerse de dos formas diferentes en donde las estructuras moleculares constitucionales son idénticas pero difieren en el

ordenamiento tridimensional de los átomos, de tal manera que son imágenes especulares recíprocas. Estas moléculas que no se pueden superponer se denominan *quirales* y son *enantiómeros* una de la otra. Al átomo de carbono quiral, se lo denomina comúnmente *centro estereogénico*. Por ejemplo, las manos de una persona son imágenes especulares una de la otra pero no son superponibles. Otros ejemplos incluyen los zapatos, los guantes (figura 2), y a nivel molecular, los aminoácidos que forman las proteínas que se encuentran como enantiómeros levógiros; el ácido láctico (**1S** y **1R**, figura 2); y la ribosa y la desoxirribosa, que forman el ADN y ARN, y que son dextrógiros.

Los enantiómeros poseen propiedades químicas y físicas idénticas en ausencia de una influencia quiral externa. Es decir, tienen el mismo punto de fusión, solubilidad, tiempo de retención cromatográfico y espectros de IR y RMN idénticos; a excepción de la dirección en que rotan la luz polarizada. La mezcla equimolecular de dos enantiómeros produce una muestra denominada mezcla racémica, que se caracteriza por tener las mismas propiedades físicas y químicas que los enantiómeros separados, pero que es ópticamente inactiva. Debido a que tanto las propiedades químicas como el comportamiento espectroscópico y cromatográfico no cambian, para poder analizar los enantiómeros, se introduce una influencia quiral externa que provoca que se comporten de manera diferente y sea posible su discriminación.

Una reacción química asimétrica puede definirse como una transformación en donde una unidad aquiral presente en un sustrato, es convertida en una unidad quiral, de tal forma que los posibles enantiómeros se forman en cantidades desiguales. El principal objetivo de la síntesis asimétrica es maximizar la *enantioselectividad*, es decir lograr la mayor proporción posible de uno de los enantiómeros. La cantidad relativa de cada uno de los enantiómeros en una mezcla, se caracteriza numéricamente por el *exceso enantiomérico* (ee%) y se define como la proporción del enantiómero mayoritario menos la del enantiómero minoritario y se expresa como porcentaje (Aitken y Kilenyi, 1992).

$$ee\% = \frac{\text{enantiómero mayoritario} - \text{enantiómero minoritario}}{\text{enantiómero mayoritario} + \text{enantiómero minoritario}} \times 100$$

Se utilizan tres sistemas diferentes para clasificar y nombrar a los enantiómeros. El primer sistema de nomenclatura de estereoisómeros es el d/l, ó (+)/(-), que se basa en la dirección en la que el enantiómero rota el plano de la luz polarizada. Aquellos que la rotan a la derecha se indican como dextrorrotatorios d ó (+), y aquellos que la rotan a la

izquierda son levorrotatorios l ó (-). La mezcla racémica se denomina como d/l ó (+)/(-). La dirección a la cual la luz es rotada es independiente de si el centro estereogénico es *R* o *S*. El segundo, el sistema D/L, se basa en la comparación con un compuesto de referencia como el carbohidrato D-gliceraldehído o el aminoácido L-serina. Esta terminología se aplica a las moléculas naturales como ser los L-aminoácidos y los D-azúcares. El tercer sistema está basado en la secuencia en la que se encuentran los átomos o grupos alrededor del centro quiral. A estos grupos se les asigna una prioridad según el sistema de Cahn-Ingold-Prelog o sistema (*R*, *S*). Al átomo de prioridad más baja, se le asigna el número 4 (visible como un círculo en la figura 3) y se ubica hacia atrás en el tetraedro. Es el único sistema que permite describir la configuración absoluta de compuestos con más de un centro quiral. Si el orden de prioridad de los grupos forma un círculo con sentido acorde a las agujas del reloj la configuración es *R*, de *rectus*; caso contrario se denomina *S*, de *sinister* (Patocka y Dvorak, 2004; Carey, 2007).

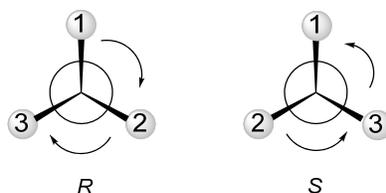


Figura 3: Representaciones gráficas de la configuración (*R*, *S*) según la prioridad de los grupos unidos al carbono asimétrico ubicado en el centro.

I.2 Importancia de la quiralidad en los sistemas biológicos.

Desde hace unos 30 años la preparación de drogas enantioméricamente puras cobran cada vez mas importancia para la industria farmacéutica. Aproximadamente el 56% de las drogas actualmente disponibles, son compuestos que poseen al menos un átomo de carbono quiral, de las cuales el 88% se comercializan y utilizan como racematos (Rentsch, 2002).

Los enantiómeros deben considerarse como compuestos químicos diferentes, particularmente para propósitos biológicos; por lo tanto, un medicamento que es

suministrado como racemato contiene 50% de impureza que corresponde al enantiómero que puede no poseer la actividad terapéutica deseada.

Estos conceptos de estereoquímica y estereoselectividad en un proceso biológico se remontan a Pasteur, van't Hoff y Le Bel hace 100 años. En sus memorias Pasteur dijo: "*La mayoría de los productos naturales, los productos esenciales para la vida son asimétricos y poseen tal asimetría que sus imágenes no son superponibles. Esto establece tal vez la única línea de demarcación que al presente puede trazarse entre la química de la materia sin vida y la química de la materia viviente*".

La naturaleza presenta morfológicamente una gran simetría, pero a nivel molecular es altamente asimétrica debido en gran parte a la quiralidad inherente al átomo de carbono, que es uno de los constituyentes mayoritarios de las moléculas biológicas (Ariens, 1986). Los procesos de la vida se caracterizan por un elevado nivel de organización dinámica que requiere una intrincada red regulatoria de comunicaciones inter e intracelulares. La información es controlada por mensajeros que interactúan selectivamente en sitios particulares de enzimas, receptores, moléculas transportadoras, etc.; y cuya interacción depende de la complementariedad química entre estos agentes quirales (Ariens, 1988). Un compuesto quiral bioactivo interacciona con su receptor de forma quiral y los dos enantiómeros de un par pueden ser discriminados por un receptor. Por tal motivo, puede ocurrir que los dos enantiómeros de una droga racémica interactúen con un receptor de forma diferente. Como las enzimas y los receptores celulares son quirales, los dos enantiómeros de un droga racémica pueden ser absorbidos, activados o degradados de manera muy diferente tanto *in vivo* como *in vitro*. Como resultado de estas interacciones asimétricas los enantiómeros pueden tener no sólo diferente grado de actividad sino también actividad diferente.

Los compuestos biológicamente activos, como los neurotransmisores, hormonas y drogas, a menudo son muy selectivos; ya que los enantiómeros pueden ser discriminados por los sitios activos de receptores específicos o enzimas con los que interactúan. Esta capacidad de interacción requiere complementariedad química entre el agente bioactivo y el sitio de acción, que involucra a los grupos funcionales presentes en el compuesto, así como también el ordenamiento espacial y configuración estérica (Ariens, 1984).

La teoría de "la interacción de tres puntos" establece que el alto grado de complementariedad del enantiómero más activo, el eutómero, se da porque se producen al menos tres puntos de interacción con el sitio de acción. No sucede lo mismo con el

otro enantiómero, por lo que su actividad es baja o nula (llamado comúnmente distómero). Una medida de la estereoselectividad de un estereoisómero es la relación eudísmica, que es el cociente entre la actividad del eutómero y el distómero (Crossley, 1992).

En la figura 4, los diagramas I y II representan dos enantiómeros, mientras que III es la superficie específica del receptor en los tejidos. Para producir el máximo efecto fisiológico, una droga debe unirse al receptor de tal manera que los grupos B, C y D de la droga coincidan con el B', C' y D' del receptor. Tal coincidencia puede solo ocurrir con el enantiómero (I), que por lo tanto representa la forma más activa de la droga (Easson y Stedman, 1933).

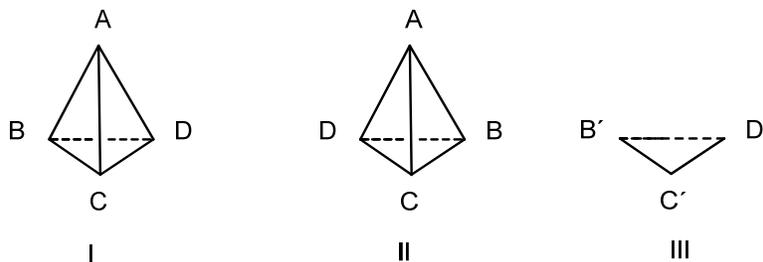


Figura 4: Representación de la teoría de interacción de tres puntos para interacción de un eutómero con su receptor.

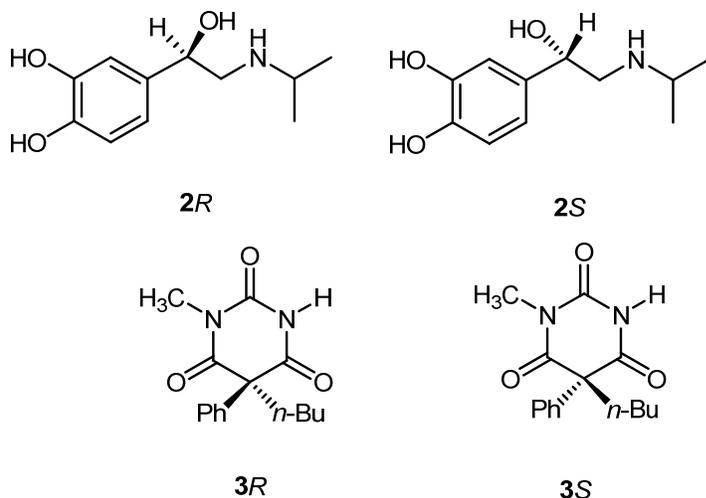
Otra forma de ver esta complementariedad química es a través del principio de llave-cerradura, visualizándolo no como algo estático sino como un proceso dinámico de adaptación mutua entre el sustrato y la enzima ó molécula mensajera y el receptor. El principio de complementariedad implica la distribución de carga en la interfase de las moléculas que interactúan y la estructura espacial de ambos.

La estereoquímica de los enantiómeros hace que éstos se relacionen de forma diferente con el receptor y que haya diferencias significativas en la propiedades farmacodinámicas y farmacocinéticas (Fall y Szerlip, 2005). Un compuesto químico exhibe actividad estereoespecífica si la actividad farmacológica reside en un solo estereoisómero, pero si la actividad farmacológica se encuentra predominantemente, pero no de forma exclusiva en uno, se dice que tiene actividad estereoselectiva (Patocka y Dvorak, 2004).

Debido a que las relaciones eudísmicas entre eutómeros y distómeros pueden variar, no es del todo exacto catalogar como inactivos a los distómeros. Estos términos

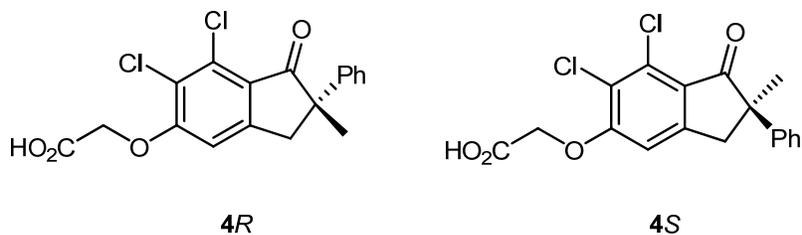
se aplican solo a una actividad biológica específica, ya que los distómeros pueden poseer una actividad menor o diferente, pero ser activos de todas formas.

En algunos casos, los enantiómeros pueden actuar como antagonistas competitivos, es decir, pueden tener actividades opuestas. Por ejemplo, mientras que el isómero **2R** de la isopropilnoradrenalina (isoprenalina) actúa sobre los receptores α 1-adrenérgicos de rata, el isómero **2S** es antagonista competitivo.



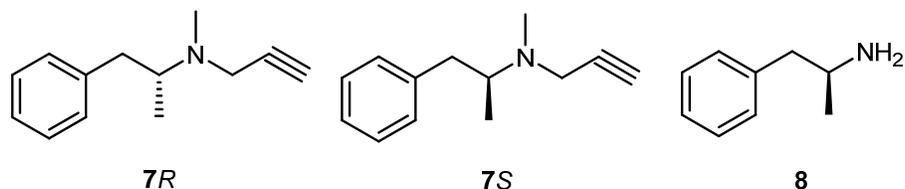
Por otro lado, los enantiómeros pueden tener efectos opuestos sin involucrar un antagonismo competitivo. Por ejemplo, el barbitúrico **3R** actúa como depresivo, mientras que el enantiómero **3S** es un anticonvulsivo (Juaristi, 2007).

Se conocen pocos ejemplos donde el uso de la mezcla racémica es preferible al eutómero puro.

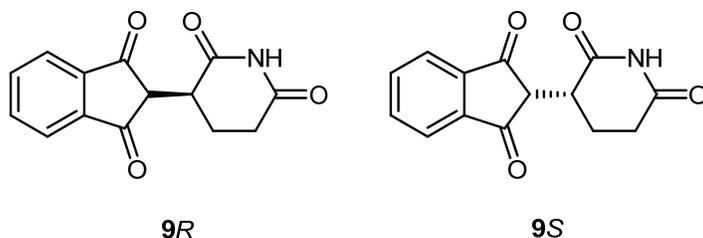


En algunos de estos casos, el distómero puede antagonizar un efecto colateral del eutómero. La indacrinona **4** y diuréticos relacionados son un ejemplo de este tipo de actividad. El enantiómero **4R** es responsable tanto de la acción diurética como de la retención de ácido úrico. El enantiómero **4S** actúa como uricosúrico, es decir, estimula la excreción renal de ácido úrico antagonizando el efecto lateral indeseado causado por

También se conocen casos donde el distómero puede estar involucrado estereoselectivamente en la toxicación. Un ejemplo es la selegilina **7**. El enantiómero **7R** es el eutómero y se utiliza como antidepresivo o droga anti-Parkinson. El enantiómero **7S**, que se convierte a (*S*)-(+)-anfetamina (**8**), actúa como estimulante del sistema nervioso central. Los productos metabólicos del enantiómero **7R** son poco activos (Reynolds y col., 1978).



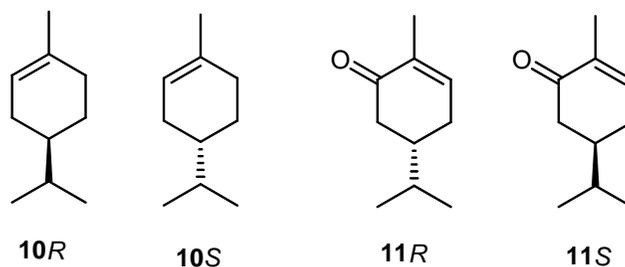
En otros casos, el distómero puede ser muy tóxico. En el año 1957 se introdujo en el mercado la talidomida (**9**) para el tratamiento de mujeres embarazadas con malestar matinal. Esta droga marcó el inicio de una nueva era en la preparación y comercialización de fármacos en su forma enantioméricamente pura.



La acción terapéutica de la talidomida era la de sedante que producía un sueño natural y calmado y que, en principio, no era tóxica. Sin embargo en el año 1961, Lenz observó que aquellas madres que consumieron la droga durante su embarazo daban a luz niños con malformaciones. Ese mismo año McBride indicó que la droga suministrada de forma racémica podía ser teratogénica. Estos hallazgos fueron rápidamente confirmados por otros médicos y como consecuencia la talidomida fue retirada del mercado. Sin embargo, la medida no fue tomada a tiempo y alrededor de 10.000 niños nacieron con diversas malformaciones en todo el mundo. El enantiómero **9R** posee actividad sedante, mientras que las propiedades teratogénicas se encuentran en el enantiómero **9S**. Además, algunos estudios recientes indican que ambos enantiómeros son inestables y que en condiciones fisiológicas racemizan espontáneamente, por lo que

el suministro del enantiómero **9R** no soluciona los problemas asociados al uso de la droga. En la actualidad, la talidomida se vuelve a utilizar, con el apoyo de la [OMS](#), en algunos países, porque se ha comprobado su eficacia en enfermedades como la [lepra](#). También se están realizando ensayos con talidomida y algunos de sus derivados en enfermos con ciertos tipos de [cáncer](#).

También se conocen casos donde los estereoisómeros producen una respuesta biológica diferente sin implicar un efecto terapéutico. Por ejemplo, el (*R*)-(+)-limoneno (**10R**) huele a naranjas, mientras que el (*S*)-(-)-limoneno (**10S**), a limón. Una situación similar ocurre con la carvona (**11**). El enantiómero **11S** huele a menta, mientras que el enantiómero **11R** a alcaravea (hierba con aroma similar a la zanahoria; Clayden y col., 2001). La diferencia con que se percibe un olor o un sabor está relacionado directamente a cómo estas moléculas interactúan con las células de los órganos sensoriales, específicamente con los receptores involucrados (Brenna y col., 2003).



El ibuprofeno es un agente antiinflamatorio no esteroide, utilizado frecuentemente para el alivio sintomático de la cefalea, dolor dental, dolor muscular o [mialgia](#), síndrome febril y dolor tras una cirugía. El enantiómero *R* del ibuprofeno no tiene efecto terapéutico, siendo la forma activa el enantiómero *S*. En condiciones fisiológicas normales ocurre la conversión metabólica en el hígado, por lo que se prefiere la administración del eutómero ya que el funcionamiento hepático depende de las condiciones en que se encuentre el paciente (Geisslinger, y col., 1990).

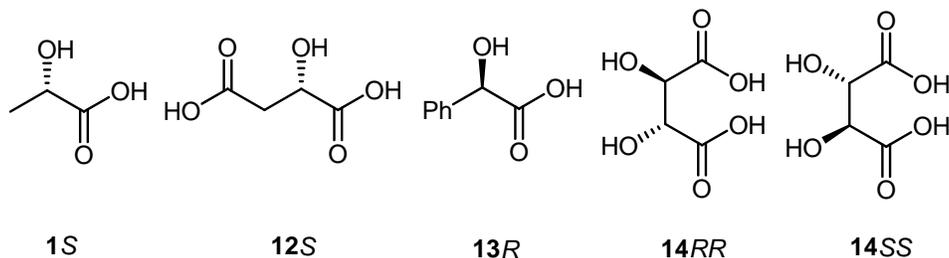
De los ejemplos citados anteriormente, se destaca la importancia de considerar a los estereoisómeros como compuestos químicos diferentes porque poseen actividades biológicas distintas. Tal vez el ejemplo más estremecedor sea el de la talidomida, cuyas devastadoras consecuencias marcaron una tendencia decreciente en la comercialización de fármacos racémicos.

I.3 Fuentes de quiralidad.

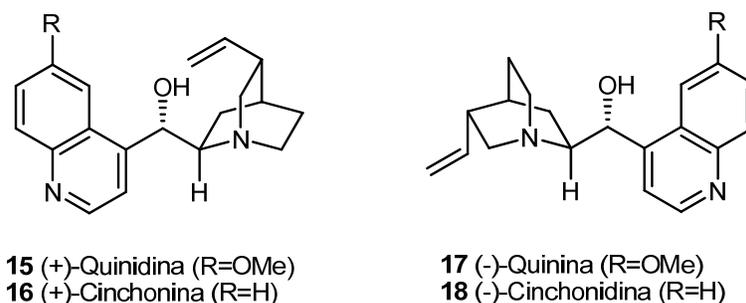
Los productos naturales, como los carbohidratos y aminoácidos, son compuestos económicos y abundantes que están disponibles con una alta pureza enantiomérica (Blaser, 1992). Debido a esto, los carbohidratos son una de las fuentes de quiralidad y diversidad estructural mas utilizada en síntesis asimétrica. Los aminoácidos naturales también son muy utilizados como material de partida en diversas estrategias de síntesis. Por ejemplo, los aminoalcoholes obtenidos de diversos aminoácidos se emplean en la reducción enantioselectiva de cetonas proquirales formando un complejo quiral con LiAlH_4 (Brown, y col., 1991). Existen veinte α -aminoácidos quirales naturales que constituyen las proteínas, excluyendo a la glicina que es aquiral (Aitken y Kilenyi, 1992). Los aminoalcoholes, que pueden obtenerse por la reducción del grupo carboxilo, también son muy empleados en síntesis asimétrica. En muchas reacciones asimétricas el stereocontrol se logra por el impedimento estérico presente en los sustratos. Por esto, los aminoácidos con cadenas laterales voluminosas son muy útiles. Los *S*-aminoácidos se obtienen con alta pureza enantiomérica mediante la hidrólisis de proteínas o por procesos microbiológicos. Por otro lado, los *R*-aminoácidos son obtenidos por métodos sintéticos, por lo que son más costosos.

Los hidroxiaácidos quirales también son productos naturales abundantes utilizados como material de partida. Algunos ejemplos de importancia son el *S*-ácido láctico (**1S**) y el *S*-ácido málico (**12S**) que se obtienen de fuentes naturales, mientras que el *R*-ácido mandélico (**13R**) y su enantiómero se obtienen por resolución del material sintético racémico.

Los ácidos (*R,R*)-tartárico (**14RR**) y el (*S,S*)-tartárico (**14SS**) son muy empleados en reacciones asimétricas, donde forman parte de ligandos o auxiliares quirales. Los dos isómeros se encuentran disponibles comercialmente, siendo el **14SS** más caro (Aitken y Kilenyi, 1992).



Muchas plantas producen metabolitos complejos que contienen nitrógeno y son llamados alcaloides, los cuales generalmente existen en forma enantioméricamente pura. Los alcaloides quinidina **15**, cinchonina **16**, quinina **17** y cinchonidina **18** se encuentran entre los más útiles y están disponibles debido al cultivo comercial de la planta cinchona para obtener quinina.



Chinchilla y colaboradores emplearon estos alcaloides para formar catalizadores de transferencia de fase quirales para realizar la alquilación enantioselectiva de derivados de glicina (Chinchilla y col., 2000).

Otros trabajos reportan el uso de polímeros formados con estos alcaloides para la síntesis de catalizadores que intervienen en reacciones de dihidroxilación asimétrica (Fan y col., 2002). Los derivados de efedrina son usualmente utilizados como ligandos en la reducción asimétrica de cetonas o en la hidrobromación de olefinas (Chinchilla y col., 2000; Brown y col., 1987).

Otra fuente quiral la constituyen los terpenos, que son metabolitos obtenidos de plantas e incluyen a los alcoholes (+)-mentol, y (-)-borneol, y cetonas, como la (-)-carvona (Watanabe y col. 1997) y (+)-limoneno. Por ejemplo, Nagasawa y colaboradores desarrollaron catalizadores sólidos utilizando como fuente quiral el mentol y los aplicaron en reacciones de Diels-Alder asimétricas (Nagasawa y col., 2001).

Los carbohidratos son probablemente los productos naturales más ampliamente utilizados como material de partida en síntesis asimétrica. Los monosacáridos pueden poseer hasta cuatro centros estereogénicos continuos, lo que los hace atractivos para la preparación de una variedad de moléculas complejas. Los carbohidratos presentan la desventaja de tener varios grupos similares CHOH, pero se pueden diferenciar por una protección cuidadosa de grupo funcional (Diéguez, y col., 2004). Al^{gunos} azúcares importantes

empleados como fuente quiral son la glucosa, el manitol, la manosa, la ^{ribosa}, y la fructosa, entre otros (Inch, 1984).

I.4 Métodos para la obtención de compuestos quirales

Una de las estrategias más tradicionales para obtener un compuesto quiral es simplemente utilizar como material de partida un precursor quiral para luego modificarlo en una serie de pasos para llegar al compuesto deseado. Sin embargo, esta metodología esta limitada a encontrar el sustrato de partida adecuado. Otros métodos utilizados para la obtención de productos enantioméricamente puros son:

- 1) Resolución de mezclas racémicas.
- 2) Reacciones asimétricas controladas por sustrato.
- 3) Síntesis asimétrica:
 - a) Empleo de auxiliares quirales.
 - b) Empleo de reactivos quirales.
 - c) Empleo de catalizadores quirales (reacción asimétrica mediada por metales de transición y organocatálisis).

I.4.1 Resolución de mezclas racémicas

Es importante destacar que la resolución de racematos generalmente es el método de elección para la producción de compuestos ópticamente puros a escala industrial, a pesar de su baja reputación tecnológica.

Por un lado, las mezclas de compuestos cristalinos pueden resolverse por cristalización directa de la mezcla de enantiómeros. Por otro lado, la resolución se puede realizar mediante recristalización o por métodos cromatográficos aplicados a una

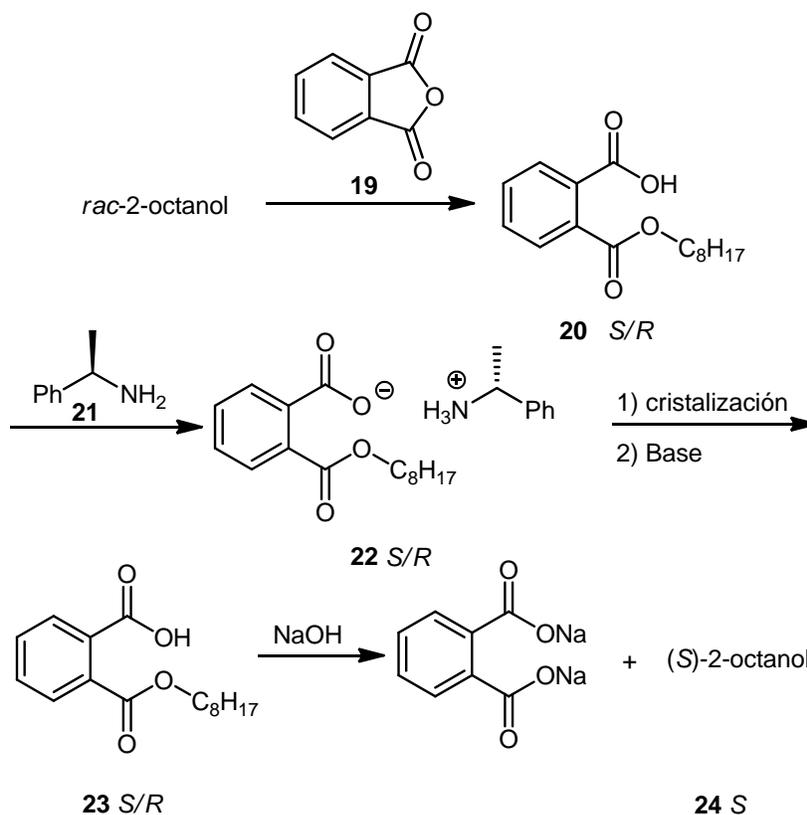
mezcla de diastereómeros formados como producto del agregado de una base o ácido quiral a los enantiómeros.

La primera opción, económicamente más atractiva, es muy utilizada en la industria. Por ejemplo Merck, utiliza este método para la resolución de un intermediario en la síntesis industrial de la α -metil-L-dopa. La resolución se lleva a cabo por recirculación de la solución sobresaturada de racemato simultáneamente a través de dos cámaras de cristalización que contienen cristales sembrados de los respectivos enantiómeros (Kotha, 1994; Reinhold y col., 1968).

Zaugg reportó la resolución de (+)-metadona y (-)-metadona a partir de la mezcla racémica mediante una cristalización localizada que consiste en la separación simultánea de un enantiómero por el sembrado de dos cristales de quiralidad opuesta en dos regiones diferentes de la misma solución (Zaugg, 1955). Idealmente, la técnica puede proveer un 100% de rendimiento químico y óptico. La segunda opción implica el hacer reaccionar la mezcla de enantiómeros con un material ópticamente activo, que producirá dos productos diastereoméricos o diastereoisómeros que poseen propiedades físicas y químicas diferentes. Este método requiere un agente de resolución ópticamente puro. En general, un buen agente quiral para resolver mezclas racémicas debe reaccionar fácilmente y con buen rendimiento con la sustancia a resolver, pero además, se debe separar fácilmente de dicha sustancia una vez que la resolución es completa; y los productos diastereoméricos deben ser cristalinos con una diferencia significativa en la solubilidad, la cual pueda ser modificada según el solvente o temperatura empleada (Aitken y Kilenyi, 1992; Borghese y col., 2004; Secor, 1963).

Según las propiedades ácido-base del compuesto se pueden utilizar dos estrategias de separación. Una de ellas consiste en la reacción de mezclas racémicas de ácidos orgánicos con aminas ópticamente puras, tales como la brucina, la estricnina, la efedrina, la quinina y la morfina. Un ejemplo es la resolución del (+/-)-2-octanol (esquema 1). La mezcla racémica de 2-octanol reacciona con anhídrido ftálico (**19**) dando como producto una mezcla de ftalatos ácidos (**20**), que posteriormente reaccionan con *S*- α -metilbencilamina (**21**) para formar las sales diastereoméricas de amonio (**22**). Luego se remueve la amina quiral por tratamiento con HCl seguido de una recristalización para dar el ftalato de (*S*)-2-octanol y ftalato de (*R*)-2-octanol (**23**).

Finalmente se realiza una saponificación con KOH para dar como producto el (*S*)-2-octanol (**24**) enantioméricamente puro (Reyes y Juaristi, 1995).



Esquema 1: Uso de la amina (*S*)- α -metilbencilamina en la resolución de 2-octanol racémico.

La otra estrategia de separación consiste en la resolución de aminas racémicas mediante la formación de sales diastereoméricas con ácidos quirales, tales como el ácido 10-sulfónico y el ácido alcanfórico, el ácido tartárico y el ácido málico entre otros (Juaristi, 2007). Un ejemplo es la resolución de la imidazolidinona por reacción con el ácido (*S*)-mandélico (Fitzi y Seebach, 1988).

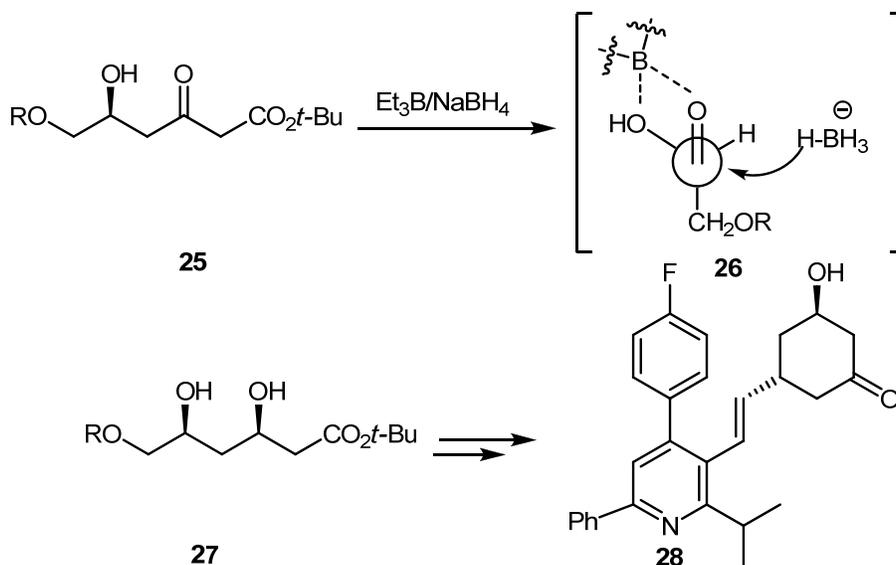
La resolución de mezclas racémicas empleando enzimas es un método bien conocido para obtener enantiómeros de alta pureza óptica (Gotor y col., 2000). El primer caso de resolución mediante el empleo de microorganismos lo realizó Pasteur, que observó que el *Penicillium glaucum* metabolizaba sólo la forma dextrógira del ácido tartárico y por lo tanto se recuperaba el ácido (-)-tartárico ópticamente puro. Geenstein desarrolló métodos de resolución enzimática de aminoácidos en los que, a diferencia de Pasteur, ambos enantiómeros podían recuperarse luego de la resolución. Por ejemplo, la carboxipeptidasa pancreática vacuna cataliza sólo la hidrólisis de los derivados (*L*)-*N*-

cloroacetilados de los aminoácidos fenilalanina, tirosina, y triptofano, manteniendo intactos los D-acetilados. Mediante un cambio de *pH*, el L-aminoácido libre cristaliza y el D-acetilado que se encuentra en las aguas madres, es extraído con acetato de etilo y sometido a posterior hidrólisis para ser recuperado. De esta forma se obtienen los dos aminoácidos ópticamente puros (Gilbert y col., 1949). Otro ejemplo, es la obtención de lactonas ópticamente activas empleando enzimas tales como la lipasa pancreática de cerdo, o la esterasa de hígado de caballo (Blanco y col., 1988).

Las mezclas racémicas de enantiómeros también se pueden resolver por cromatografía quiral, que consiste en la utilización de columnas con enzimas unidas covalentemente a polímeros insolubles en agua, aunque razonablemente hidrofílicos. Se han utilizado con éxito varias fases estacionarias quirales para la resolución preparativa de pares enantioméricos. Por ejemplo, los complejos de cobre-prolina han sido utilizados en la resolución de aminoácidos.

I.4.2 Método controlado por sustrato

La estereoquímica de sustratos que poseen un centro de asimetría puede ser utilizada para introducir un segundo centro de quiralidad empleando reactivos aquirales.



Esquema 2: Etapa clave de la síntesis del inhibidor de la enzima HMG CoA reductasa.

En estas transformaciones la reacción es dirigida intramolecularmente por la unidad estereogénica presente en el sustrato quiral.

Por ejemplo, el compuesto HR780 (**28**) es un inhibidor de la enzima reductasa 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A (HMG-CoA reductasa) y es eficaz en la disminución del colesterol, siendo más potente y con una mayor vida media que otros compuestos comerciales. Como se observa en el esquema 2, la etapa clave en la síntesis de este compuesto, es la reducción asimétrica de la β -hidroxicetona **25** para dar el *syn* 1,3-diol **27**. En esta reacción se utiliza NaBH_4 como reductor y Et_3B como ácido de Lewis. El stereocontrol en la reducción se produce debido a que el Et_3B se acompleja con los átomos de oxígeno de la β -hidroxicetona, anclando la conformación y permitiendo la reducción desde el lado menos impedido (intermediario **26**; Wess y col., 1990).

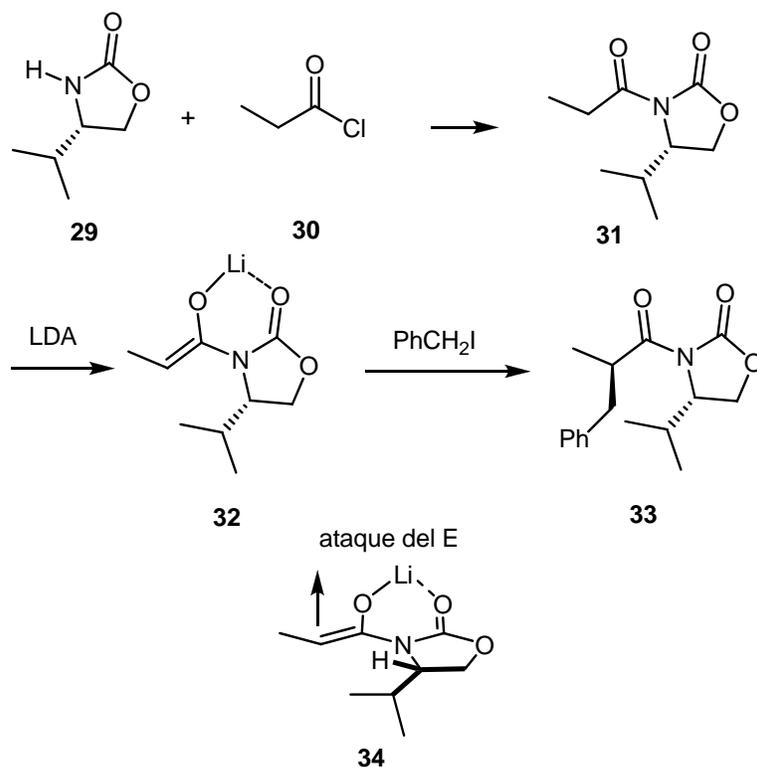
I.4.3 Síntesis asimétrica

Un grupo proquiral es un grupo aquiral que puede ser convertido a un grupo quiral. Las unidades proquirales más comunes son los átomos de carbono de los alquenos y de los grupos carbonilo. Por ejemplo, un grupo carbonilo de una cetona no es quiral, pero mediante reducción asimétrica puede ser convertido a un alcohol quiral, por lo que este grupo es proquiral. Los métodos más utilizados para transformar un grupo proquiral en uno quiral incluyen: a) empleo de auxiliares quirales; b) empleo de reactivos quirales; c) empleo de catalizadores quirales (reacción asimétrica mediada por metales de transición y organocatálisis).

I.4.3.1 Método controlado por auxiliares quirales

Los auxiliares quirales son muy utilizados en la síntesis asimétrica de varios grupos funcionales. Un auxiliar quiral es un compuesto quiral que se une temporalmente al sustrato aquiral, permitiendo enantioselectividad en la reacción. El auxiliar quiral dirige el stereocontrol de la reacción asimétrica por efecto estérico o inductivo. Después de la reacción asimétrica, este es removido obteniéndose el producto enantioméricamente enriquecido. Los dos productos resultantes de la reacción con el

auxiliar quiral son diastereómeros debido a la presencia del centro estereogénico adicional en el auxiliar. Sin embargo, en algunos casos, el auxiliar quiral permite la formación de solo un diastereómero.

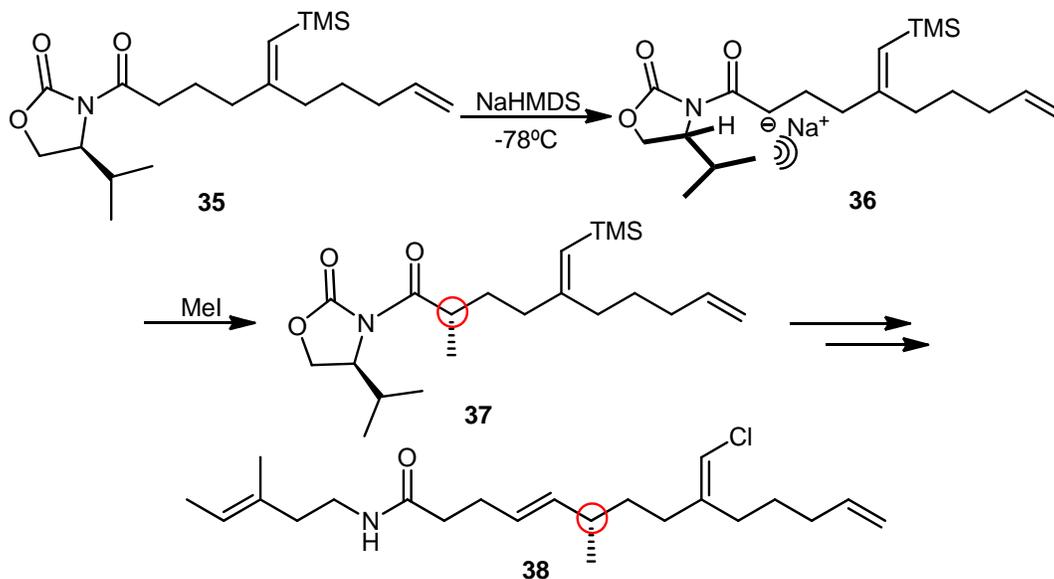


Esquema 3: Alquilación asimétrica de enolatos favorecida por la presencia de un auxiliar quiral.

Un auxiliar quiral muy utilizado es la oxazolidinona de Evans, empleada para la alquilación asimétrica de enolatos derivados de ácidos carboxílicos (esquema 3). Al unirse el Li al oxígeno (32), fija la estructura del enolato dándole rigidez y permitiendo que se forme el diastereómero Z. El ataque del electrófilo (E) está favorecido también por la presencia del grupo *isopropilo* que ofrece cierto impedimento estérico (34), obteniéndose el producto 33 (Clayden y col., 2001). Luego de la reacción asimétrica, la remoción del auxiliar quiral permite la obtención de los productos alquilados sin racemización (Evans y col., 1981).

Otro ejemplo interesante lo constituye la síntesis de jamaicamidas, que son productos naturales que actúan como bloqueadores de los canales de sodio y por lo tanto son una importante clase de droga de uso clínico. La jamaicamida C (38) posee un fragmento de ácido carboxílico y un estereocentro que fue introducido mediante la

metodología de la oxazolidinona de Evans. Para obtener un buen estereocontrol el ácido carboxílico es convertido en la amida **35** empleando el auxiliar quiral. La etapa clave en la síntesis de **38** consiste en la alquilación enantioselectiva en posición α al grupo carbonilo (esquema 4). El grupo *isopropilo* voluminoso ubicado en posición 4 del anillo heterocíclico dirige el ataque del electrófilo (MeI), permitiendo el acercamiento al enolato preferentemente desde el lado menos impedido estéricamente (Gaf y col., 2009).



Esquema 4: Etapa clave en la síntesis de la jamaicamida **38**: introducción asimétrica del metilo favorecido por la presencia de oxazolidinona de Evans.

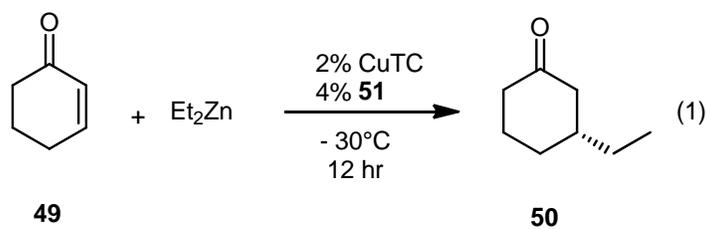
I.4.3.2 Método controlado por reactivos quirales

En las reacciones asimétricas controladas por reactivos quirales un sustrato aquiral es convertido selectivamente a uno de los enantiómeros por el uso de un reactivo quiral que no se une al sustrato de forma covalente. A diferencia de las reacciones controladas por sustrato y de las reacciones controladas por auxiliar quiral, en las reacciones controladas por reactivos el estereocontrol es intermolecular. En la década del cincuenta Brown descubrió que la adición de borano a alquenos quirales conduce a la formación de organoboranos asimétricos, que son muy útiles para la síntesis a una gran variedad de compuestos orgánicos. Por ejemplo, el compuesto di-

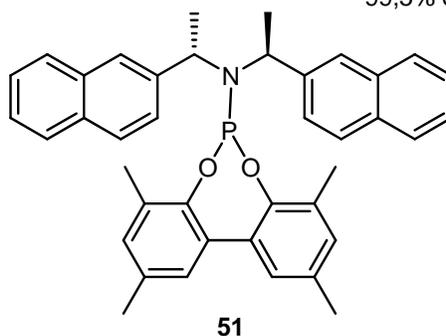
minimiza el impedimento estérico en el estado de transición de la reacción de adición. Como se muestra para la adición de **39** a un alqueno Z, las conformaciones posibles pueden ser **44** ó **45**, donde L, M, S significan “large” (grande), “medium” (medio) y “small” (pequeño). En **44** el impedimento estérico entre el grupo más voluminoso CHCH₃ y el sustituyente de la olefina es mayor que en la conformación **45**. Ésta última es la conformación favorecida y es la que gobierna el estereocontrol de la adición y por lo tanto, la estereoquímica del producto.

I.4.3.3 Método controlado por catalizadores quirales

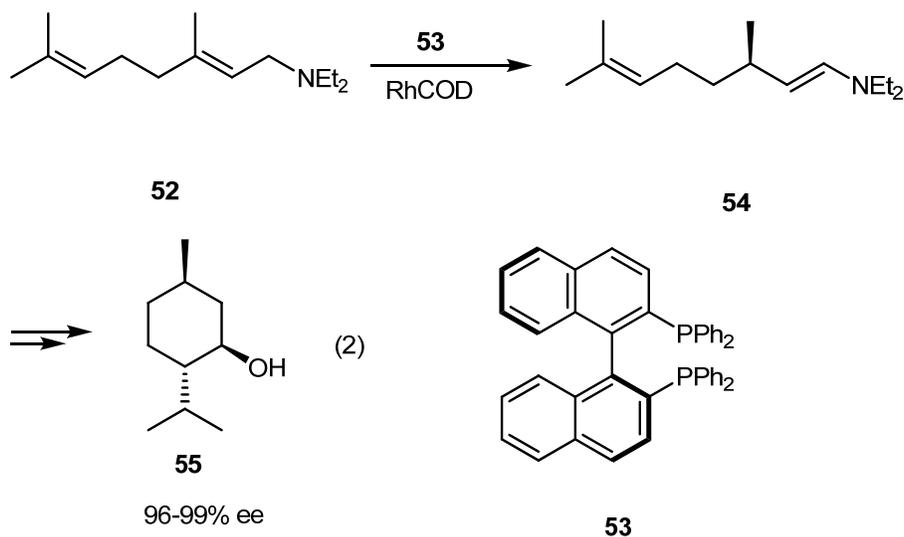
El método controlado por catalizadores es muy atractivo para obtener productos enantioenriquecidos. Se utiliza un catalizador quiral usualmente en el orden del 1-5 mol% formado por un metal de transición y un ligando orgánico quiral, que dirige la conversión de un sustrato aquiral a un producto quiral. El proceso se caracteriza porque el control es intermolecular y se utiliza un reactivo aquiral. En este método, el ambiente quiral es proveído por el catalizador cuyo desempeño se modula modificando los ligandos del complejo ligando-metal. Este catalizador es utilizado en muy pequeñas cantidades, e idealmente se recupera al finalizar la reacción.



99,5% ee



El método controlado por catalizadores, representa una de las herramientas más sofisticadas para la obtención de compuestos enantioméricamente puros y su estudio es relativamente reciente. Por ejemplo, Alexakis ha utilizado el ligando **51** (ec. 1), en la adición enantioselectiva catalizada por cobre de Et_2Zn a 2-ciclohexenona **49**. Se ha demostrado que el catalizador formado por Cu (I)-tiofeno-2-carboxilato (CuTC)/**51** permite obtener 3-etilciclohexanona **50** con 99,5% ee. Si bien varios ligandos fueron evaluados en esta reacción, el ligando **51** mostró ser el más eficiente (Alexakis y col., 2004).



Algunos ejemplos de transformaciones que pueden realizarse por reacciones de catálisis asimétrica incluyen la hidrogenación de cetonas proquirales y de ácidos carboxílicos α,β -insaturados, la reacción de alilación de aldehídos, la reacción de adición conjugada de organozincos y alquilcupratos a cetonas α,β -insaturadas e isomerización de olefinas, hidroborationes, entre otras.

Una de las reacciones asimétricas de mayor relevancia industrial es la síntesis de mentol **55**, que permite una producción anual de 1500 toneladas (ec. 2). En la síntesis de mentol el paso más importante es la isomerización enantioselectiva catalizada por un complejo metal-ligando Rh-BINAP (**53**).² La isomerización de dietilgeraniamina **52** a

² R. Noyori recibió en el año 2001 el Premio Nobel de Química por sus aportes en hidrogenaciones asimétricas utilizando catalizadores quirales, dentro de los cuales se destaca el de Ru-BINAP y Rh-BINAP. Noyori compartió la mitad del premio con Knowles W. S.; la segunda mitad del premio fue para Sharpless K. B. por su estudio de las reacciones de oxidación utilizando catalizadores quirales.

dietilenamina de citronelal **54**, procede con exceso enantiomérico de 96-99% (Noyori, 1994).

I.5 Ligandos derivados de fósforo utilizados en reacciones de catálisis asimétrica mediadas por metales de transición

La catálisis asimétrica consiste en acelerar una reacción de manera enantioselectiva mediante el empleo de un catalizador formado por un complejo metal-ligando, siendo el ligando orgánico el que provee el ambiente quiral requerido para que la reacción proceda de forma estereoselectiva. El o los ligandos unidos al metal modifican la reactividad y selectividad del centro metálico de manera que se forma preferencialmente uno de los dos posibles enantiómeros. Usualmente, es dificultoso predecir con confianza cual es el ligando más útil para obtener un alto rendimiento y enantioselección en una reacción asimétrica determinada. En general, los ligandos adecuados se encuentran de forma empírica, evaluando ligandos que se conoce son útiles en reacciones asimétricas relacionadas o bien por búsqueda sistemática.

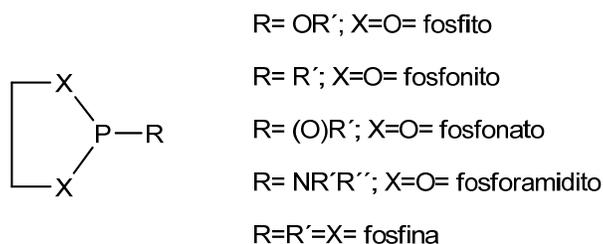
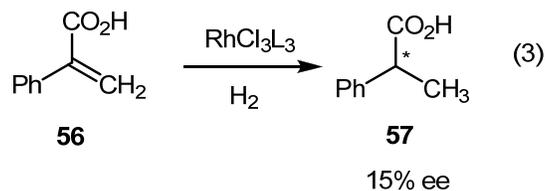


Figura 5: Clasificación de ligandos derivados de fósforo según átomos unidos a él.

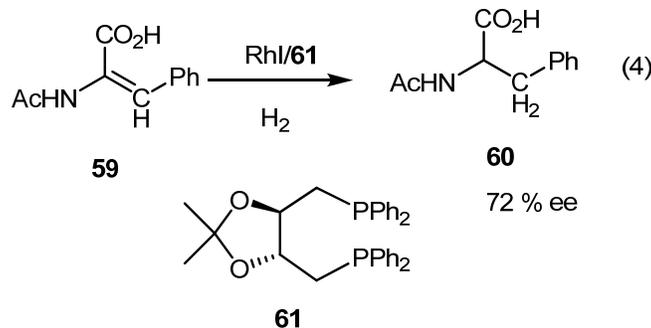
Los ligandos pueden clasificarse en distintas familias según los átomos o heteroátomos que posean para coordinarse al centro metálico. Los ligandos que poseen fósforo son, probablemente, los ligandos más empleados en catálisis asimétrica mediada por metales de transición. Los ligandos derivados de fósforo más importantes se clasifican en: fosfitos, fosfonitos, fosfonatos, fosforamiditos y fosfinas (figura 5; Lam, 2011).

I.5.1 Fosfinas

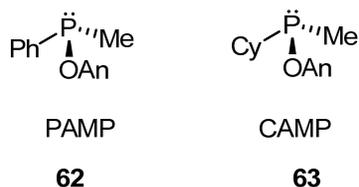
En el año 1965, Osborn y Wilkinson descubrieron que los sustratos insaturados, como las olefinas, pueden ser hidrogenadas bajo condiciones homogéneas y suaves utilizando un complejo de Rh-trifenilfosfina ($[\text{RhCl}(\text{PPh}_3)_3]$) como catalizador (Young y col., 1965). Más tarde, otros investigadores demostraron que ciertas reacciones de hidrogenación pueden realizarse con sistemas catalíticos basados en fosfinas terciarias diferentes de trifenilfosfina. En el año 1968, el primer uso de una fosfina quiral en hidrogenación catalítica fue desarrollado por Knowles y colaboradores, quienes utilizaron un complejo soluble de Rh con una fosfina terciaria ópticamente activa en la hidrogenación del ácido α -fenilacrílico (**56**, ec. 3). El catalizador utilizado en esta reacción fue el complejo $\text{RhCl}_3(\text{PPhMeiso-Pr})_3$, donde el ligando fenil(*isopropil*)metilfosfina (**58**) tenía un 69% de pureza óptica. El catalizador fue utilizado con una relación 0,15 mol% al sustrato, obteniéndose un 15% ee (Knowles y Sabacky, 1968).



Kagan y Dang prepararon y evaluaron la difosfina enantioméricamente pura llamada (*R,R*)-DIOP (**61**), obtenida a partir del ácido (*R,R*)-tartárico. Cuando se utilizó DIOP ((*4R,5R*)-4,5-bis(difenilfosfinometil)-2,2-dimetil-1,3-dioxolano) en la hidrogenación del ácido (*Z*)-*N*-acetamidocinámico **59** se obtuvo el producto **60** con un 72% ee (ec. 4). Este resultado marcó un hito en el desarrollo de la catálisis asimétrica, y los autores sugirieron que la alta estereoselectividad observada podía deberse a la rigidez conformacional de la difosfina **61** (Dang y Kagan, 1971).

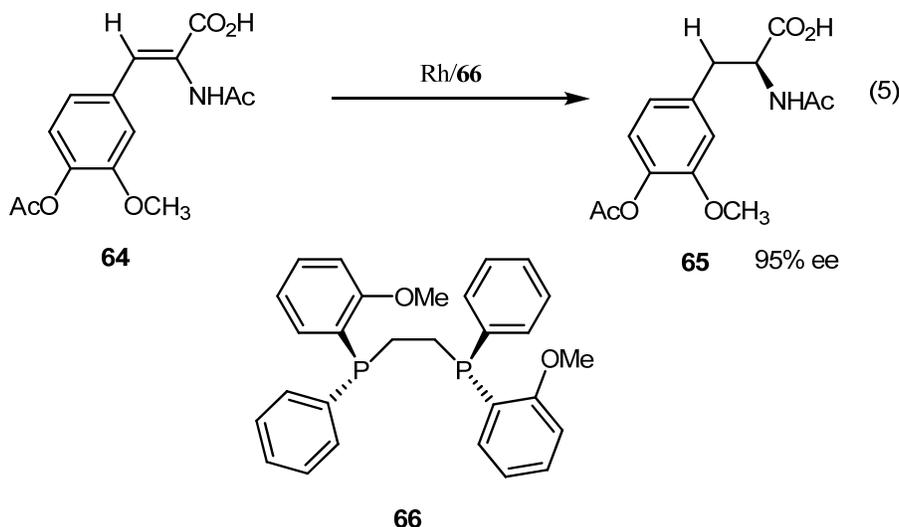


Un avance importante se logró en el año 1972 cuando Knowles usó complejos de Rh con *o*-anisilmetilfenilfosfina **62** (PAMP) y *o*-anisilciclohexilmetilfosfina **63** (CAMP) en la hidrogenación de derivados de α -dehidroamino ácidos, obteniendo una excelente enantioselectividad ($\leq 90\%$ ee; Jerphagnon y col., 2004; Imamoto, 2001).



Un rasgo característico de muchos ligandos es la presencia de un eje de simetría C_2 (Juaristi, 2007). Por ejemplo, el ligando DIOP **61** posee simetría C_2 con dos átomos de fósforo equivalentes. Esta simetría es considerada ventajosa ya que reduce el número de complejos catalíticos isoméricos posibles, disminuyendo la cantidad de ordenamientos sustrato-catalizador diferentes, limitando de esta forma los caminos de reacción. Debido a que se reducen los intermediarios de reacción posibles, los ligandos con simetría C_2 son particularmente adecuados para realizar estudios mecanísticos, ya que se facilita el análisis de las interacciones complejo quiral-sustrato responsables de la enantioselección (Helmchen y Pfaltz, 2000).

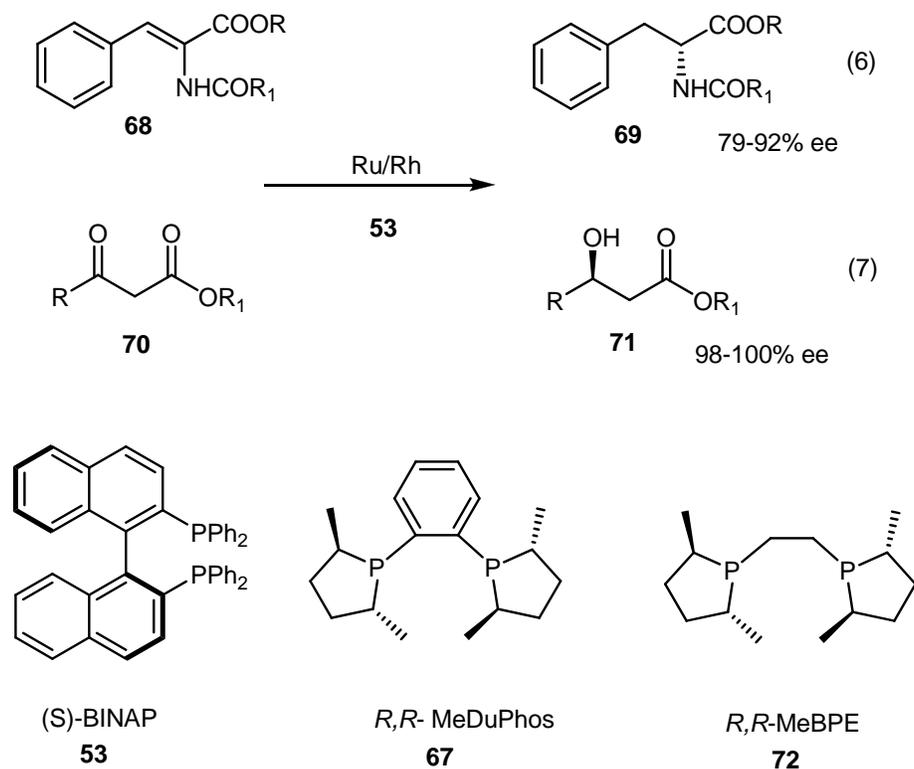
Los buenos resultados obtenidos con el ligando bidentado DIOP, motivaron el interés en la preparación y evaluación de ligandos con simetría C_2 . En línea con estas hipótesis, se utilizó el ligando DIPAMP **66** en la hidrogenación asimétrica de ácidos α -acilaminoacrílicos (56-95% ee; Vineyard y col., 1977; Bayer y col., 2002).



Además, el ligando **66** es utilizado en la hidrogenación catalizada por Rh de la enamida proquiral **64**, para producir enantioselectivamente el derivado **65**, el cual es un intermediario clave en la producción a escala industrial del compuesto L-DOPA (ec. 5), proceso en el que también han sido utilizados otros ligandos quirales. Por ejemplo, inicialmente se utilizó la fosfina quiral metilpropilfenilfosfina (28% ee), que fue luego reemplazada por el ligando PAMP (50-60% ee), posteriormente por CAMP (80-88% ee) y finalmente por el ligando más eficaz, el DIPAMP (95% ee; Juaristi, 2007). El compuesto L-DOPA es empleado en el tratamiento del Parkinson.

El concepto de ligandos bidentados ha llevado al desarrollo de bifosfinas altamente eficientes como el ligando 2,2'-bis (difenilfosfina)-1,1'-binaftil (BINAP) **53** y DuPhos **67**. La bifosfina BINAP es uno de los ligandos con simetría C_2 más estudiado y evaluado en reacciones de catálisis asimétrica debido a que se lo ha empleado exitosamente en una gran variedad de reacciones con una amplia diversidad de sustratos. Este ligando posee solamente un elemento de quiralidad axial, sin embargo tiene varias características que lo hacen único entre miles de ligandos. El BINAP posee dos anillos aromáticos naftilo polarizables unidos en posición 1,1' que aumentan la acidez de Lewis de los complejos metal-ligando. Además, las fosfinas aromáticas son más estables a la oxidación que las fosfinas alifáticas haciendo que el BINAP sea más fácil de manipular y almacenar que ligandos alifáticos relacionados. Estas características en su conjunto proveen a la molécula habilidades para inducir quiralidad con resultados excelentes. Por otro lado, el compuesto BINAP es flexible y puede acomodar una gran variedad de metales de transición, permitiendo que pueda ser utilizado en diversas reacciones asimétricas. Este ligando es especialmente útil en la hidrogenación asimétrica catalizada por Ru y Rh de olefinas **68** (79-92% ee, ec.6); cetonas **70** (~100% ee, ec.7) y reordenamiento alílico de hidrógeno como por ejemplo, en la síntesis industrial de (-)-mentol (ec. 2; Noyori y Takaya, 1990). Asimismo, existen numerosos estudios cinéticos y mecanísticos de reacciones de hidrogenación asimétrica de olefinas y cetonas proquirales empleando el ligando BINAP. Varios trabajos reportan la obtención de complejos de BINAP-metal de forma cristalina. Las estructuras de estos complejos han sido estudiadas mediante técnicas de difracción de rayos X (Takebayashi y col., 2011; Preetz y col., 2010; Raskatov y col., 2010; Ohno y Maeda, 2010; Arai y col., 2010). Por otro lado, se ha soportado el BINAP sobre polímeros de poliestireno, nanoesferas de sílica y sistemas dendríticos. Estos sistemas fueron evaluados en la hidrogenación heterogénea asimétrica de cetonas, β -cetoésteres y enamidas

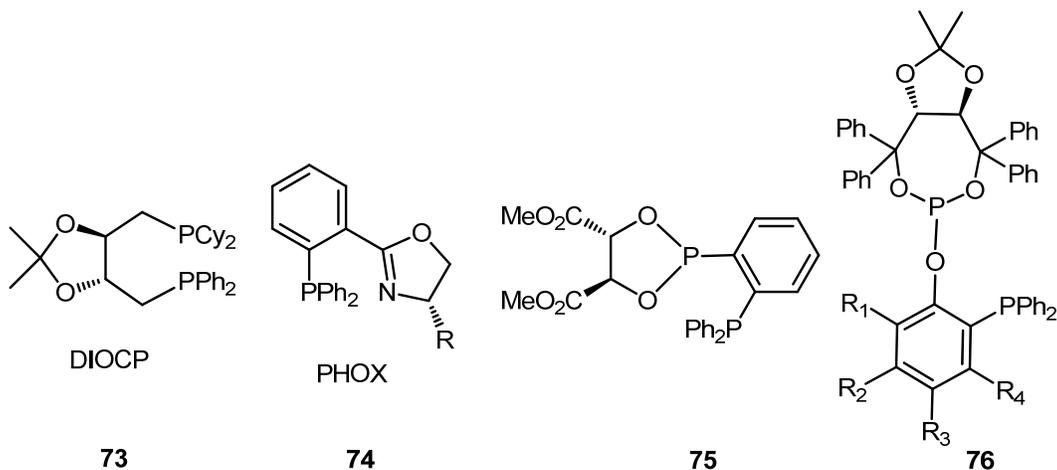
obteniéndose un desempeño similar al observado en fase homogénea, con la ventaja de que los complejos catalíticos pueden aislarse y reutilizarse (Framery y col., 2010).



La bifosfina DuPhos **67** ha sido soportada en alúmina para la hidrogenación heterogénea asimétrica catalizada por Rh de dimetilitaconato y enamidas (93-97% ee; Al Herz y col., 2011). Otra clase de ligandos estructuralmente relacionados a DuPhos, son los ligandos BPE (bifosfolano-etano; **72**), comúnmente utilizados en la hidrogenación asimétrica de α -arilenamidas con buenos resultados (>92% ee; Xie y col., 2011).

Por otra parte, se conocen varias bifosfinas que no presentan un eje de simetría C_2 y que son útiles en catálisis asimétrica. A modo de ejemplo podemos citar el caso donde se ha modificado la bifosfina DIOP. Este ligando junto con DIOP, fueron utilizados en la hidroxilación asimétrica de cetonas proquirales, observándose un aumento de la capacidad enantioinductora cuando se utilizó la bifosfina más rica en electrones DIOCP **73** (75% ee vs. 52%; Kiyoshi y col., 1992). Sin embargo, la estrategia

de desimetrizar el ligando con simetría C_2 no garantiza una mejora en el desempeño del catalizador.



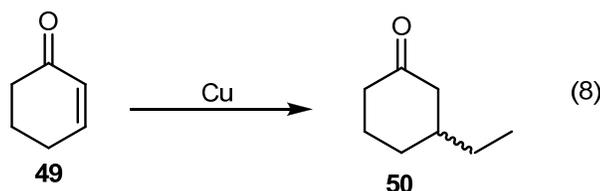
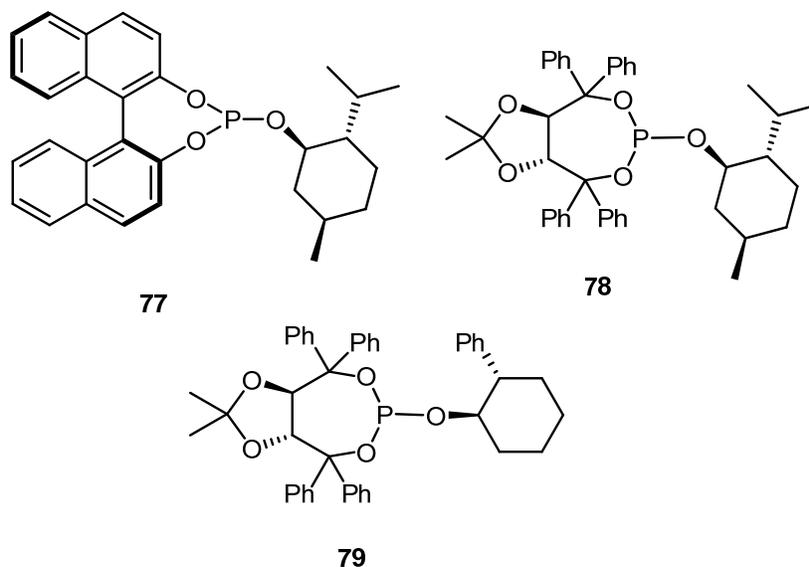
Helmchen y Williams sintetizaron una clase versátil de ligandos llamados PHOX **74** (fosfinooxazolinas). Estos ligandos son bidentados y no poseen simetría C_2 , y se ha demostrado que tienen un muy buen desempeño en la sustitución alílica asimétrica catalizada por Pd (78-98% ee; Helmchen y Pfaltz, 2000). Otros ligandos que poseen un grupo fosfino y un grupo fosfonito, tal como **75**, o fosfito, tal como **76**, son bien conocidos en la literatura. Los ligandos **76** son utilizados en una gran variedad de reacciones asimétricas como ser la hidroformilación del estireno, la hidrogenación de olefinas y la adición conjugada asimétrica de reactivos Grignard a cetonas insaturadas (Schull y Knight, 1999; Naemi y col., 2011; Robert y col., 2010a; Robert y col., 2010b).

1.5.2 Fosfitos

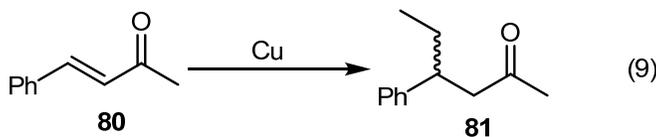
Los fosfitos quirales son compuestos bien conocidos que son considerados como una alternativa interesante a las fosfinas tradicionales, debido a que son estructuras más resistentes a la oxidación y a la degradación.

En esta familia de ligandos, las estructuras mas representativas derivan de BINOL y TADDOL ($\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol). Los fosfitos derivados de BINOL (**77**) y TADDOL (**78**, **79**) fueron utilizados en la alquilación alílica

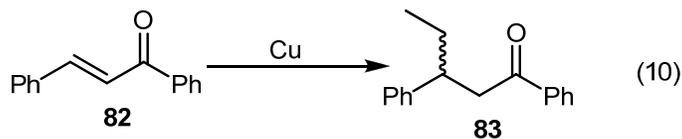
catalizada por Pd de acetato de 1,3-difenilalilo. Los ligandos **77-79** tuvieron un desempeño variable (1-78% ee; Mikhel y col., 2006).



(+)**79**: 96% ee
(-)**79**: 0% ee



(+)**79**: 50% ee
(-)**79**: 0% ee

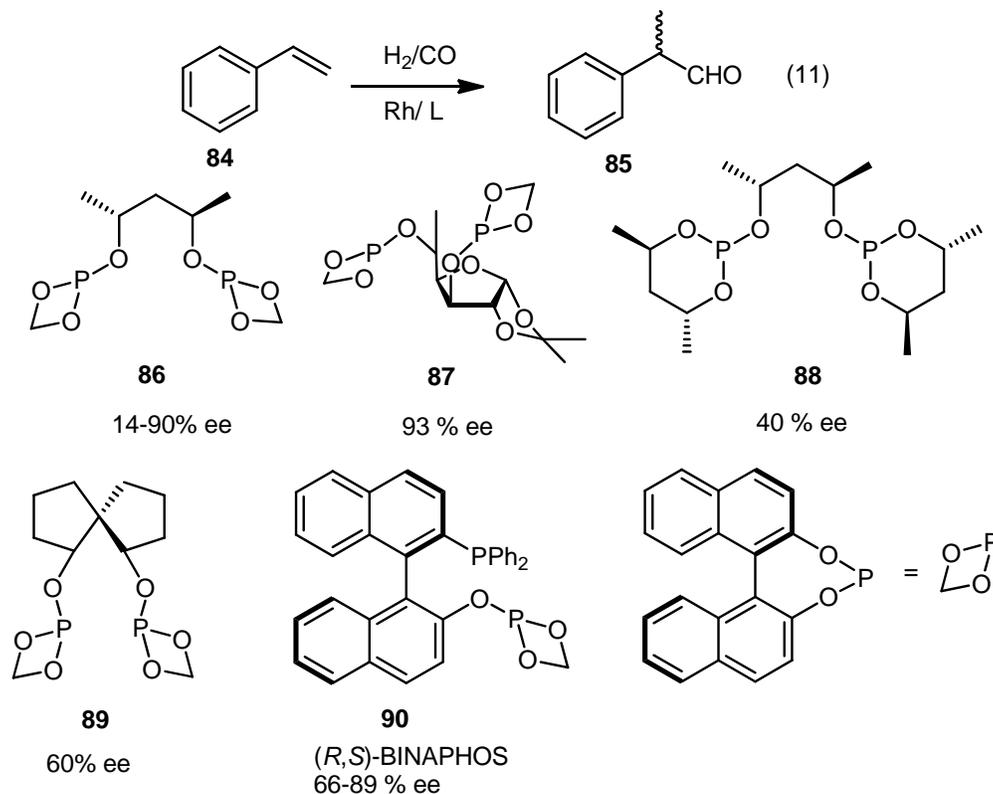


(+)**79**: 50% ee

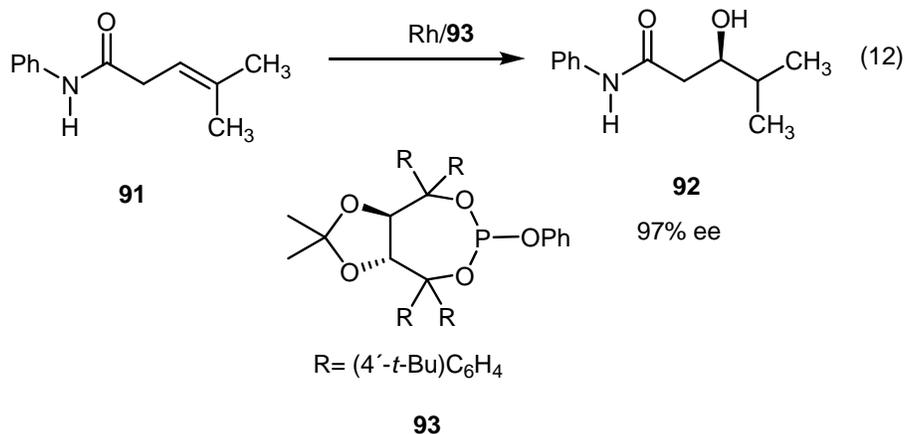
Alexakis preparó una variedad de fosfitos derivados de TADDOL y los evaluó en la reacción asimétrica de adición conjugada de Et_2Zn a 2-ciclohexenona **49**, benzalacetona **80** y chalcona **82**, demostrando que el desempeño de varios ligandos era

moderado (0-60% ee). Sin embargo, hubo una excepción cuando se usaba fenilciclohexanol como sustituyente en el fosfito (**79**) ya que se obtuvieron muy buenos resultados (96% ee); con la particularidad de que se utilizó ácido (+)-tartárico como material de partida para preparar el núcleo de TADDOL (ec. 8). Cuando se empleó el ligando obtenido a partir del ácido (-)-tartárico se obtuvieron productos racémicos (ec. 8-10; Alexakis y col., 1998; Alexakis y col., 2000).

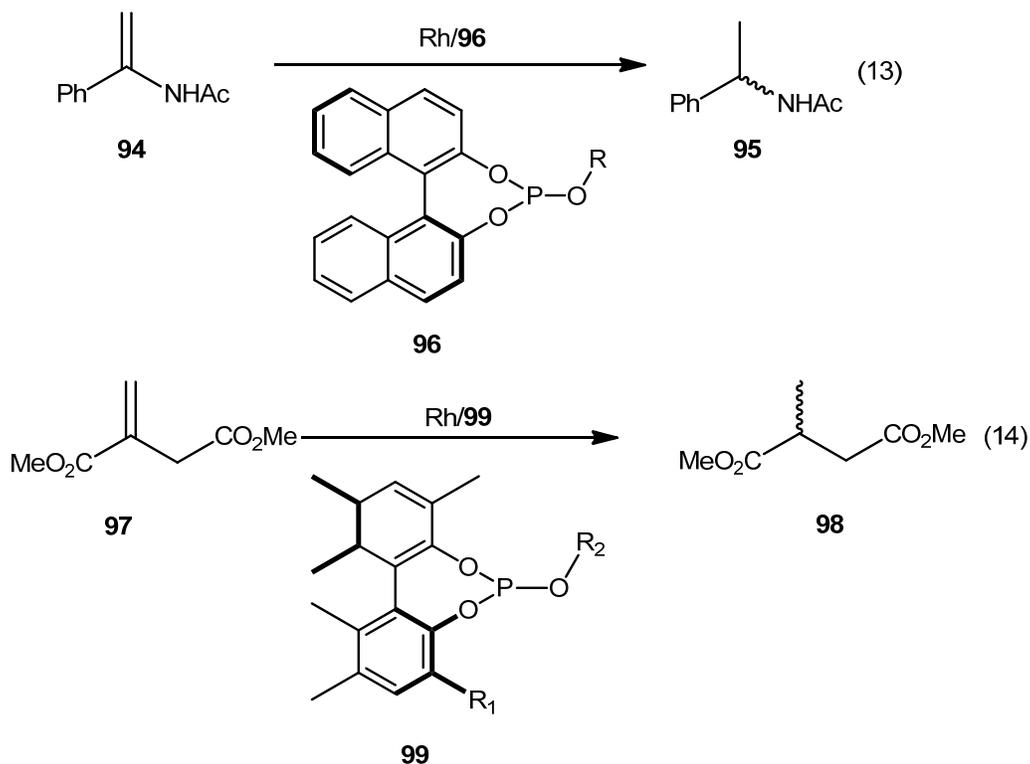
Las reacciones asimétricas de hidroformilación de alquenos catalizadas por metales de transición (ec. 11) son particularmente importantes para la preparación de aldehídos enantioméricamente puros, como valiosos intermediarios para la preparación de compuestos biológicamente activos, polímeros biodegradables y cristales líquidos, entre otros. En este sentido, los fosfitos **86-90** fueron exitosamente utilizados en la hidroformilación de estireno **84**, obteniéndose resultados de moderados a excelentes (14-93% ee; Diéguez y col., 2004; Cserepi-Szucs y col., 1998; Jiang y col., 1998). El (*R,S*)-BINAPHOS (**90**), y el ligando bidentado derivado de TADDOL (**76**) también han sido evaluados en esta importante transformación sintética, obteniéndose resultados de buenos a excelentes (66-89% ee; Nanno y col., 1995; Robert y col., 2010).



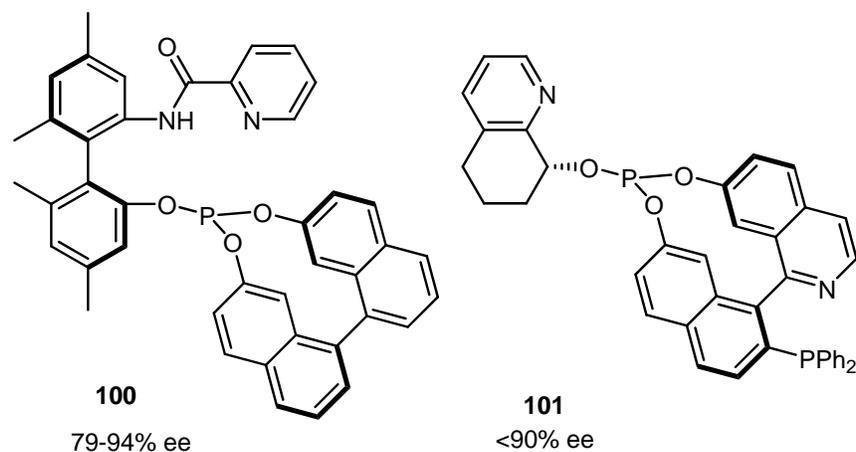
Por otro lado, el fosfito derivado de TADDOL **93** ha sido utilizado con notable éxito en la hidroborcación de la amida β,γ -insaturada **91** (97% ee, ec. 12; Smith y col., 2008).



Reetz y Hua prepararon una gran cantidad de fosfitos derivados de BINOL **96** y bifenol **99**, y los utilizaron en la hidrogenación asimétrica de la enamida **94** (ee > 92%, ec. 13; Reetz y col., 2002), y dimetilitaconato **97** (9-99,6% ee, ec. 14). Ambas reacciones son catalizadas por Rh (Hua y col., 2003).



Los fosfitos derivados de BINOL **100** y **101** son compuestos relacionados a los ligandos presentados anteriormente. Estos ligandos fueron empleados por Hu y colaboradores en la adición conjugada de Et_2Zn a chalcona **82** obteniendo buenos resultados a diferentes temperaturas, solventes y tiempos de reacción (Luo y col., 2005; Xie y col., 2009).

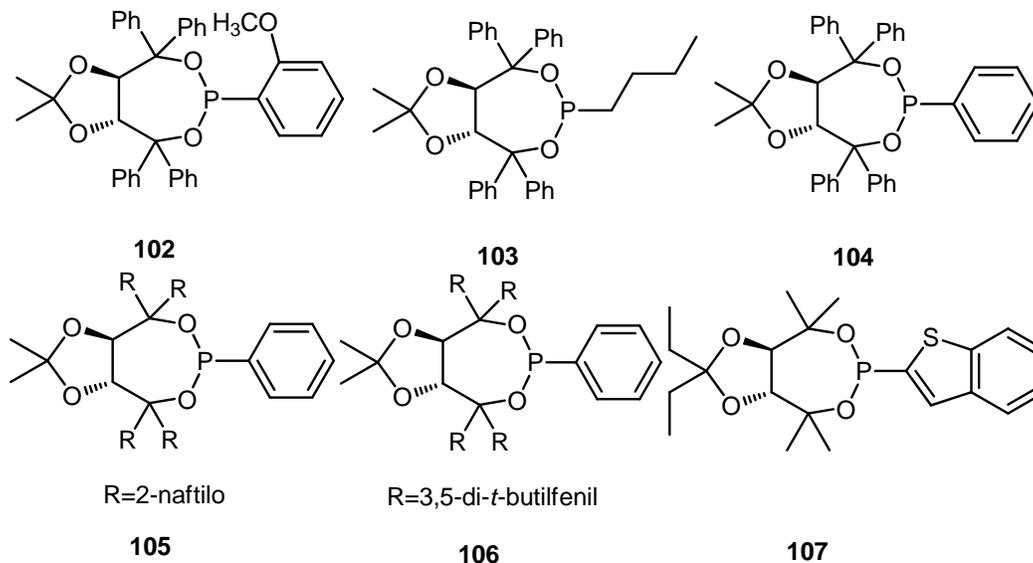


I.5.3 Fosfonitos

Debido a que los fosfonitos se oxidan fácilmente, este grupo de ligandos ha sido relativamente poco estudiado y evaluado en reacciones de catálisis. Alexakis y colaboradores prepararon los fosfonitos derivados de TADDOL **102-107** y los evaluaron en la adición enantioselectiva de Et_2Zn a cetonas cíclicas y acíclicas insaturadas catalizada por Cu, obteniéndose resultados de bajos a moderados (0-54% ee; Alexakis y col., 2000). El fosfonito (**106**) fue evaluado en la adición enantioselectiva de alilboronato de pinacol a cetonas α,β -insaturadas catalizada por Ni (> 91% ee; Sieber y Morken, 2008).

Recientemente, se ha informado la síntesis de diversos fosfonitos derivados de TADDOL en los que se ha modificado sistemáticamente la estructura del acetal, del carbinol y del grupo aromático unido al fósforo. Estos ligandos fueron utilizados en la reacción de condensación de vinilcetonas a aldehídos. El mejor desempeño se ha observado con la estructura en la que el carbinol es dimetilcarbinol, el acetal está

formado por condensación con 3-pentanona y el anillo aromático es 2-benzotienilo (**107**, 92% ee; Bee y col., 2008).



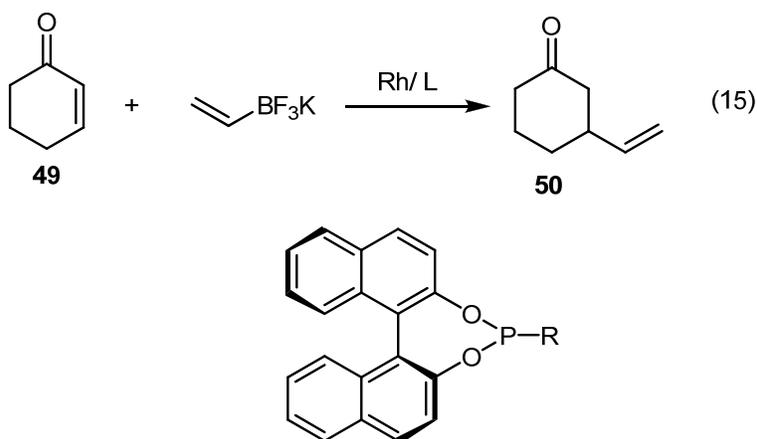
I.5.4 Fosforamiditos

La síntesis de los primeros fosforamiditos quirales se reportó en el año 1994 y desde entonces han acaparado la atención de los investigadores en el área de la catálisis asimétrica. Estos ligandos se caracterizan por poseer un par de electrones libres tanto en el átomo de nitrógeno como el de fósforo, lo que permite la unión efectiva al centro metálico. Por otro lado, es sabido que la habilidad de los ligandos de fósforo como aceptores π depende de la electronegatividad de los sustituyentes. Así, los fosforamiditos se encuentran entre los aceptores π débiles como las fosfinas (poseen tres enlaces P-C), y los aceptores σ fuertes como los fosfitos (poseen tres enlaces P-O) (Teichert y Feringa, 2010).

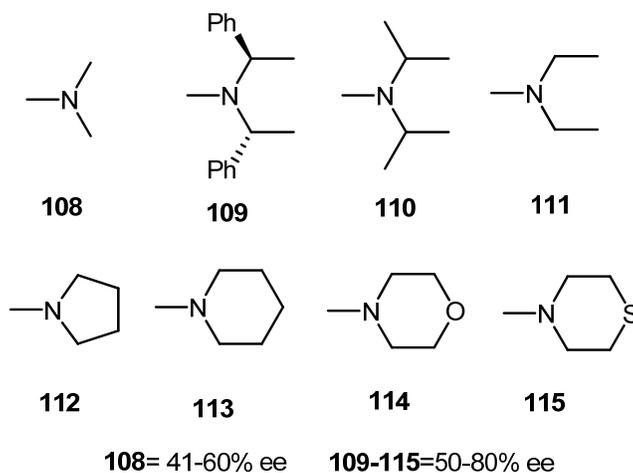
Estos ligandos son especialmente útiles en la hidrogenación asimétrica de una gran variedad de sustratos, permitiendo obtener productos quirales importantes, tales como aminoácidos, aminas, alcoholes y derivados de ácido itacónico. También se destacan en la adición conjugada asimétrica de diorganozincos a sustratos insaturados y en la reacción de alquilación alílica. Son representativas de esta familia de ligandos, los

fosforamiditos con el esqueleto hidrocarbonado de BINOL, obteniéndose una gran variedad de moléculas por simple modificación de la parte amino del ligando (Eberhardt y col., 2008).

En el año 2004, Feringa y colaboradores reportaron la síntesis de una serie de fosforamiditos quirales monodentados **108-115** y su evaluación en la adición conjugada enantioselectiva catalizado por Rh de viniltrifluoroborato de potasio a enonas α,β -insaturadas (41-80% ee, ec. 15).



Como puede observarse, los excesos enantioméricos obtenidos en esta reacción son de buenos a moderados. La modificación del ligando puede realizarse tanto en la estructura del biarilo (hidrogenado y sustituido) como en la parte del grupo amino. En general, el uso de una amina más voluminosa provoca una disminución de la enantioselección (Duursma y col., 2004).

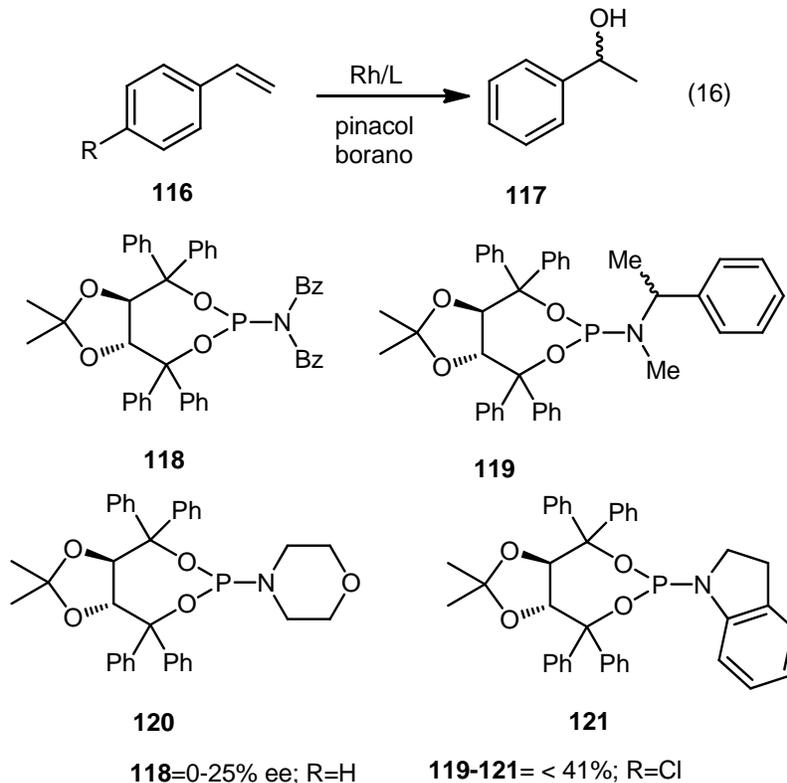


Puede ocurrir que los ligandos que no tienen un buen desempeño en una reacción asimétrica dada si lo tengan en otra diferente. El grupo de Feringa utilizó los fosforamiditos **108-115** en la hidrogenación asimétrica catalizada por Rh de *N*-acildehidroaminoésteres y enamidas.

Dos ligandos privilegiados, PipPhos (**113**) y MorPhos (**115**) dan un ee del 99% o más en la hidrogenación de la mayoría de los sustratos (Bernsmann y col., 2004; Minnaard y col., 2007; Panella y col., 2006). Pequeñas variaciones de la estructura de los ligandos pueden tener un gran efecto en la capacidad de enantioinducción. Por ejemplo, el análogo de MonoPhos, el fosforamidito **111**, en los que los grupos metilo se han reemplazado por grupos etilo; produce un 60% ee y 90% ee en la reacción de adición conjugada de Et₂Zn a 2-ciclohexenona y chalcona; mientras que MonoPhos **108** produce un 35% ee y 49% ee respectivamente (Feringa, 2000).

Dentro del grupo de los fosforamiditos, los ligandos derivados de TADDOL han sido poco estudiados. Algunos ejemplos han sido reportados por Moteki y colaboradores, que estudiaron estos ligandos en la hidroboración enantioselectiva catalizada por Rh de estirenos sustituidos **116** (ec. 16; Moteki y col., 2006).

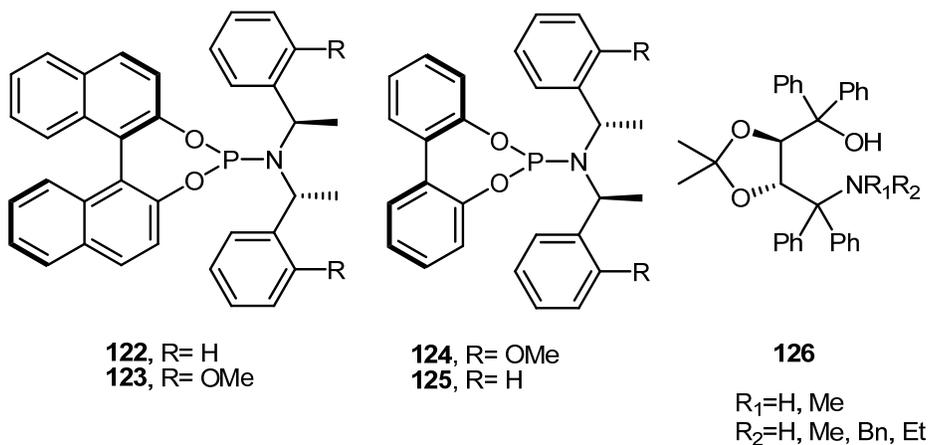
Como puede observarse, las enantioselectividades son moderadas (0-41% ee).



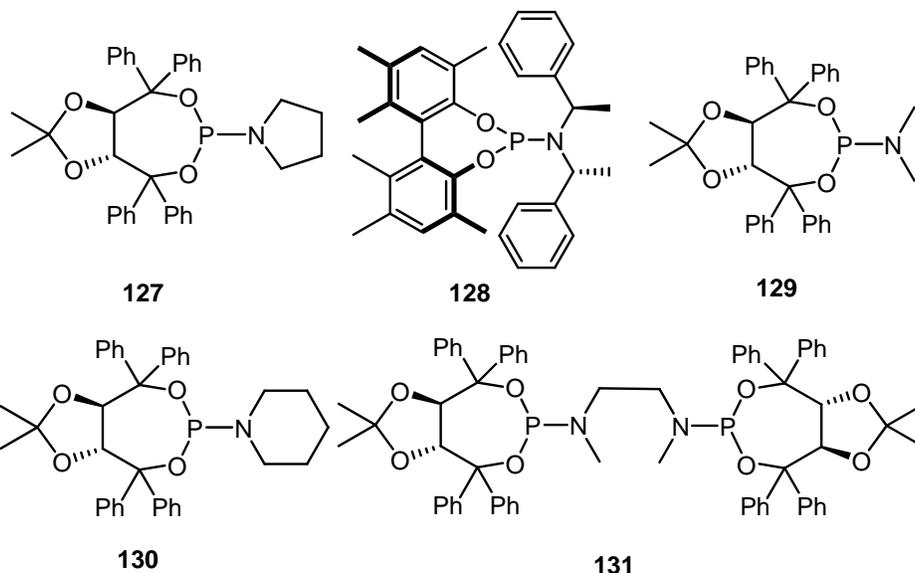
Se han preparado una gran cantidad de fosforamiditos que fueron empleados en varias reacciones de catálisis asimétricas. Por ejemplo, el ligando **122** se ha utilizado en la reacción de hidrobtoración asimétrica catalizada por Ir de hidrazinas (9% ee; Alexakis y col., 2005a) en la adición conjugada asimétrica de Et_2Zn a α -haloenonas α,β -insaturadas (77-86% ee) y a enonas cíclicas (98% ee) y acíclicas (31-80% ee; Li y Alexakis, 2006; Alexakis y col., 2001). El fosforamidito **123** ha sido utilizado en la reacción de sustitución alílica catalizada por Cu (hasta 98% ee; Alexakis y col., 2006). Los fosforamiditos **122** y **123** también han sido empleados en la adición conjugada catalizada por Cu de Et_3Al a 2-ciclohexenonas trisustituídas, obteniéndose bajas enantioselectividades (D'Agustin y col., 2005).

Las variaciones estructurales en los fosforamiditos hacen que los mismos tengan diferente desempeño en diversas reacciones asimétricas. El fosforamidito **124** tiene baja capacidad de enantioinducción en la alquilación alílica asimétrica (12-36% ee; Mikhel y col., 2006), mientras que el compuesto relacionado **123** tiene un buen desempeño (92-96% ee; Tissot-Croset y col., 2004).

El fosforamidito análogo **125**, el cual no posee sustitución en el fenilo, da buenos resultados en la adición conjugada de Et_2Zn a cetonas cíclicas α,β -insaturadas y moderados con cetonas acíclicas α,β -insaturadas (Alexakis y col., 2001). Los alcóxidos de Li de los aminoalcoholes derivados de TADDOL **126** han sido utilizados en la adición asimétrica de Et_2Zn a aldehídos (0-78% ee; Qian y col., 2000).



Se conocen reacciones donde los fosforamiditos derivados de TADDOL superan el desempeño del ligando MonoPhos (**108**).



Por ejemplo, los fosforamiditos **127**, **129** y **130** fueron aplicados en la reacción de cicloadición catalizada por Rh de alquenil isocianatos y alquinos terminales obteniéndose resultados excelentes (>81% ee), mientras que con MonoPhos se obtiene un resultado menor (55% ee; Yu y Rovis, 2006). El fosforamidito **127** fue empleado en la adición conjugada asimétrica de Et_2Zn a α -iminoesteres β,γ -insaturados con resultados moderados (54-82% ee; Palacios y Vicario, 2006).

El ligando **128** es estructuralmente similar a **125**, excepto porque el esqueleto bifenol se encuentra sustituido con metilos. Este ligando se ha aplicado exitosamente en la reacción de adición enantioselectiva catalizada por Cu de Et_2Zn a una variedad de nitroalquenos (67-99% ee; Choi y col., 2004).

Los fosforamiditos **129** y **131** fueron utilizados en la reacción de Heck intramolecular catalizada por Pd con muy buenas enantioselectividades (96% ee), visualizándose un ee% apenas mayor con el ligando bidentado **131** (Imbos y col., 2003).

I.6 “Ligandos privilegiados”

Algunos de los ligandos presentados anteriormente forman parte de un pequeño grupo denominado “ligandos privilegiados”, debido a que tienen buen desempeño en una gran variedad de reacciones de catálisis asimétrica y a que son aplicables a una variedad de sustratos (Pfaltz y Drury, 2004). Entre estos ligandos, se destacan BINAP y BINOL (**53** y **132**; Ansell y Wills, 2002). Por otro lado, se conocen ligandos muy útiles que derivan de TADDOL (**133**), los cuales pueden ser preparados a partir de ácido tartárico, que es un producto natural muy abundante y económico que puede ser adquirido con elevada pureza óptica (Yoshio y col., 1994; Sakaki y col., 1993).

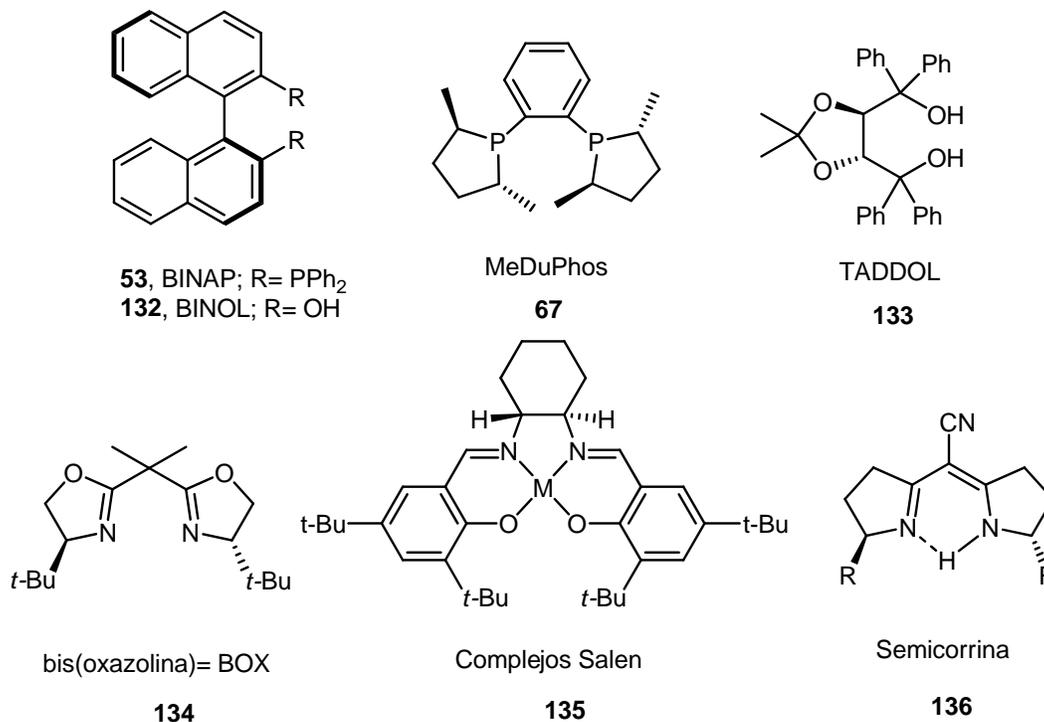
Los ligandos derivados de la oxazolina fueron creados en base al esqueleto de la vitamina B12, y particularmente, los ligandos que poseen fósforo pueden ser empleados en la adición conjugada enantioselectiva de reactivos de diorganozinc a enonas (Escher y Pfaltz, 2000). Mediante manipulación sintética de la estructura de semicorrina se pueden obtener compuestos análogos de bisoxazolina (BOX, **134**). Los ligandos de este tipo fueron reportados de forma independientemente por grupos de investigación en la década del 90 y son considerados muy versátiles. Los ligandos derivados de BOX son atractivos porque pueden ser preparados a partir de aminoalcoholes simples como precursores quirales.

Los ligandos derivados del ligando Salen (**135**) son ligandos tetradentados, es decir se unen al metal por cuatro átomos. Este tipo de ligando es utilizado en la epoxidación asimétrica y, para obtener el complejo activo, se procede a una oxidación con NaClO (Clayden y col., 2001).

Los ligandos derivados de semicorrinas (**136**) tienen un buen desempeño en reacciones de ciclopropanación de olefinas catalizada por Cu y en la reducción conjugada catalizada por Co de derivados de ésteres carboxílicos α,β -insaturados (Pfaltz, 1993).

En general, no es claro cuales son los rasgos estructurales que determinan una amplia aplicabilidad en distintas reacciones o con diversos sustratos pero se conoce, por ejemplo, que muchas estructuras privilegiadas poseen átomos de oxígeno, nitrógeno o fósforo que le permiten unirse fuertemente al centro metálico. Muchas de estas estructuras poseen dos ejes de simetría, pero también es una realidad que no todos los ligandos tienen estas propiedades y no todas las estructuras que posean estos rasgos funcionan como ligandos eficaces (Yoon y Jacobsen, 2003). Por lo tanto, la

identificación de nuevos ligandos y catalizadores es muy dificultosa y requiere muchas veces una búsqueda sistemática de prueba y error.

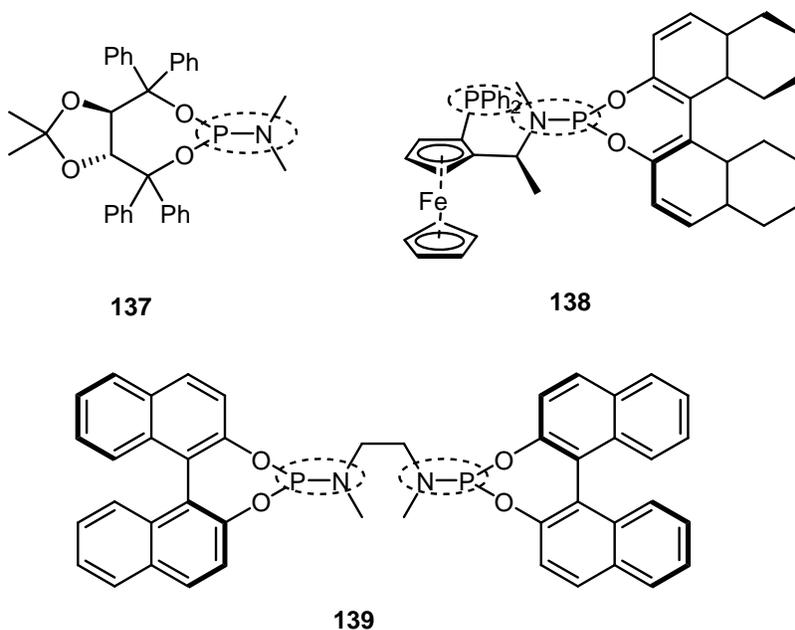


I.7 Clasificación de ligandos en monodentados, bidentados y tridentados.

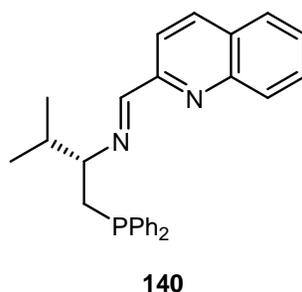
Los ligandos pueden clasificarse en monodentados, bidentados y tridentados según cuantos sitios de coordinación con el centro metálico posean.

Los ligandos monodentados, se caracterizan por poseer un grupo de unión el cual puede ser dialquil o diarilfosfina de las fosfinas PR₃, o el sitio de unión de los fosfitos P-(OR)₃, de los fosfonitos R-P-(OR')₂, y fosforamiditos (RO₂)P-NR'₂ (137). Además, el grupo de unión puede consistir en átomos de nitrógeno u oxígeno.

Asimismo, un ligando bidentado puede ser la repetición de dos estructuras, o poseer dos grupos funcionales distintos o iguales, tales como los ligandos **138** y **139**.

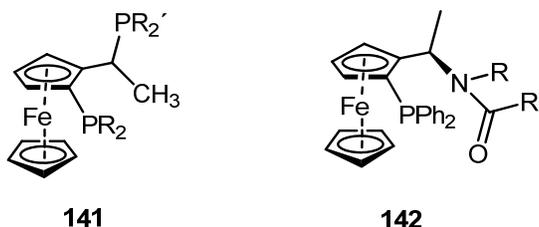


Los ligandos tridentados poseen tres grupos o átomos de unión al centro metálico. Por ejemplo, el ligando **140** se caracteriza por tener átomos de nitrógeno y fósforo. El compuesto **140** es empleado en la reacción de adición conjugada asimétrica de Et_2Zn a cetonas cíclicas α,β -insaturadas con muy buenos resultados (96-99% ee; Kawamura y col., 2008).



Se ha planteado a menudo el debate sobre si los ligandos más eficaces son monodentados o bidentados. Los primeros estudios de las reacciones de hidrogenación asimétrica estuvieron especialmente centrados en el empleo de monofosfinas quirales, como por ejemplo el ligando CAMP (**63**). Más tarde, y tras la introducción de DIOP (**61**), los estudios estuvieron particularmente enfocados por más de tres décadas en los

ligandos bidentados. Si bien se han desarrollado un gran número de ligandos bidentados, solo un pequeño grupo de ellos están comercialmente disponibles, y solo unos pocos son usados en procesos industriales (Blaser y col., 2001). Entre los ligandos más importantes se encuentran DIOP (**61**), DuPhos (**67**) y sus análogos, la familia derivada de Josiphos (**141**) y BINAP (**53**).



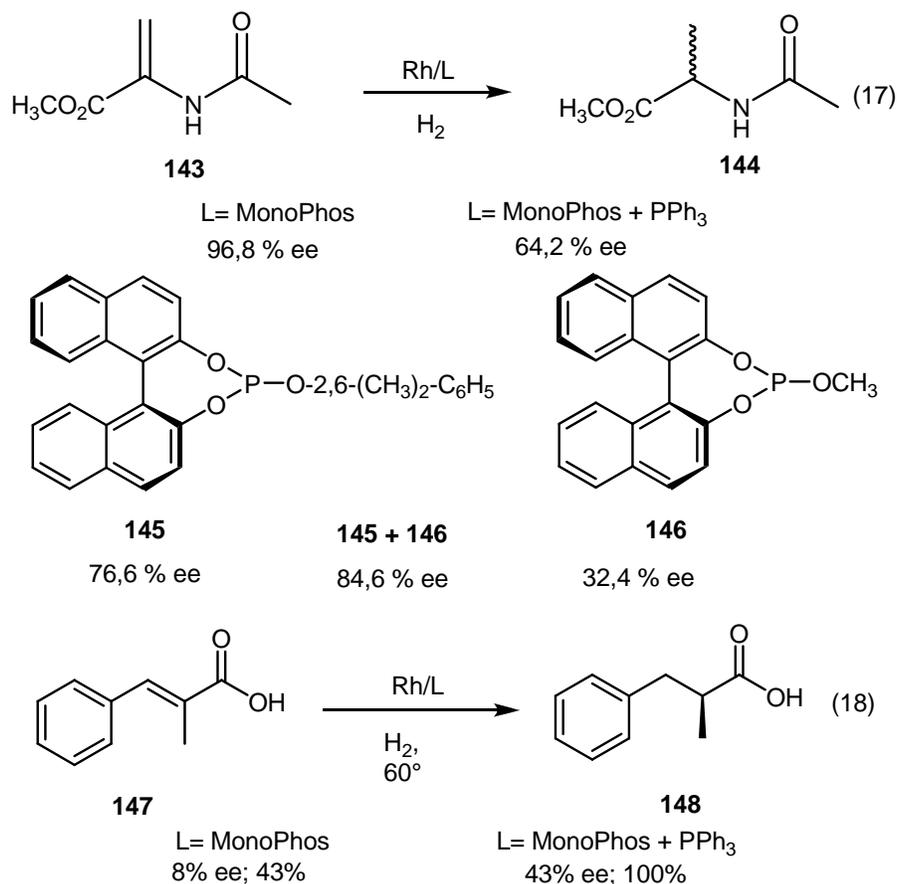
Otros ligandos utilizados con el esqueleto del ferroceno son los ligandos **142** (BoPhoz), los cuales han sido utilizados en reacciones de alquilación alílica catalizada por Pd, con muy buenos resultados (>88% ee; Boaz y col., 2004).

Knowles encontró que las bifosfinas proveen mayor poder de inducción asimétrica cuando se las compara con monofosfinas relacionadas. Esto dio lugar al desarrollo del ligando DIPAMP (**66**), el cual es empleado en la hidrogenación asimétrica catalizada por Rh de enamidas. Se argumenta que los ligandos bidentados aumentan la rigidez en el complejo metal-ligando produciendo mejores resultados en la enantioselectión (Ager y col., 2006).

Sin embargo, la supremacía de los ligandos bidentados fue puesta en duda por algunos estudios que sugieren que el uso de un ligando bidentado no es esencial para obtener buenos resultados, ya que los ligandos monodentados muchas veces son comparables o mejores (Jerphagnon y col., 2004; van den Berg y col., 2000). Por ejemplo, una gran diversidad de ligandos monodentados tales como fosforamiditos (van den Berg y col., 2000), fosfinas (Guillen y Fiaud, 1999), fosfonitos (Reetz y Sell, 2000) y fosfitos (Reetz y Mehler, 2000), fueron aplicados exitosamente en la hidrogenación catalizada por Rh de *N*-acil- α -dehidroaminoácidos y ésteres, ácido itacónico y derivados, y *N*-acilenamidas, entre otros sustratos.

I.8 Complejos formados por heterocombinación de ligandos

Recientemente se demostró que la combinación de ligandos quirales monodentados pueden mejorar la enantioselectión y reactividad de una reacción asimétrica determinada (Reetz y col., 2004). Por ejemplo, Reetz y colaboradores prepararon un catalizador formado por una combinación de ligando aquiral y quiral, donde no se obtienen tan buenos resultados como cuando se utiliza un ligando monodentado (ec. 17; Reetz y Mehler, 2003).



Cuando se utiliza MonoPhos como ligando en la hidrogenación asimétrica de acetamidoacrilato **143** catalizada por Rh da el producto **144** con un excelente resultado (96,8% ee). En idénticas condiciones, pero utilizando como mezcla de ligandos una combinación de Monophos con trifenilfosfina, el producto **144** se obtuvo con un 64,2% ee. Sin embargo, cuando estos autores utilizaron una heterocombinación de los ligandos monodentados quirales **145** + **146**, se observa una mayor enantioselectión para la

hidrogenación de acetamidoacrilato **143** (84,6% ee) que cuando se emplean estos ligandos por separado (76,6 % ee; y 32,4% ee; respectivamente; Reetz y col., 2003).

Hoen y colaboradores, informaron que la combinación del fosforamidito monodentado quiral MonoPhos y una fosfina monodentada aquiral, trifenilfosfina, aumenta drásticamente la conversión y la enantioselectividad en la hidrogenación asimétrica catalizada por Rh del ácido acrílico disustituído **147** (ec. 18). Por el contrario, cuando se emplea solamente el ligando quiral (MonoPhos) el ácido quiral **148** se obtiene con rendimiento moderado y con baja pureza óptica (Hoen y col., 2005).

OBJETIVOS

OBJETIVOS

II Objetivos generales

Los propósitos generales de esta tesis fueron sintetizar y evaluar compuestos quirales de fósforo trivalente derivados de la estructura DIMPTH(OH)₂ y *bis*-DIMPTH(OH)₂ que puedan utilizarse como ligandos en reacciones de catálisis asimétrica mediada por metales de transición.

II.1 Objetivos específicos

- 1) Diseñar y preparar ligandos de fósforo, incluyendo fosfitos, fosfonitos y fosforamiditos que posean en su estructura el esqueleto del análogo de TADDOL en el que los grupos del carbinol son metilos (DIMPTH(OH)₂).
- 2) Diseñar y preparar fosfitos y fosfonitos que posean en su estructura el esqueleto rígido de *bis*- DIMPTH(OH)₂.
- 3) Diseñar y preparar fosforamiditos en los que el grupo amino derive de TADDOL.
- 4) Evaluar el desempeño de los ligandos quirales obtenidos en la reacción de adición conjugada asimétrica catalizada por Cu de Et₂Zn a enonas cíclicas α,β -insaturadas, enonas acíclicas α,β -insaturadas y nitroalquenos.

*MATERIALES Y
MÉTODOS*

MATERIALES Y MÉTODOS

II.1 Métodos generales

Los puntos de fusión fueron determinados con un fusiómetro marca BÜCHI Melting Point B -540 y no han sido corregidos.

Los espectros de IR fueron determinados en un espectrofotómetro marca SHIMADZU modelo FTIR-8201PC. Las muestras sólidas se midieron como dispersiones en pastillas de bromuro de potasio (KBr) previamente secado, obtenidas por compresión de una mezcla finamente pulverizada de aproximadamente 2 mg de muestra y 100 mg de KBr. Los aceites se disolvieron en CH_2Cl_2 y se determinaron formando una película soportada sobre una pastilla de KBr. Se informaron los valores de frecuencia en unidades de cm^{-1} para las bandas más significativas del espectro.

Los espectros de RMN fueron registrados en el IQUIR de la Universidad Nacional de Rosario (Rosario, Argentina), empleando un espectrómetro BRUKER modelo Avance – 300 DPX (300 MHz para RMN- ^1H , 75 MHz para RMN- ^{13}C).

En los espectros de RMN- ^1H se utilizó la señal del tetrametilsilano como patrón de referencia interno $\delta_{\text{H}}(\text{TMS}) = 0,00$ ppm. En los espectros de RMN- ^{13}C se utilizó la señal del solvente como patrón de referencia interno $\delta_{\text{C}}(\text{CDCl}_3) = 76,9$ ppm. En los espectros de RMN- ^{31}P se utilizó un patrón externo de ácido fosfórico.

Las mediciones se realizaron con la muestra disuelta en CDCl_3 , a menos que se indique otro solvente. Los espectros de RMN- ^1H se informaron indicando los desplazamientos químicos de las señales (δ) y, a continuación entre paréntesis y en este orden, se detalló la multiplicidad de la señal, las constantes de acoplamiento (J), la integración de la señal y su asignación. Los espectros de RMN- ^{13}C se informaron indicando los desplazamientos químicos de las señales (δ) y, a continuación entre paréntesis, su asignación. Los desplazamientos químicos se informaron en unidades de partes por millón (ppm), relativas al patrón de referencia correspondiente y las constantes de acoplamiento (J) en hercios.

Los espectros de RMN- ^{13}C reportados incluyen: espectro totalmente desacoplado BB (Broad Band) y espectros con intensificación sin distorsión por transferencia de polarizabilidad DEPT (Distortionless Enhancement by Polarization

Transfer) que permiten diferenciar carbonos cuaternarios, metínicos, metilénicos y metílicos.

Los espectros de masa de alta resolución fueron registrados en el IQIR de la Universidad Nacional de Rosario (Rosario, Argentina), y en la Universidad Nacional de Córdoba.

Los análisis de CG fueron realizados en un cromatógrafo AGILENT TECHNOLOGIES 6890N, columna Agilent 30m x 0,32 mm. 0,25 μ m.

Los análisis de CGEM fueron realizados en un cromatógrafo SHIMADZU GC-17A acoplado a un espectrómetro de masa SHIMADZU QP-5000.

Los excesos enantioméricos fueron evaluados en GCMS utilizando las columnas quirales ASTEC CHIRALDEX G-TA GC- Columna 40 m x 0,25 mm x 0,12 μ m; y BPM 50 m x 0,25 mm x 0,12 μ m.

II.2 Métodos cromatográficos

Las cromatografías en capa delgada (CCD), se realizaron sobre placas comerciales de aluminio cubiertas con sílica gel Merck® y se desarrollaron con sistemas de solventes adecuados para cada muestra. Los productos se detectaron por irradiación con lámpara de luz UV (254 nm) y por rociado con revelador A ó B y posterior calentamiento.

Las purificaciones cromatográficas en columna se realizaron sobre sílica gel Merck 60 H eluyendo con las mezclas indicadas de solventes, con ayuda de presión de nitrógeno o aire comprimido.

Reveladores:

A: 9,2 mL *p*-anisaldehído

3,75 mL ácido acético

388 mL etanol 95%

12,5 mL ácido sulfúrico

B: Iodo (I₂)

II.3 Reactivos, gases y solventes

El nitrógeno empleado se secó por previo pasaje a través de ácido sulfúrico comercial. Los solventes utilizados como eluyentes en CCD o cromatografía en columna fueron utilizados directamente sin purificación previa (marca Cicarelli calidad PA). Los solventes de reacción fueron anhidrados como se describen a continuación:

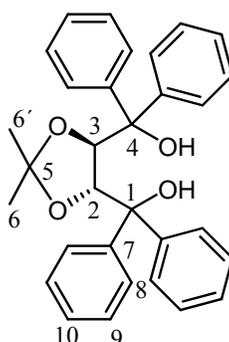
- *Tetrahidrofurano (THF)*: refluído sobre sodio bajo atmósfera de N₂ en presencia de benzofenona como indicador y destilado.
- *Cloroforno*: destilado sobre P₂O₅ bajo atmósfera de N₂.
- *Cloruro de metileno*: destilado sobre P₂O₅ bajo atmósfera de N₂.
- *Éter*: refluído sobre sodio bajo atmósfera de N₂ en presencia de benzofenona como indicador y destilado.
- *Tolueno*: refluído sobre sodio bajo atmósfera de N₂ en presencia de benzofenona como indicador y destilado.
- *Acetona*: secada sobre Na₂SO₄ y luego destilada bajo atmósfera de N₂.
- *Acetato de etilo*: destilado sobre P₂O₅ bajo atmósfera de N₂.
- *DMF*: secado sobre Na₂SO₄ y luego destilado a presión reducida.
- *Metanol*: secada sobre Na₂SO₄ y destilado bajo atmósfera de N₂ con una pequeña cantidad de sodio.
- *Piridina*: secada sobre KOH y destilada bajo atmósfera de N₂.

Los solventes se conservaron bajo atmósfera de nitrógeno con tamices moleculares (4A°) y el proceso de anhidración se realizó mensualmente, excepto en el caso del THF que se anhidra en el momento de usar y el CH₂Cl₂ cada 15 días.

II.4 Información experimental. Caracterización de compuestos

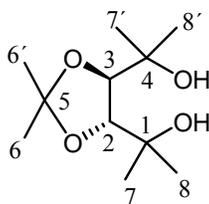
La numeración no se corresponde con los nombres IUPAC de los compuestos. Los átomos de carbono fueron numerados arbitrariamente con el único fin de identificarlos.

Síntesis de $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (**133**):



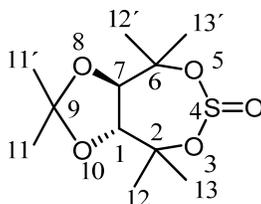
En un balón de dos bocas de 100 mL de capacidad equipado con agitación magnética, un refrigerante y dos septa de goma, se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 20 mL de THF anhidro. Se agregaron 1,19 g de Mg en virutas (49,54 mmoles) y se calentó a 50° C. Se agregó gota a gota una solución de 5 mL de THF y 5,20 mL de PhBr (48,73 mmoles), manteniendo un reflujo suave. Se calentó a reflujo durante 40 min adicionales y luego se enfrió a 0° C. Se agregó gota a gota una solución de 4 mL de THF y 2,00 g de **176** (8,12 mmoles). Se dejó reaccionar durante 2 h a 0° C y luego durante 20 h a TA. Se agregaron 50 mL de solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se eliminó el solvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando hexanos/AcOEt 85:15 como solvente de elución, obteniéndose un sólido blanco (3,26 g; 86%). RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): 7,55-7,52 (m, 4H, H-arom.); 7,36-7,30 (m, 10H, H-arom.); 7,27-7,24 (m, 6H, H-arom.); 4,60 (s, 2H, H-2 y H-3); 1,04 (s, 6H, H-6 y H-6'). RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃): 146,0 (C, C-7); 142,7; 128,8 (CH, C-10); 128,2; 127,8 (CH, C-9); 127,6; 127,3 (C, C-8); 109,6 (C, C-5); 81,0 (C, C-1 y C-4); 78,2 (CH, C-2 y C-3); 27,2 (CH₃, C-6 y C-6'). IR (film; cm⁻¹) v: 3337 (OH), 2984, 2905, 1707, 1601, 1491, 1448, 1373, 1242, 1169, 1020, 885, 849, 729, 700, 669, 638, 615. Pf=193° C (lit. 193-195 °C; <http://www.sigmaaldrich.com>; Beck y col., 1999).

Síntesis de $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetrametil-1,3-dioxolano-4,5-dimetanol (DIMPTH(OH)₂) (165):



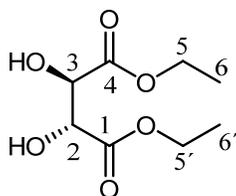
En un balón de dos bocas de 200 mL de capacidad equipado con agitación magnética, un refrigerante y dos septa de goma, se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 50 mL de Et₂O anhidro. Se agregó gota a gota muy lentamente 10,10 mL de MeMgCl 3 M en THF (30,50 mmoles). Se calentó a reflujo suave y se agregó gota a gota una solución de 10 mL de Et₂O y 1,50 g de **176** (6,09 mmoles). Se dejó reaccionar a reflujo durante 5 h y luego durante 30 h a TA. Se agregaron 100 mL de solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt (3 x 60 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se eliminó el solvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando hexanos/AcOEt 85:15 como solvente de elución, obteniéndose un sólido blanco (1,17 g; 89%). RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): 3,76 (s, 2H, H-2 y H-3); 3,11 (s, 2H, OH x 2); 1,38 (s, 6H, H-6 y H-6'); 1,32 (s, 6H, H-7 y H-7'); 1,28 (s, 6H, H-8 y H-8'). RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃): 107,7 (C, C-5); 82,7 (CH, C-2 y C-3); 70,5 (C, C-1 y C-4); 29,1 (CH₃, C-6 y C-6'); 27,3 (CH₃, C-7 y C-7'); 23,7 (CH₃, C-8 y C-8'). IR (film, cm⁻¹) v: 3736 (OH), 3215, 2976, 2895, 2382, 1497, 1375, 1242, 1169, 1065, 1036, 1007, 962, 932, 914, 883, 820, 617. Pf= 154 °C.

Síntesis de DIMTH(SO₃) (167): (1R,7R)-4-(sulfito)-9,9-dimetil-2,2,6,6-tetrametil-3,5,8,10-tetraoxa-[5.3.0]decano



En un balón de 50 mL de capacidad equipado con agitación magnética, y un septum de goma, se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 23 mL de CH₂Cl₂ anhidro, 200 mg de **165** (0,92 mmoles) y 770 μL de Et₃N (5,50 mmoles) a -40°C. La solución se dejó reaccionar 1 h a esta temperatura. Luego se agregó gota a gota una solución de 5,50 mL de CH₂Cl₂ y 221 μL de SO₂Cl (3,02 mmoles). Se dejó reaccionar 4 h a -40° C. Se agregó cuidadosamente hielo y se extrajo con CH₂Cl₂ (2 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se eliminó el solvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando hexanos/Et₂O 90:10 como solvente de elución obteniéndose un sólido marrón claro (181 mg; 75 %). RMN-¹H (300 MHz; CDCl₃): 4,44 (d, 1H, J=9,3; H-1); 4,16 (d, 1H, J=9,3; H-7); 1,56 (s, 3H, H-12); 1,54 (s, 3H, H-12'); 1,51 (s, 3H, H-13); 1,47 (s, 3H; H-13'); 1,40 (s, 6H, H-11 y H-11'). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 110,5 (C, C-9); 83,0 (CH, C-1); 82,8 (CH, C-7); 81,4 (C, C-2); 80,5 (C, C-6); 29,8 (CH₃, C-11); 28,9 (CH₃, C-11'); 27,1 (CH₃, C-12); 27,0 (CH₃, C-12'); 22,0 (CH₃, C-13); 21,8 (CH₃, C-13'). IR (film, cm⁻¹) v: 2988, 2939, 2896, 2115, 1635, 1456, 1373, 1225, 1196, 1169, 1134, 1076, 1012, 939, 910, 879, 806. Pf: 43-45°C. HRMS (ESI) calculado para C₁₁H₂₀NaO₅S ([M+Na]⁺): 287,09291. Obtenido: 287,09139.(Handrosch y col., 1999).

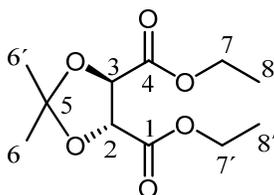
Síntesis de (2*R*,3*R*)-dietil-2,3-dihidroxisuccinato (**175**):



En un balón de 2 bocas de 1L de capacidad equipado con agitación magnética, un refrigerante, Soxhlet, un cartucho con tamices moleculares (4A°) y septa de goma se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 250 mL de cloroformo anhidro, 30 g de ácido tartárico **14** (0,20 mol) y 2 espátulas de ácido *p*-toluensulfónico. Se calentó a reflujo durante 90 h. Se agregaron 200 mL de solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se eliminó el solvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando hexanos/AcOEt 50:50 como solvente de elución obteniéndose un aceite incoloro (34,23 g; 83 %). RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): 4,53 (s,1H, H-3); 4,51

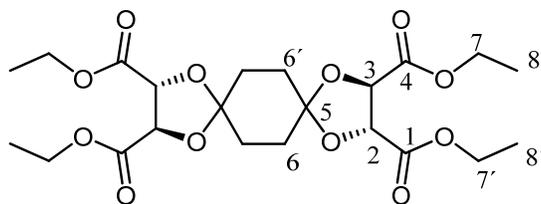
(s, 1H, H-2); 4,30 (q, 4H, $J^3=7$, H-5 y H-5'); 3,33 (s, 1H, OH); 3,31 (s, 1H, OH); 1,31 (t, 6H, $J^3=7$, H-6 y H-6'). RMN- ^{13}C (75MHz, CDCl_3): 171,6 (C, C-1 y C-4); 72,0 (CH, C-2 y C-3); 62,4 (CH_2 , C-5 y C-5'); 14,1 (CH_3 , C-6 y C-6'). IR (film, cm^{-1}) ν : 3439 (OH), 2984, 2910, 2876, 2337, 1743 (C=O), 1632, 1369, 1234, 1130, 1092, 1020, 930, 864, 827, 602.

Síntesis de (4*R*,5*R*)-dietil-2,2-dimetil-1,3-dioxolano-4,5-dicarboxilato (176):



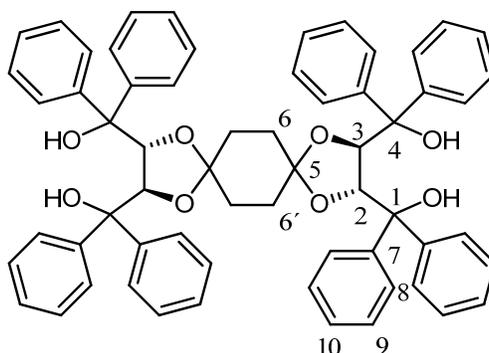
En un balón de 50 mL de capacidad equipado con agitación magnética, y un septum de goma; se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 16 mL de AcOEt anhidro, y 4 g de **175** (19,40 mmoles). La solución se enfrió a 0° C y se agregaron gota a gota 2 mL de acetona anhidra (27,16 mmoles) y 3,40 mL de $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$ (27,16 mmoles). Se dejó reaccionar durante 3 h a 0° C y luego a TA durante 24 h. Se agregaron 50 mL de solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se eliminó el solvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando hexanos/AcOEt 95:5 como solvente de elución, obteniéndose un aceite incoloro (4,01 g; 84%). ^1H - RMN (300MHz, CDCl_3): 4,76 (s, 2H, H-2 y H-3); 4,27 (q, 4H, $J^3=6$, H-7 y H-7'); 1,49 (s, 6H, H-6 y H-6'); 1,31 (t, 6H, $J^3=6$, H-8 y H-8'). ^{13}C - RMN (75MHz, CDCl_3): 169,0 (C, C-1 y C-4); 113,7 (C, C-5); 77,2 (C, C-2 y C3); 61,8 (CH_2 , C-7 y C-7'); 26,3 (CH_3 , C-6 y C-6'); 14,1 (CH_3 , C-8 y C-8'). IR (film, cm^{-1}) ν : 2987, 2941, 2910, 2876, 1757 (C=O), 1448, 1375, 1209, 1165, 1111, 1026, 972, 935, 854, 827, 712.

Síntesis de (2*R*,3*R*,10*R*,11*R*)-Tetrakis(etilcarboxilato)-1,4,9,12-tetraoxadiespiro [4.2.4.2]tetradecano (178):



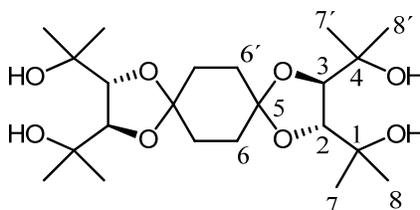
En un balón de 50 mL de capacidad equipado con agitación magnética, y un septum de goma; se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 16 mL de AcOEt, y 3 g de **175** (14,55 mmoles). La solución se enfrió a 0° C y se agregaron gota a gota una solución de 2 mL de AcOEt y 816 mg de 1,4-ciclohexanodiona (7,28 mmoles) y 2,10 mL de BF₃.Et₂O (16,73 mmoles). Se dejó reaccionar durante 3 h a 0° C y luego a TA durante 24 h. Se agregaron 50 mL de solución saturada de NaHCO₃ y se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se eliminó el solvente a presión reducida. El crudo se purificó por recristalización en etanol absoluto obteniéndose un sólido blanco (3,34 g, 47%). RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): 4,78 (s, 4H, H-2 y H-3); 4,27 (q, 8H, *J*³=7, H-7 y H-7'); 1,94 (s, 8H, H-6 y H-6'); 1,30 (t, 12H, *J*³=7, H-8 y H-8'). RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃): 169,8 (C, C-1 y C-4); 113,3 (C, C-5); 77,2 (CH, C-2 y C-3); 61,9 (CH₂, C-7 y C-7'); 32,8 (CH₂, C-6 y C-6'); 14,1 (CH₃, C-8 y C-8'). IR (film, cm⁻¹) v: 2984, 2382, 1751 (C=O), 1736, 1508, 1446, 1369, 1232, 1086, 1030, 982, 966, 928, 860, 688, 459. Pf= 94-96 ° C (lit:95-96°C; Legrand y col., 2005).

Síntesis de (2*R*,3*R*,10*R*,11*R*)-Tetrakis(hidroxdifenilmetil)-1,4,9,12-tetraoxadiespiro [4.2.4.2] tetradecano (179):



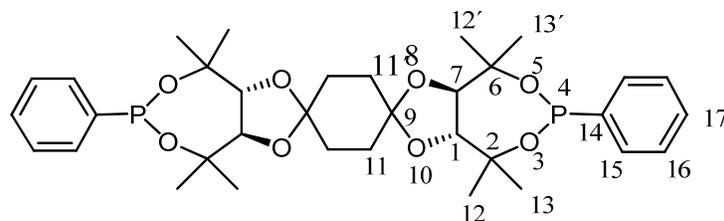
En un balón de dos bocas de 100 mL de capacidad equipado con agitación magnética, un refrigerante y dos septa de goma, se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 15 mL de THF anhidro. Se agregaron 0,79 g de Mg en virutas (30,91 mmoles) y se calentó a 50° C. Se agregó gota a gota una solución de 5 mL de THF y 3,20 mL de PhBr (30,71 mmoles), manteniendo un reflujo suave. Se calentó a reflujo durante 40 min adicionales y luego se enfrió a 0° C. Se agregó gota a gota una solución de 10 mL de THF y 1 g de **178** (2,05 mmoles). Se dejó reaccionar durante 2 h a 0° C y luego durante 20 h a TA. Se agregaron 50 mL de solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt (3 x 50 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se eliminó el solvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando hexanos/AcOEt 60:40 como solvente de elución, obteniéndose un sólido blanco (1,10 g, 58%). RMN-¹H (300MHz, CDCl₃): 7,46-7,43 (m, 8H, H-arom.); 7,29-7,26 (m, 32H, H-arom.); 4,54 (s, 2H, H-2); 3,98 (s, 2H, H-4); 1,26 (t, 8H, *J*= 7,1; H-6 y H-6'). RMN-¹³C (75MHz, CDCl₃): 145,9 (C, C-7); 142,5 (C, C-7); 128,6 (CH, C-10); 128,2; 127,6 (CH, C-9); 127,2 (CH, C-8); 109,2 (C, C-5); 80,4 (C, C-1 y C-4); 78,2 (CH, C2 y C-3); 33,4 (CH₂, C-6 y C-6'). IR (film, cm⁻¹) v: 3735, 3313, 2383, 1490, 1446, 1375, 1139, 1047, 982, 896, 696, 663, 407. Pf: 267°-270° C (lit. 267-270°C; Legrand y col., 2005).

Síntesis de (2*R*,3*R*,10*R*,11*R*)-Tetrakis(hidroxidimetilmetil)-1,4,9,12-tetraoxadiespiro [4.2.4.2] tetradecano (180):



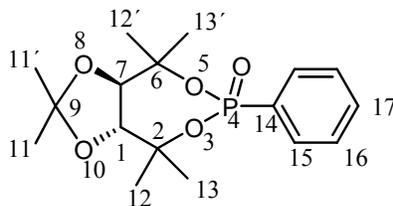
En un balón de dos bocas de 100 mL de capacidad equipado con agitación magnética, un refrigerante y dos septa de goma, se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 30 mL de Et₂O anhidro. Se agregó gota a gota muy lentamente 9,20 mL de CH₃MgCl 3 M en THF (27,64 mmoles). Se calentó a reflujo suave y se agregó gota a gota una solución de 10 mL de Et₂O y 1,50 g de **178** (3,07 mmoles). Se dejó reaccionar a reflujo durante 5 h y luego durante 18 h a TA. Se agregaron 100 mL de solución saturada de NH₄Cl y se extrajo con AcOEt (3 x 30 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se eliminó el solvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando hexanos/AcOEt 85:15 como solvente de elución, obteniéndose un sólido blanco (1,17 g; 88%). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 3,76 (s, 4H, H-2 y H-3); 2,63 (s, 8H, H-6 y H-6'); 1,25 (s, 24H, H-7; H-7'; H-8 y H-8'). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 107,2 (C, C-5); 82,5 (CH, C-2 y C-3); 70,6 (C, C-1 y C-4); 33,7 (CH₂, C-6 y C-6'); 29,1 (CH₃, C-7 y C-7'); 24,0 (CH₃, C-8 y C-8'). IR (film, cm⁻¹) v: 3854, 3751, 3651, 3229, 2972, 2860, 1744, 1718, 1508, 1489, 1435, 1367, 1254, 1190, 1132, 1058, 1006, 966, 939, 914, 598. HRMS (ESI) calculado para C₂₂H₄₀O₈Na ([M+Na]⁺): 455,26154. Obtenido: 455,26067. Pf: 139-145 °C.

Síntesis del Ligando L1: (1*R*,7*R*,12*R*,18*R*)-4,15-fenil-2,6,13,17-dimetil-3,5,8,10,14,16,19,21-ditetraoxadiespiro-4,15-difosfabiciclo-[5.2.2.5.2.2]tetradecano



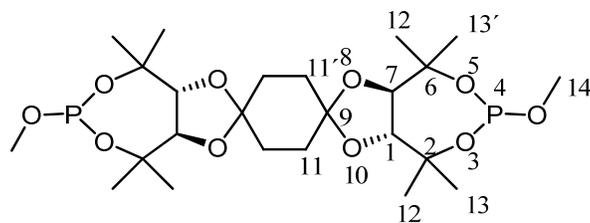
En un balón de 25 mL de capacidad equipado con agitación magnética y un septum de goma, se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno seco 8 mL de CH₂Cl₂ anhidro a 0° C y 240 mg de **180** (0,56 mmoles). Se agregó gota a gota muy lentamente 800 µL de Et₃N (5,72 mmoles) y se dejó reaccionar 10 min a esta temperatura y luego 10 min a TA. La solución se enfrió a 0° C y se agregó gota a gota 196 µL de diclorofenilfosfina (1,44 mmoles). Se dejó reaccionar a esta temperatura 4 h y luego a TA durante 22 h. Se eliminaron el solvente y residuos volátiles con vacío. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando hexanos/Et₃N 100:4 como solvente de elución, obteniéndose un sólido blanco (166 mg; 46%). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 7,81-7,74 (m, 4H, H-16); 7,56-7,50 (m, 2H, H-17); 7,46-7,40 (m, 4H, H-15); 4,85 (d, *J* = 9,0, 2H, H-7); 4,12 (d, *J* = 9,0, 2H, H-1); 1,87 (s, 8H, H-11 y H-11'); 1,71 (s, 6H, H-12); 1,70 (s, 6H, H-12'); 1,49 (s, 6H, H-13); 1,40 (s, 6H, H-13'). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 141,2 (d, *J*_{C-P} = 7,5, C, C-14); 130,4 (CH, C-16); 129,7 (d, *J*_{C-P} = 23,3, CH, C-17); 128,1 (d, *J*_{C-P} = 6,8, CH, C-15); 109,6 (C, C-9); 82,7 (d, *J*_{C-P} = 4,5, CH, C-1); 82,1 (d, *J*_{C-P} = 21,2, CH, C-7); 76,3 (d, *J*_{C-P} = 3,4, C, C-2); 76,2 (d, *J*_{C-P} = 5,2, C, C-6); 30,2 (d, *J*_{C-P} = 2,3, CH₂, C-11 y C-11'); 29,2 (d, *J*_{C-P} = 2,3, CH₃, C-12); 27,3 (d, *J*_{C-P} = 13,4, CH₃, C-12'); 23,3 (CH₃, C-13); 20,1 (d, *J*_{C-P} = 9,8, CH₃, C-13'). RMN-³¹P (121MHz, CDCl₃): 139,30. IR (film, cm⁻¹) v: 3736, 3676, 2974, 2889, 1508, 1437, 1369, 1248, 1136, 1111, 1057, 1009, 972, 939, 825, 735, 692, 507. HRMS (ESI) calculado para C₃₄H₄₆O₈P₂H ([M+H]⁺): 645,27462. Obtenido: 645,27188. Pf: 104-106 °C.

Síntesis del Ligando L2: (1*R*,7*R*)-4-fenil-9,9-dimetil-2,2,6,6-tetrametil-3,5,8,10-tetraoxa-4-fosfonabicyclo [5.3.0]decano:



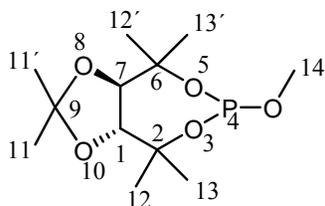
En un balón de 5 mL de capacidad equipado con agitación magnética y un septum de goma, se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 2 mL de CH₂Cl₂ anhidro a 0° C y 70 mg de **165** (0,32 mmoles). Se agregó gota a gota muy lentamente 153 µL de Et₃N (1,09 mmoles) y se dejó reaccionar 10 min a esta temperatura y luego 10 min a TA. La solución se enfrió a 0° C y se agregó gota a gota 157 µL de diclorofenilfosfina (0,42 mmoles). Se dejó reaccionar a esta temperatura 4 h y luego a TA durante 22 h. Se eliminaron el solvente y residuos volátiles con vacío. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando hexanos/Et₃N 100:4 como solvente de elución, obteniéndose un sólido blanco (38 mg; 35%). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 7,66-7,60 (m, 2H, H-16); 7,41-7,40 (m, 3H, H-15 y H-17); 4,55 (d, 1H, *J*= 9,0, H-7); 3,86 (d, 1H, *J*= 9,0, H-1); 1,84 (s, 3H, H-12); 1,57 (s, 3H, H-12'); 1,56 (s, 3H, H-13); 1,55 (s, 3H, H-13'); 1,46 (s, 3H, H-11); 1,33 (s, 3H, H-11'). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 141,0 (d, *J*_{C-P}= 6,8, CH, C-16); 130,5 (CH, C-17); 129,7 (d, *J*_{C-P}= 23,6, CH, C-15); 128,2 (d, *J*_{C-P}= 7,5, C, C-14); 109,0 (C, C-9); 82,4 (d, *J*_{C-P}= 3,8, C, C-6); 81,8 (d, *J*_{C-P}= 22,5, C, C-2); 76,3 (d, *J*_{C-P}= 3,8, CH, C-7); 76,2 (d, *J*_{C-P}= 4,5, CH, C-1); 33,6 (d, *J*_{C-P}= 13,5, CH₃, C-11 y C-11'); 30,2 (d, *J*_{C-P}= 2,3, CH₃, C-12); 29,2 (d, *J*_{C-P}= 3,0, CH₃, C-12'); 23,3 (CH₃, C-13); 20,1 (d, *J*_{C-P}= 9,0, CH₃, C-13'). RMN-³¹P (121MHz, CDCl₃): 146,38. IR (film, cm⁻¹) *v*: 2978, 2878, 1508, 1437, 1369, 1217, 1161, 1074, 1049, 972, 933, 879, 823, 731, 694, 571, 504, 418. HRMS (ESI) calculado para C₁₇H₂₅O₅PNa ([M+Na]⁺): 363,13373. Obtenido: 363,13318. Pf: 190-192 °C.

Síntesis del Ligando L3: (1*R*,7*R*,12*R*,18*R*)-4,15-metoxi-2,6,13,17-dimetil-3,5,8,10,14,16,19,21-ditetraoxadiespiro-4,15-difosfabiciclo-[5.2.2.5.2.2]tetradecano



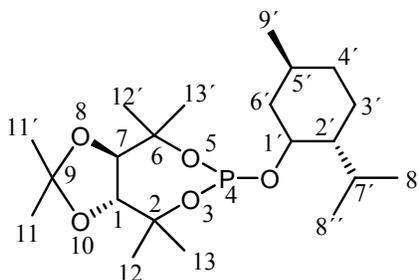
En un balón de 5 mL de capacidad equipado con agitación magnética y un septum de goma, se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 2 mL de CH₂Cl₂ anhidro a 0° C y 50 mg de **180** (0,12 mmoles). Se agregó gota a gota muy lentamente 110 µL de Et₃N (0,79 mmoles) y se dejó reaccionar 10 min a esta temperatura y luego 10 min a TA. La solución se enfrió a 0° C y se agregó gota a gota 21 µL de PCl₃ (0,24 mmoles). Se dejó reaccionar 5 min a esta temperatura y luego 10 min a TA. La solución se enfrió a 0° C y se agregó gota a gota 20 µL de MeOH anhidro (0,50 mmoles). Se dejó reaccionar a esta temperatura 4 h y luego a TA durante 22 h. Se eliminaron el solvente y residuos volátiles con vacío. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando hexanos/Et₃N 100:4 como solvente de elución, obteniéndose un aceite cristalizado (57 mg; 86%). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 4,19 (d, *J*=9,0, 2H, H-7); 4,08 (d, *J*=9,0, 2H, H-1); 3,55 (s, 3H, H-14); 3,51 (s, 3H, H-14); 1,79 (s, 8H, H-11 y H-11'); 1,47 (s, 6H, H-12); 1,44 (s, 6H, H-12'); 1,41 (s, 6H, H-13); 1,36 (s, 6H, H-13'). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 109,2 (C, C-9); 82,0 (d, *J*_{C-P}= 13,7, CH, C-1 y C-7); 81,2 (d, *J*_{C-P}= 4,0, C, C-2 y C-6); 49,5 (CH₃, C-14); 33,6 (d, *J*_{C-P}= 6,6, CH₂, C-11 y C-11'); 30,2 (d, *J*_{C-P}= 4,0, CH₃, C-12); 29,7 (CH₃, C-12'); 22,7 (CH₃, C-13); 22,2 (d, *J*_{C-P}= 6,8, CH₃, C-13'). RMN-³¹P (121MHz, CDCl₃): 133,62. IR (film, cm⁻¹) *v*: 3421, 2986, 2937, 2903, 2835, 2459, 1508, 1458, 1436, 1373, 1252, 1171, 1148, 1053, 978, 947, 879, 833, 812, 766, 727, 604, 457. HRMS (ESI) calculado para C₂₄H₄₂O₁₀P₂H ([M+H]⁺): 553,23315. Obtenido: 553,23105.

Síntesis del Ligando L4: (1*R*,7*R*)-4-Metoxi-9,9-dimetil-2,2,6,6-tetrametil-3,5,8,10-tetraoxa-4-fosfabiciclo [5.3.0]decano:



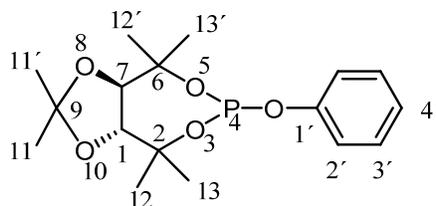
En un balón de 5 mL de capacidad equipado con agitación magnética y un septum de goma, se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno seco 2 mL de CH₂Cl₂ anhidro a 0° C y 70 mg de **165** (0,32 mmoles). Se agregó gota a gota muy lentamente 153 µL de Et₃N (1,09 mmoles) y se dejó reaccionar 10 min a esta temperatura y luego 10 min a TA. La solución se enfrió a 0° C y se agregó gota a gota 30 µL de PCl₃ (0,33 mmoles). Se dejó reaccionar 5 min a esta temperatura y luego 10 min a TA. La solución se enfrió a 0° C y se agregó gota a gota 28µL de MeOH anhidro (0,70 mmoles). Se dejó reaccionar a esta temperatura 4 h y luego a TA durante 22 h. Se eliminaron el solvente y residuos volátiles con vacío. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando hexanos/Et₃N 100:4 como solvente de elución, obteniéndose un aceite cristalizado (52 mg; 58%). RMN-¹H (300 MHz, CDCl₃): 4,19 (d, 1H, *J*= 9,2, 1H, H-7); 4,09 (d, *J*=9,2, 1H, H-1); 3,53 (d, 3H, *J*=11,5, H-14); 1,47 (s, 3H, H-12); 1,44 (s, 3H, H-12'); 1,43 (s, 3H, H-13); 1,39 (s, 6H, H-11 y H-11'); 1,38 (s, 3H, H-13'). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 109,8 (C, C-9), 82,3 (d, *J*_{C-P}= 14,3, CH, C-1 y C-7); 81,5 (d, *J*_{C-P}= 4,5, CH, C-2 y C-6); 49,4 (d, *J*_{C-P}= 12,8, CH₃, C-14); 30,2 (d, *J*_{C-P}= 3,5, CH₃, C-12); 30,0 (CH₃, C-12'); 27,3 (d, *J*_{C-P}= 6,0, CH₃, C-13); 22,7 (CH₃, C-11 y C-11'); 22,1 (*J*_{C-P}= 6,0, CH₃, C-13'). RMN-³¹P (121MHz, CDCl₃): 134,01. IR (film, cm⁻¹) v: 3954, 3736, 3649, 2926, 2854, 2122, 1734, 1699, 1683, 1558, 1508, 1489, 1456, 1373, 1074, 951, 725. HRMS (ESI) calculado para C₁₂H₂₃O₅PNa ([M+Na]⁺): 301,11808. Obtenido: 301,11691.

Síntesis del Ligando L5: (1*R*,7*R*)-4-[(1*R*,2*S*,5*R*)-2-isoPropil-5-metilciclohexiloxi-9,9-dimetil-2,2,6,6-tetrametil-3,5,8,10-tetraoxa-4-fosfabiciclo [5.3.0]decano:



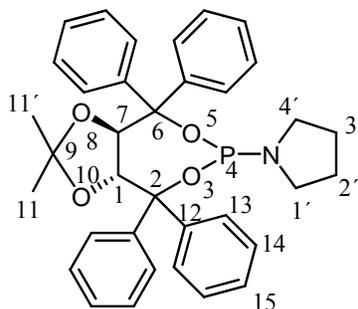
En un balón de 5 mL de capacidad equipado con agitación magnética y un septum de goma, se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 1,10 mL de THF anhidro, 24 μ L de PCl_3 (0,27 mmoles) y 43 mg de (-)-mentol (0,27 mmoles) a TA durante 2,5 h. Se agregó gota a gota nuevamente, 12 μ L de PCl_3 (0,13 mmoles). Se dejó reaccionar durante 22 h. La solución se enfrió a -10°C y se agregó gota a gota 120 μ L de Et_3N (0,85 mmoles). Se dejó reaccionar a 0°C durante 1 h y luego 0,5 h a TA. La solución se enfrió a 0°C y se agregó una solución de 1,20 mL de THF y 60 mg de **165** (0,27 mmoles). Se dejó reaccionar durante 2,5 h a 0°C . Se eliminaron el solvente y residuos volátiles con vacío. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando hexanos/ Et_3N 100:4 como solvente de elución, obteniéndose un aceite cristalizado (15 mg; 32%). RMN- ^1H (300 MHz, CDCl_3): 4,11 (dd, $J=9,3$, 1.2, 1H, H-7); 4,05 (d, $J=9,3$, 1H, H-1); 3,90 (dq, $J=10,5$, 4.9, 1H, H-1'); 2,21 (m, 1H, H-2'); 2,05 (m, 1H, H-5'); 1,63 (m, 6H, H-3', H-4', H-6'); 1,47 (s, 3H, H-12); 1,45 (s, 3H, H-12'); 1,42 (s, 3H, H-13); 1,38 (s, 6H, H-11 y H-11'); 1,34 (s, 3H, H-13'); 0,89 (dd, $J=6,3$, 6H, H-8' y H-8''); 0,75 (d, $J=6,9$, 3H, H-9'). RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 109,6 (C, C-9); 82,2 (d, $J_{\text{C-P}}= 15,7$, CH, C-7 y C-1); 81,9 (d, $J_{\text{C-P}}= 4,0$, C, C-6 y C-2); 75,6 (d, $J_{\text{C-P}}= 14,9$, CH mentol, C-1'); 48,7 (d, $J_{\text{C-P}}= 4,7$, CH mentol, C-2'); 44,1 (d, $J_{\text{C-P}}= 2,6$, CH_2 mentol, C-6'); 34,2 (CH_2 mentol, C-4'); 31,8 (CH mentol, C-5'); 30,2 (CH_3 , C-12 y C-12'); 27,2 (d, $J_{\text{C-P}}= 3,8$, CH_3 , C-13 y C-13'); 25,0 (CH mentol, C-7'); 23,0 (CH_2 mentol, C-3'); 22,8 (CH_3 mentol, C-9'); 22,1 (CH_3 , C-11); 21,8 (d, $J_{\text{C-P}}= 8,2$, CH_3 , C-11'); 21,1 (CH_3 mentol, C-8'); 15,7 (CH_3 mentol, C-8''). RMN- ^{31}P (121MHz, CDCl_3): 139,30. IR (film, cm^{-1}) v: 3219, 2976, 2856, 1495, 1435, 1375, 1242, 1167, 1063, 1036, 1007, 960, 931, 914, 883, 818, 669, 617. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{21}\text{H}_{39}\text{O}_5\text{PH}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 403,26134. Obtenido: 403,25990.

Síntesis del Ligando L6: (1*R*,7*R*)-4-(Fenoxi)-9,9-dimetil-2,2,6,6-tetrametil-3,5,8,10-tetraoxa-4-fosfabiciclo [5.3.0]decano:



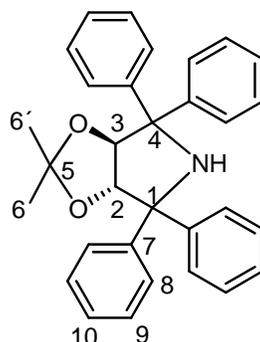
En un balón de 10 mL de capacidad equipado con agitación magnética y un septum de goma, se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 3 mL de CH₂Cl₂ anhidro a 0° C y 100 mg de **165** (0,46 mmoles). Se agregó gota a gota muy lentamente 218 µL de Et₃N (1,56 mmoles) y se dejó reaccionar 10 min a esta temperatura y luego 10 min a TA. La solución se enfrió a 0° C y se agregó gota a gota 44 µL de PCl₃ (0,50 mmoles). Se dejó reaccionar 5 min a esta temperatura y luego 10 min a TA. La solución se enfrió a 0° C y se agregó 90 mg de fenol anhidro (0,96 mmoles). Se dejó reaccionar a esta temperatura 1 h y luego a TA durante 2 h. Se eliminaron el solvente y residuos volátiles con vacío. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando hexanos/Et₃N 100:4 como solvente de elución, obteniéndose un aceite cristalizado (27 mg; 17%). RMN-¹H (300 MHz; CDCl₃): 7,32-7,27 (m, 2H, H-arom.); 7,07-7,05 (m, 3H, H-arom.); 4,63 (d, 1H, *J*=6,8; H-1); 4,10 (d, 1H, *J*=6,8; H-7); 1,58 (s, 3H, H-12); 1,53 (s, 3H, H-12'); 1,48 (s, 3H, H-13); 1,44 (s, 3H, H-13'); 1,43 (s, 3H, H-11); 1,42 (s, 3H, H-11'). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 153,1 (d, *J*_{C-P}=9,9; C, C-1'); 129,6 (C, C-3'); 123,0 (C, C-4'); 119,3 (d, *J*_{C-P}=10,6; C, C-2'); 110,4 (C, C-9); 82,4 (d, *J*_{C-P}=7,9; C, C-1); 80,9 (d, *J*_{C-P}=6,0; C, C-7); 80,4 (d, *J*_{C-P}=6,0; C, C-2); 80,3 (d, *J*_{C-P}=4,6; C, C-6); 30,7 (d, *J*_{C-P}=4,6; CH₃, C-11 y C-11'); 29,8; 27,3 (d, *J*_{C-P}=3,3; CH₃, C-12 y C-12'); 23,2 (d, *J*_{C-P}=4,6; CH₃, C-13 y C-13'); 22,5. RMN-³¹P (121MHz, CDCl₃): 119,96. IR (film, cm⁻¹) ν: 2986, 2343, 1593, 1489, 1456, 1371, 1197, 1163, 1072, 1005, 953, 860, 825, 762, 715, 690, 613, 497, 463.

Síntesis del Ligando L7: (1*R*,7*R*)-4-Pirrolidin-9,9-dimetil-2,2,6,6-tetrafenil-3,5,8,10-tetraoxa-4-fosfabiciclo [5.3.0]decano:



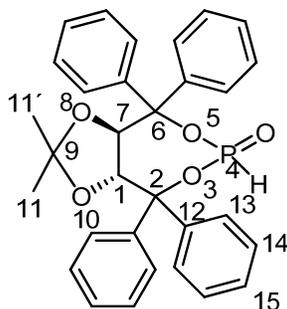
En un balón de 5 mL de capacidad equipado con agitación magnética y un septum de goma, se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 700 μ L de tolueno anhidro a -70°C . Se agregó gota a gota 47 μ L de PCl_3 (0,54 mmoles), 150 μ L de Et_3N (1,07 mmoles), y una solución de 4,50 mL de tolueno y 250 mg de TADDOL **133** (0,54 mmoles) durante 20 min. Se dejó reaccionar 2 h a -70°C y luego 5 h a TA. La solución se enfrió a -50°C y se agregó gota a gota 75 μ L de Et_3N (0,54 mmoles) y 26 μ L de pirrolidina (0,54 mmoles). Se dejó reaccionar hasta TA durante 15 h. El producto obtenido fue filtrado en atmósfera de nitrógeno y el residuo fue lavado con tolueno. Se eliminaron el solvente y residuos volátiles con vacío. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando hexanos/ Et_3N 100:4 como solvente de elución, obteniéndose un sólido blanco (101 mg; 33%). RMN- ^1H (300 MHz; CDCl_3): 7,75 (d, 2H, $J=6,8$, arom.); 7,61 (d, 2H, $J=7,3$; arom.); 7,49 (d, 2H, $J=7,1$, arom.); 7,42 (d, 2H, $J=7,1$, arom.); 7,35-7,12 (m, 12H, arom.); 5,21 (dd, 1H, $J=3,2$, $J^3=8,5$, H-1); 4,84 (d, 1H, $J=8,5$; H-7); 3,43-3,37 (m, 2H, H-1'); 3,25-3,20 (m, 2H; H-4'); 1,81 (q, 4H, $J=5,6$, $J^3=11,8$; H-2' y H-3'); 1,27 (s, 3H, H-11); 0,29 (s, 3H, H-11'). RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 147,0 (C, C-12); 146,7 (C, C-12); 142,3 (C, C-12'); 142,1 (C, C-12'); 129,1 (CH, C-arom.); 128,8 (d, $J_{\text{C-P}}=4,0$, CH, C-arom.); 128,2 (CH, C-arom.); 127,7 (CH, C-arom.); 127,5 (CH, C-arom.); 121,2 (d, $J_{\text{C-P}}=2,3$, (CH, C-arom.); 127,1 (d, $J_{\text{C-P}}=4,6$, CH, C-arom.); 111,8 (C, C-9); 82,6 (d, $J_{\text{C-P}}=3,3$, C, C-2); 82,5; 82,3 (C, C-6); 82,0 (C, C-1); 81,2 (d, $J_{\text{C-P}}=7,3$, C, C-7); 45,1 (d, $J_{\text{C-P}}=14,8$, CH_2 , C-1' y C-4'); 27,6 (CH_2 , C-2'), 26,0 (d, $J_{\text{C-P}}=4,3$, CH_2 , C-3'); 25,4 (CH_3 , C-11 y C-11'). RMN- ^{31}P (121MHz, CDCl_3): 138,44. IR (film, cm^{-1}) v: 3676, 1715, 1489, 1159, 1078, 1034, 1011, 906, 872, 827, 802, 773, 736, 700. Pf: 186° - 189°C . HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{35}\text{H}_{37}\text{NO}_4\text{P}$ ($[\text{M}+\text{H}]^+$): 566.24547. Obtenido: 566.24727.

Síntesis de (1S,5S)-3,3-dimetil-6,6,8,8-tetrafenil-2,4-dioxa-7-azabicyclo[3,3,0]octano (203):



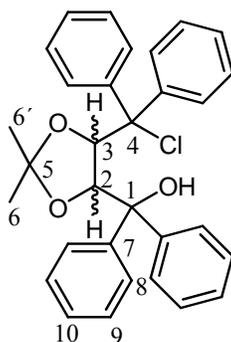
En un balón de dos bocas de 10 mL de capacidad equipado con agitación magnética, un refrigerante y dos septa de goma, se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 2,50 mL de piridina anhidra y 67 mg de **219** (0,31 mmoles). Luego se agregaron 234 mg de DMAP (1,91 mmoles) y 153 mg de TsCl (0,80 mmoles). Se dejó reaccionar durante 12 h a 80°C. Se agregaron 30 mL de agua y 40 mL de Et₂O. La fase orgánica fue lavada con agua y CuSO₄ al 10%. Se secó con Na₂SO₄ y se eliminó el solvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando hexanos/Et₃N 100:1 como solvente de elución, obteniéndose un sólido blanco (48 mg; 35%). RMN-¹H (300 MHz; CDCl₃): 7,47-7,10 (m, 20H, H-8 a 10); 4,72 (s, 2H, H-2 y H-3); 3,54 (s, 1H, NH); 1,37 (s, 6H, H-6 y H-6'). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 147,4 (C-arom); 143,6 (C-arom); 128,5 (arom); 127,6 (arom); 127,3 (arom); 126,8 (arom); 126,4 (arom); 126,3 (arom); 121,2 (C, C5); 85,0 (C-2 y C-3); 65,0 (C-1 y C-4); 27,0 (C-6 y C-6'). IR (film, cm⁻¹) ν: 3400, 3090, 3060, 2990, 2930, 1950, 1880, 1810, 1600, 1580, 1490, 1450, 1380, 1370, 1180, 1150, 1110, 1080, 1060, 1030, 970, 940, 910, 830, 650, 620. Pf: 138-141 ° C (lit. 140-141° C; Seebach y col., 1993).

Síntesis de (1R,7R)-9,9-dimetil-4-hidrido-4-oxo-2,2,6,6-tetrafenil-3,5,8,10-tetraoxa-4-fosfabiciclo[5,3,0]decano (216):



Este compuesto se obtuvo como un sólido blanco en varias preparaciones experimentales de ligandos como subproducto. RMN-¹H (300 MHz; CDCl₃): 7,96-7,29 (m, 20H, H13-15); 5,36 (d, 1H, *J*=7,9, H-1); 5,21 (d, 1H, *J*=7,9, H-7); 0,76 (s, 3H, H-11); 0,57 (s, 3H, H-11'). Pf: 222-225° C (lit. 226-227°C; Alexakis y col., 2000).

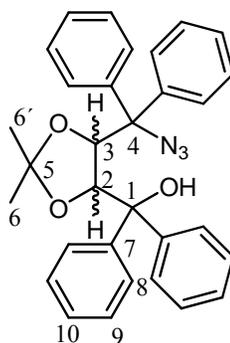
Síntesis de (4R,5R)-5-(clorodifenilmetil)-2,2-dimetil-α,α-difenil-1,3-dioxolano-4-metanol (217):



En un balón de 25 mL de capacidad equipado con agitación magnética y un septum de goma, se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno seco 10 mL de CH₂Cl₂ anhidro y 1 g de TADDOL **133** (2,14 mmoles). Se agregó gota a gota muy lentamente 447 μL de Et₃N (3,20 mmoles) durante 5 min. Se agregó una solución de 2 mL CH₂Cl₂ y 498 μL de MeSO₂Cl (6,43 mmoles) durante 45 min. Se dejó reaccionar durante 4 h y luego se agregó 4 mL de agua, lavando la fase orgánica con 12 mL de HCl 10%, 12 mL de NaHCO₃ saturado, 2 x 12 mL de agua y 12 mL de solución saturada de NaCl. Se

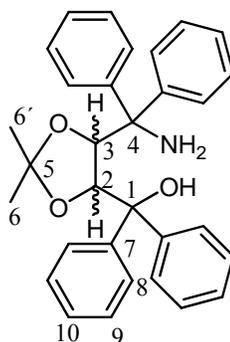
removió el solvente con una circulación de N₂ seco obteniéndose un aceite amarillo. El producto no se puede purificar ni almacenar debido a su inestabilidad, por lo que se debe realizar la reacción siguiente. RMN-¹H (300 MHz; CDCl₃): 7,53-7,13 (m, 20H, H-8 a 10); 5,36 (d, *J*= 5,9; 1H, H-3); 5,11 (d, *J*= 5,9; 1H, H-2); 1,83 (s, 1H, OH); 1,07 (s, 3H, H-6); 0,91 (s, 3H, H-6').(Seebach y col., 1993).

Síntesis de (4R, 5S)-5-(azidofenilmetil)-2,2-dimetil- α,α -difenil-1,3-dioxolano-4-metanol (218):



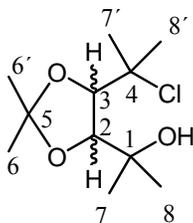
En un balón de 25 mL de capacidad equipado con agitación magnética y un septum de goma, se agregaron 4,30 mL de agua y 1,67 g de NaN₃ (25,72 mmoles). Luego se agregó gota a gota una solución de 21 mL de DMF y 742 mg de crudo de **217** (1,53 mmoles). Se dejó reaccionar durante 5 h a 80°C. Se agregaron 50 mL de agua y se extrajo con Et₂O (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se eliminó el solvente a presión reducida, sin llevar a sequedad. Se obtuvo un aceite amarillo. El producto no se puede purificar ni almacenar debido a su inestabilidad, por lo que se debe realizar la reacción siguiente. RMN-¹H (300 MHz; CDCl₃): 7,49-7,22 (m, 20H, H-8 a 10); 4,85 (d, *J*=7,4; 1H, H-2); 4,59 (d, *J*=7,4; 1H, H-3); 3,66 (s, 1H, OH); 1,07 (s, 6H, H-6 y H-6'). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 145,7 (C-arom); 143,7 (C-arom); 140,9 (C-arom); 139,1 (C-arom); 129,7 (arom); 128,5(arom); 128,3 (arom); 128,2 (arom); 128,1 (arom); 127,9 (arom); 127,7(arom); 127,5 (arom); 127,4 (arom); 127,2 (arom); 110 (C, C-5); 82,1 (CH, C-2); 79,6 (CH, C-3); 77,8 (C, C-1); 73,5 (C, C-4); 27,4 (CH₃, C-6); 27,1 (CH₃, C-6'). IR (film, cm⁻¹) v: 3390, 3060, 3000, 2120 (N₃), 1490, 1450, 1370, 1240, 1220, 1170, 1080, 1050, 880. (Seebach y col., 1993).

Síntesis de (4R, 5S)-5-(aminofenilmetil)-2,2-dimetil- α,α -difenil-1,3-dioxolano-4-metanol (219):



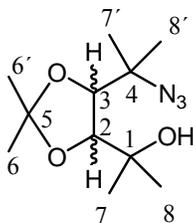
En un balón de dos bocas de 50 mL de capacidad equipado con agitación magnética, un refrigerante y septa de goma, se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 8,50 mL de THF anhidro y **218** (1,53 mmoles). Luego se agregó gota a gota una solución de 12 mL de THF y 397 mg de LiAlH₄ (6,11 mmoles). Se dejó reaccionar durante 64 h a reflujo. Luego se filtró a través de Celite con Et₂O. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se eliminó el solvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando hexanos/éter 83:17 como solvente de elución, obteniéndose un sólido blanco (33% de TADDOL a **219**). RMN-¹H (300 MHz; CDCl₃): 7,75-7,72 (m, 2H, H-10); 7,47-7,45 (m, 2H, H-10); 7,36-7,17 (m, 16H, H-8 a 9); 4,30 (d, *J*=8,4,1H, H-3); 4,19 (d, *J*=8,4,1H, H-2); 2,18 (s, 1H, OH); 1,55 (s, 2H, NH₂); 1,27 (s, 3H, H-6'); 0,90 (s, 3H, H-6). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 149,9 (C-arom); 146,6 (C-arom); 144,2 (C-arom); 140,9 (C-arom); 129,5 (arom); 128,4 (arom); 128,3 (arom); 127,74 (arom); 127,66 (arom); 127,5 (arom); 127,3 (arom); 127,1 (arom); 126,9 (arom); 126,8 (arom); 108,0 (C, C-5); 82,1 (CH, C-2); 79,8 (CH, C-3); 76,1 (C, C-4); 62,4 (C, C-1); 27,1 (CH₃, C-6'); 26,5 (CH₃, C-6). IR (film, cm⁻¹) v: 3670, 3364, 3300, 3060, 3000, 2900, 2830, 1950, 1880, 1800, 1600, 1500, 1450, 1380, 1370, 1350, 1170, 1080, 1060, 1050, 1030, 1010, 970, 960, 920, 900,880. Pf: 210-212° C (lit. 211-212°C; Seebach y col., 1993).

Síntesis de (4*R*,5*R*)-5-(clorodimetilmetil)-2,2-dimetil- α,α -dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol (223):



En un balón de 25 mL de capacidad equipado con agitación magnética y un septum de goma, se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno 10 mL de CH₂Cl₂ anhidro y 0,50 g de **165** (2,29 mmoles). Se agregó gota a gota muy lentamente 478 μ L de Et₃N (3,43 mmoles) durante 5 min. Se agregó una solución de 2 mL CH₂Cl₂ y 532 μ L de MeSO₂Cl (6,87 mmoles) durante 45 min. Se dejó reaccionar durante 3 h y luego se agregó 4 mL de agua, lavando la fase orgánica con 12 mL de HCl 10%, 12 mL de NaHCO₃ saturado, 2 x 12 mL de agua y 12 mL de NaCl saturado. Se removió el solvente con circulación de N₂ seco obteniéndose un aceite amarillo. El producto no se puede purificar ni almacenar debido a su inestabilidad, por lo que se debe realizar la reacción siguiente. RMN-¹H (300 MHz; CDCl₃): 4,41 (d, 1H, *J*=8,4, H-2); 3,78 (d, 1H, *J*=8,7, H-3); 2,1(s, 1H, OH); 1,43 (s, 6H; H-6 Y H-6'); 1,38 (s, 3H, H-7); 1,32 (s, 3H, H-7'); 1,25 (s, 3H, H-8); 1,15 (s, 3H, H-8').

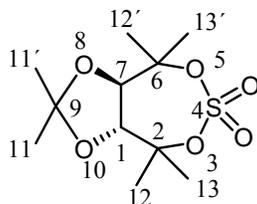
Síntesis de (4R, 5S)-5-(azidodimetilmetil)-2,2-dimetil- α,α -dimetil-1,3-dioxolano-4-metanol (225):



A) En un balón de 5 mL de capacidad equipado con agitación magnética y un septum de goma, se agregaron 1 mL de agua, 1 mL de acetona, 32 mg de NaN_3 (0,45 mmoles) y 70 mg de **227** (0,25 mmoles). Se dejó reaccionar 3h a TA. Se agregaron 50 mL de agua y se extrajo con éter (2 x 15 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se eliminó el solvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando hexanos/ Et_2O 90:10 como solvente de elución, obteniéndose un sólido blanco (26 mg; 15%).

B) En un balón de 25 mL de capacidad equipado con agitación magnética y un septum de goma, se agregaron 1,50 mL de agua y 397 mg de NaN_3 (6,11 mmoles). Luego se agregó gota a gota una solución de 7,50 mL de DMF y 363 mg de crudo de **223** (1,53 mmoles). Se dejó reaccionar durante 5 h a 80°C . Se agregaron 50 mL de agua y se extrajo con Et_2O (3 x 10 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se eliminó el solvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando hexanos/ Et_2O 90:10 como solvente de elución, obteniéndose un sólido blanco (5 mg; 8%). RMN- ^1H (300 MHz; CDCl_3): 4,31 (s, 1H, H-2); 3,74 (s, 1H, H-3); 1,63 (s, 3H, H-6); 1,54 (s, 3H, H-6'); 1,41 (s, 3H, H-7); 1,36 (s, 3H, H-7'); 1,31 (s, 3H, H-8); 1,26 (s, 3H, H-8'). RMN- ^{13}C (75 MHz, CDCl_3): 110,4 (C, C-5); 107,7; 89,2 (CH, C-3); 82,7 (CH, C-2); 79,2 (C, C-1); 70,6; 60,4 (C, C-4); 29,7 (CH_3 , C-6); 29,0 (CH_3 , C-6'); 28,0 (CH_3 , C-7); 27,3 (CH_3 , C-7'); 27,0 (CH_3 , C-8); 23, 7; 20,7(CH_3 , C-8'). IR (film, cm^{-1}) v: 3390, 3060, 3000, 2120 (N_3), 1490, 1450, 1370, 1240, 1220, 1170, 1080, 1050, 880. Pf: $165\text{-}167^\circ\text{C}$. HRMS (ESI) calculado para $\text{C}_{11}\text{H}_{22}\text{K}_1\text{O}_3$ ($[\text{M}+\text{K}-\text{N}_3]^+$): 241,12060. Obtenido: 241,14057.

Síntesis de DIMTH(SO₄) (227): (1R,7R)-4-(sulfato)-9,9-dimetil-2,2,6,6-tetrametil-3,5,8,10-tetraoxa-[5.3.0]decano



En un balón de 5 mL de capacidad equipado con agitación magnética, y un septum de goma, se agregaron 1 mL de acetonitrilo, 1 mL de agua, 150 mg de **167** (0,57 mmoles), 1 mg de RuCl₃·3H₂O (4,89·10⁻³ mmoles), 183 mg de NaIO₄ (0,85 mmoles). La solución se dejó reaccionar 1 h a TA. Se agregó 5 mL de Et₂O y se lavó con agua, NaHCO₃ y solución de NaCl saturada. La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se eliminó el solvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando Et₂O como solvente de elución, obteniéndose un sólido blanco (87 mg; 55%). RMN-¹H (300 MHz; CDCl₃): 4,32 (s, 2 H, H-1 y H-7); 1,64 (s, 6 H, H-12 y H-12'); 1,56 (s, 6 H, H-13 y H-13'); 1,42 (s, 6 H, H-11 y H-11'). RMN-¹³C (75 MHz, CDCl₃): 110,4 (C, C-9); 89,2 (C, C-2 y C-6); 79,3 (CH, C-1 y C-7); 28,0 (CH₃, C-11 y C-11'); 27,0 (CH₃, C-12 y C-12'); 20,7 (CH₃, C-13 y C-13'). IR (film, cm⁻¹) v: 2993, 2952, 2102, 1638, 1560, 1445, 1393, 1379 (SO₄), 1219, 1199, 1167 (SO₄), 1076, 883. Pf.: 113-115°C. HRMS (ESI) calculado para C₁₁H₂₀Na₁O₆S₁ ([M+Na]⁺): 303,08783. Obtenido: 303,08658.

Síntesis de (E)-4-fenilbut-3-en-2-ona (80); (E)-4-(4-metoxifenil)but-3-en-2-ona (251); (E)-4-(4-fluorofenil)but-3-en-2-ona (252); (E)-4-(4-toluil)but-3-en-2-ona (253) y (E)-4-(4-clorofenil)but-3-en-2-ona (254): en un balón de 25 mL de capacidad equipado con agitación magnética se agregaron 4,40 mL de acetona (59,53 mmoles), el aldehído correspondiente (21,65 mmoles) y 2,20 mL de agua. La solución se enfría a 0° C y se agrega gota a gota una solución de 543 μL de NaOH 10% (p/v). Se dejó reaccionar durante 24 h a TA. Se agregó HCl diluido y se extrajo con AcOEt (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na₂SO₄ y se eliminó el solvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando

mezcla de hexanos/AcOEt como solvente de elución obteniéndose el producto correspondiente (Drake y Allen).

Síntesis de (*E*)-(2-nitrovinil)benceno (269); (*E*)-1-metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno (270); (*E*)-1-metil-4-(2-nitrovinil)benceno (271); (*E*)-1-cloro-4-(2-nitrovinil)benceno (272) y (*E*)-1-fluoro-4-(2-nitrovinil)benceno (273): en un balón de 25 mL de capacidad equipado con agitación magnética se agregaron 1,10 mL de CH_3NO_2 (20,62 mmoles), el aldehído correspondiente (20,62 mmoles) y 4 mL de MeOH. La solución se enfrió a 0°C y se agregó gota a gota una solución de 1 mL de NaOH 1N y 2 mL de agua. Como la mezcla de reacción se volvió espesa se agregaron 6 mL de MeOH. Se dejó reaccionar durante 1 h a 0°C y luego 4 h a TA. Se agregó 15 mL de agua helada y 4 mL de HCl diluido (1:1,5 HCl/agua) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 20 mL). La fase orgánica se secó con Na_2SO_4 y se eliminó el solvente a presión reducida. El producto obtenido se purificó por cromatografía en columna de sílica gel empleando mezcla de hexanos/AcOEt como solvente de elución obteniéndose el producto correspondiente (Worral).

Procedimiento general para las adiciones conjugadas: En un balón de 5 mL de capacidad equipado con agitación magnética y un septum de goma, se agregaron bajo atmósfera de nitrógeno seco 1,81 mg de $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (0,5 mol%), 2 mL de solvente y el ligando quiral (1 mol%). La reacción se dejó reaccionar 90 min a TA. La solución se enfrió a -40°C y se agregó 1,20 mL de Et_2Zn (1,2 mmol) de una solución de 1M en heptano. Se dejó reaccionar 5 min y luego se agregó la enona/nitroalqueno en 1 mL de solvente. La solución se dejó reaccionar durante los tiempos y temperaturas indicadas. Se agregó 10 mL de NH_4Cl y se extrajo con CH_2Cl_2 (2 x 1,50 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron secadas con MgSO_4 . El solvente se eliminó a presión reducida y los productos obtenidos se purificaron por cromatografía en columna de sílica gel empleando mezclas de hexanos/ Et_2O .

3-Etil-ciclohexanona: El producto fue identificado por comparación con una muestra racémica. La separación de los enantiómeros se logró con la columna GTA y las siguientes condiciones cromatográficas: inyector: detector: 200°C . El programa de

temperatura fue: 40 °C (3 min), -5 °C/min- 110 °C. Flujo: 0,50 mL/min. Enantiómero mayoritario: 28,51 min. Enantiómero minoritario: 29,13 min.

3-Etil-ciclopentanona: El producto fue identificado por comparación con una muestra racémica. La separación de los enantiómeros se logró con la columna GTA y las siguientes condiciones cromatográficas: inyector: 150°C; detector: 200° C. El programa de temperatura fue: 40 °C (1 min), -5 °C/min- 70 °C. Flujo: 1 mL/min. Enantiómero mayoritario: 66,96 min. Enantiómero minoritario: 68,05 min.

4-Fenilhexan-2-ona: El producto fue identificado por comparación con una muestra racémica. La separación de los enantiómeros se logró con la columna BPM y las siguientes condiciones cromatográficas: inyector: 200°C; detector: 250° C. El programa de temperatura fue: 40 °C (1 min), -5 °C/min- 135 °C. Flujo: 0,70 mL/min. Enantiómero mayoritario: 32,66 min. Enantiómero minoritario: 32,95 min.

4-(4-metoxifenil)hexan-2-ona: El producto fue identificado por comparación con una muestra racémica. La separación de los enantiómeros se logró con la columna GTA y las siguientes condiciones cromatográficas: inyector: detector: 250° C El programa de temperatura fue: 40 °C (3 min), -5 °C/min- 140 °C (90 min). Flujo: 2 mL/min. Enantiómero mayoritario: 46,00 min. Enantiómero minoritario: 46,50 min.

4-(4-clorofenil)hexan-2-ona y 4-(4-metilfenil)hexan-2-ona: La separación de los enantiómeros no se pudo lograr con las columnas GTA y BMP.

4-(4-fluorofenil)hexan-2-ona: El producto fue identificado por comparación con una muestra racémica. La separación de los enantiómeros se logró con la columna GTA y las siguientes condiciones cromatográficas: inyector: 230°C; detector: 250° C. El programa de temperatura fue: 40 °C (1 min), -5 °C/min- 130 °C (90 min). Flujo: 1 mL/min. Enantiómero mayoritario: 26,97 min. Enantiómero minoritario: 27,08 min.

(1-nitrobutan-2-il)benceno: El producto fue identificado por comparación con una muestra racémica. La separación de los enantiómeros se logró con la columna BPM y las siguientes condiciones cromatográficas: inyector: detector: 250° C. El programa de

temperatura fue: 40 °C (1 min), -5 °C/min- 130 °C (60 min). Flujo: 1 mL/min. Enantiómero mayoritario: 44,59 min. Enantiómero minoritario: 44,94 min.

1-metoxi-4-(1-nitrobutan-2-il)benzeno: El producto fue identificado por comparación con una muestra racémica. La separación de los enantiómeros se logró con la columna GTA y las siguientes condiciones cromatográficas: inyector: detector: 250° C. El programa de temperatura fue: 40 °C (1 min), -5 °C/min- 160 °C (40 min). Flujo: 1,5 mL/min. Enantiómero mayoritario: 46,13 min. Enantiómero minoritario: 46,54 min.

1-cloro-4-(1-nitrobutan-2-il)benzeno: El producto fue identificado por comparación con una muestra racémica. La separación de los enantiómeros se logró con la columna GTA y las siguientes condiciones cromatográficas: inyector: detector: 250° C. El programa de temperatura fue: 40 °C (1 min), -5 °C/min- 150 °C (40 min). Flujo: 1,5 mL/min. Enantiómero mayoritario: 59,39 min. Enantiómero minoritario: 60,10 min.

1-metil-4-(1-nitrobutan-2-il)benzeno: El producto fue identificado por comparación con una muestra racémica. La separación de los enantiómeros se logró con la GTA y las siguientes condiciones cromatográficas: inyector: detector: 250° C. El programa de temperatura fue: 40 °C (1 min), -5 °C/min- 150 °C (40 min). Flujo: 1,5 mL/min. Enantiómero mayoritario: 37,21 min. Enantiómero minoritario: 37,47 min.

1-fluoro-4-(1-nitrobutan-2-il)benzeno: El producto fue identificado por comparación con una muestra racémica. La separación de los enantiómeros se logró con la columna BPM y las siguientes condiciones cromatográficas: inyector: detector: 250° C. El programa de temperatura fue: 40 °C (1 min), -5 °C/min- 140 °C (60 min). Flujo: 1,5 mL/min. Enantiómero mayoritario: 51,55 min. Enantiómero minoritario: 51,95 min.

*RESULTADOS Y
DISCUSIÓN*

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV.1 TADDOL y derivados en catálisis asimétrica

El compuesto TADDOL fue preparado por primera vez por Beck y Seebach en el año 1982. TADDOL y sus derivados pueden prepararse a partir del (*R,R*) ó (*S,S*)-ácido tartárico como material de partida y son muy utilizados en una gran variedad de reacciones de catálisis asimétrica. La variedad de estructuras que pueden obtenerse a partir de TADDOL es muy extensa, y se logra modificando los aldehídos o cetonas utilizados para obtener el acetónido, o la estructura del reactivo de Grignard u organolítico para construir el carbinol. Siguiendo metodología estándar, los grupos hidroxilo pueden ser convertidos en una gran cantidad de grupos funcionales, tales como derivados de amina, ésteres, derivados del azufre, fósforo y halógeno (cloro), entre otros (figura 6).

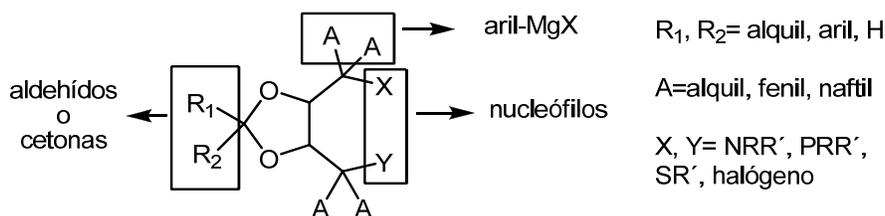
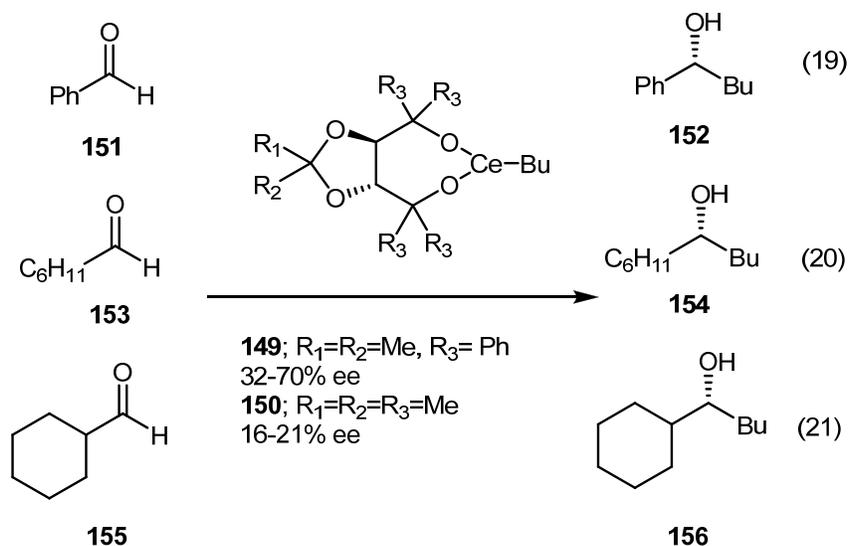


Figura 6: Distintas variaciones de la estructura TADDOL.

La síntesis y caracterización de muchos derivados de TADDOL y compuestos relacionados está bien documentada en la bibliografía (Seebach y col., 2001; Seebach y col., 1993; Seebach y col., 1997; Seebach y col., 1999). Además, TADDOL puede ser utilizado en la formación de complejos con metales de transición. Algunos de estos metales incluyen al Pd, Ti, Cu, Zn, Mg, entre otros. Por ejemplo, utilizando Zn o Mg, se empleó el complejo de TADDOL en la condensación pinacólica de benzaldehído (11-67% ee; Wen y col., 2006).

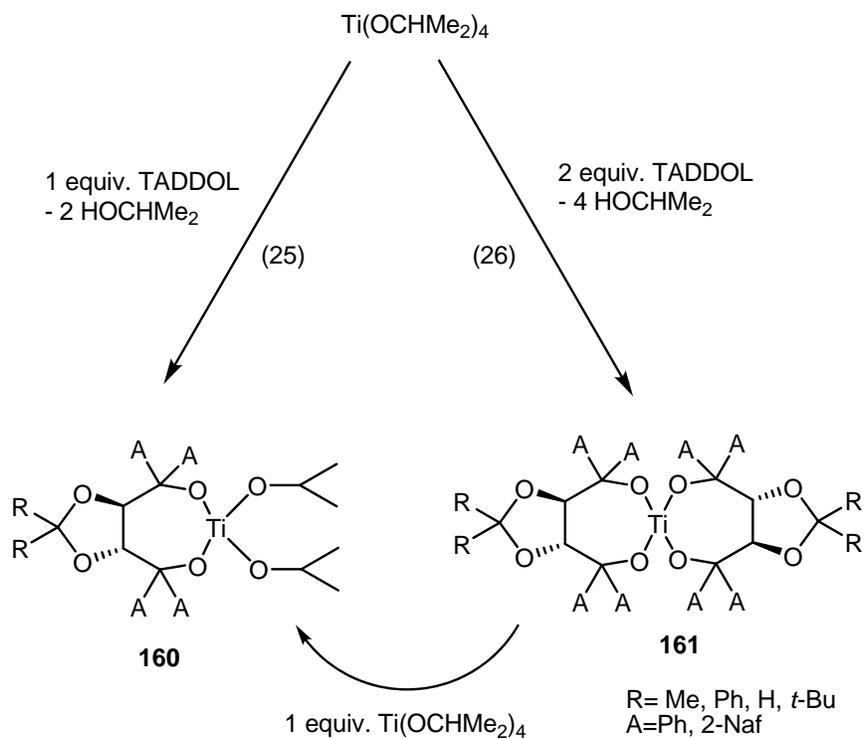
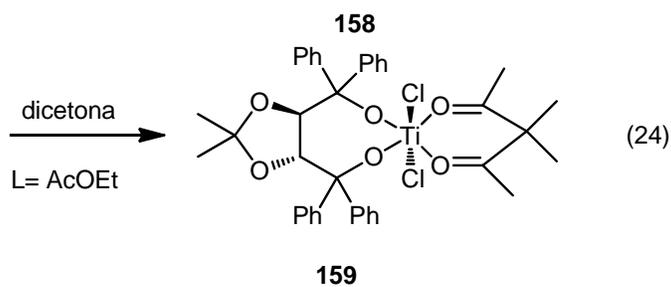
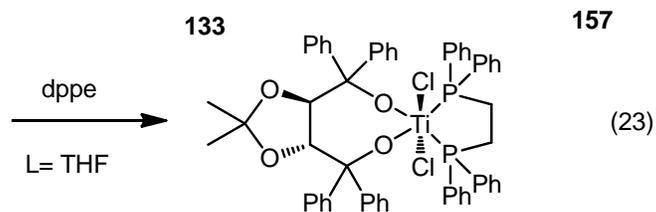
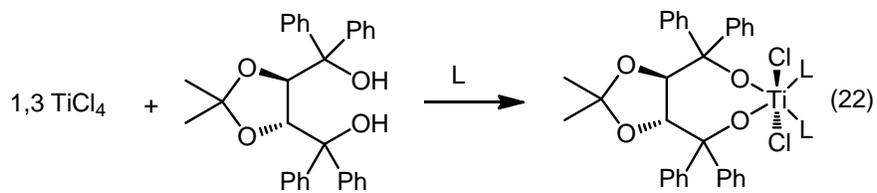
Los reactivos orgánicos de Ce han tenido una amplia aplicación en síntesis orgánica, y en general son empleados en reacciones de adición de diferentes especies a compuestos carbonílicos. En el año 1996, Greeves utilizó complejos de TADDOL con Ce (**149**) en la adición enantioselectiva de grupos alquilo a aldehídos, obteniéndose resultados de moderados a buenos (32-70% ee). En contraste, cuando se empleó el

análogo de TADDOL en el que los grupos fenilo fueron remplazados por grupos metilo (**150**) los alcoholes quirales **152**, **154** y **156** se obtuvieron con baja enantioselectividad (16-21%; ec. 19-21; Greeves y col., 1996).



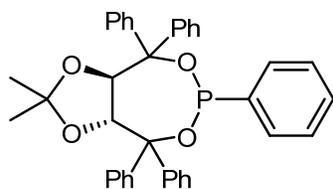
Los complejos de TADDOL con Ti han sido ampliamente utilizados en una gran diversidad de reacciones, entre las cuales podemos nombrar la hidrocianación de aldehídos, adiciones nucleofílicas a grupos carbonilos y de adición conjugada de acetales de sililqueno a 2-carboxiciclopentenonas (Bernardi y col., 1995). Desde el descubrimiento de la epoxidación asimétrica de alcoholes alílicos por Sharpless, las especies de Ti (IV) han sido extensamente utilizadas en muchas transformaciones orgánicas enantioselectivas. Shao y Gau prepararon un complejo Ti-TADDOLATO (**157**) por reacción de TADDOL con TiCl₄ en un solvente coordinante (L; ec. 22). En el complejo **157** las moléculas de solvente pueden ser reemplazadas por ligandos neutros bidentados, tales como 1,2-bis(difenilfosfino)-etano (dppe; **158**; ec. 23) y 3,3-dimetil-2,4-pentanodiona (dicetona; **159**, ec. 24). Los complejos **157** y **158** fueron evaluados en la etilación de benzaldehído obteniendo resultados variables (19-89% ee; Shao y Gau, 1998).

Seebach y colaboradores prepararon complejos de Ti-TADDOLATO, y los emplearon en la adición asimétrica de Et₂Zn a aldehídos. La reacción entre TADDOL y Ti(*i*-PrO)₄ produce los Ti-TADDOLATOS **160** y **161** (ec. 25 y 26), en los que el Ti está coordinado con el ligando por dos átomos de oxígeno de los grupos hidroxilos del difenilcarbinol, formando un anillo de siete miembros (Seebach y col., 1994).

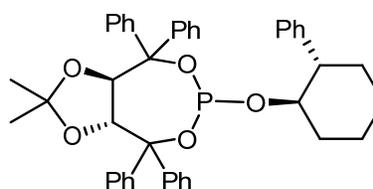


Por otro lado, TADDOL y sus derivados pueden tener otros usos no catalíticos pero que involucran una reacción asimétrica. Hay algunos trabajos que indican que estas estructuras pueden comportarse como compuestos que aumentan la memoria de quiralidad en la síntesis de β -lactamas (Bonache y col., 2006).

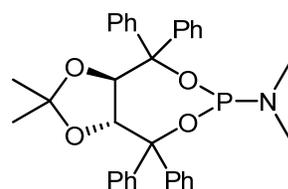
La preparación de productos quirales enantioméricamente puros o enriquecidos es una de las áreas de investigación más activa de la química orgánica actual. Los principios de la síntesis asimétrica se basan tanto en la transferencia de quiralidad intramolecular como intermolecular. En este contexto las reacciones de catálisis asimétrica son una alternativa muy importante a la metodología tradicional. En estas reacciones se utilizan metales de transición tales como Rh, Pd o Ru y ligandos quirales, usualmente derivados del fósforo, tales como fosfinas, fosforamiditos, fosfitos y fosfonitos. Algunos de los ligandos derivados de fósforo más útiles y versátiles derivados de TADDOL incluyen a **104**, **79**, **162**, **120** y **76**.



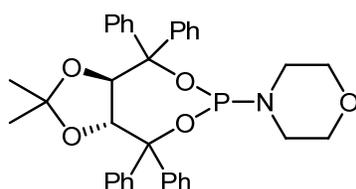
104



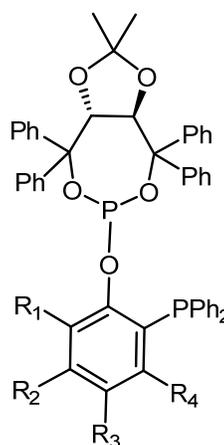
79



162



120



76

Dentro de la diversidad de transformaciones que pueden realizarse por reacciones de catálisis asimétrica se destacan las reacciones de hidrogenación asimétrica

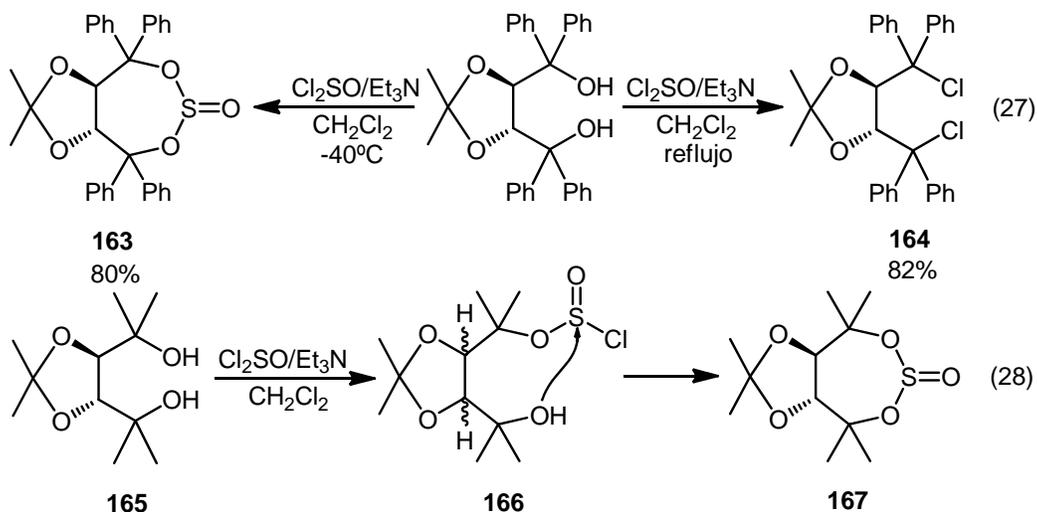
de cetonas proquirales, de ácidos carboxílicos α,β -insaturados y de enaminas, las reacciones de alilación de aldehídos con alcoholes alílicos, las reacciones de alquilación alílica catalizadas por Pd y las reacciones de adición conjugada de dialquilzincs y alquilcupratos a cetonas cíclicas α,β -insaturadas, por mencionar sólo algunos ejemplos. En particular, TADDOL y sus derivados son utilizados en una gran variedad de reacciones asimétricas, tales como la hidroxilación de cetonas (Sakaki y col., 1993), condensación aldólica de vinilcetonas (Bee y col., 2008), reacciones de Diels-Alder (Seebach y col., 1995a; Anderson y col., 2008) adición conjugada de organozincs a cetonas α,β -insaturadas (Mandoli y col., 2001), adición de Me_3Al a aldehídos (Pagenkopf y Carreira, 1998) y alilación conjugada de cetonas (Sieber y Morcken, 2008), entre otras.

El diseño y la síntesis de nuevos ligandos es una etapa clave en desarrollo de la catálisis asimétrica. Es de particular importancia la búsqueda de nuevos motivos estructurales, que conduzcan a la obtención de ligandos que se puedan aplicar a una gran variedad de sustratos.

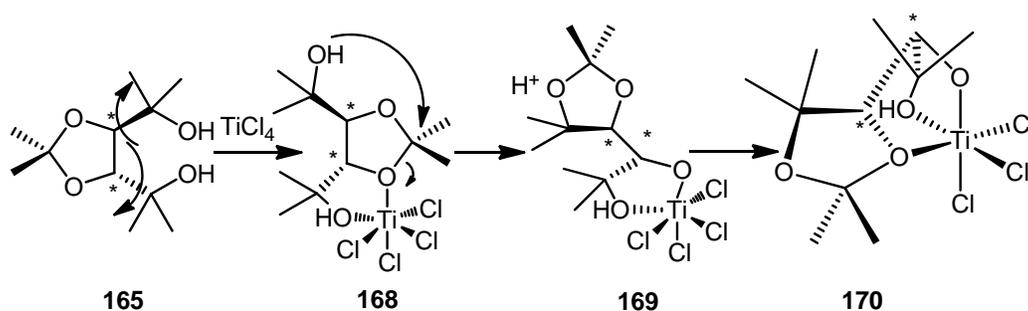
Los carbohidratos son una de las fuentes de quiralidad y de diversidad estructural más utilizada en síntesis asimétrica y sólo hace algunos años se los ha comenzado a utilizar para obtener ligandos quirales en reacciones de catálisis asimétrica. TADDOL (**133**) y compuestos análogos, así como también varios derivados en los cuales uno o dos de los grupos OH son remplazados por algún otro grupo funcional, son muy útiles como ligandos y auxiliares quirales en varias transformaciones enantioselectivas de formación de uniones carbono-carbono y de transformación de grupos funcionales.

A pesar de la importancia de TADDOL en síntesis asimétrica, los compuestos derivados en el que los grupos arilo han sido remplazados por grupos alifáticos han sido poco estudiados. En particular, DIMPTH(OH)₂ (1,5-di-desoxi-3,4-O-isopropilideno-2,5-di-C-metil-treo-hexitol) **165**, posee cuatro grupos metilos en el carbinol de la estructura TADDOL. A pesar que TADDOL y DIMPTH(OH)₂ son compuestos estructuralmente relacionados, se han informado algunos casos en los que DIMPTH(OH)₂ **165** posee un patrón de reactividad diferente. Por ejemplo, cuando TADDOL **133** reacciona con SOCl_2 en CH_2Cl_2 a reflujo, se produce el compuesto diclorado **164** con un rendimiento del 82% (ec. 27; Seebach y col., 1997). En cambio, cuando se utiliza baja temperatura (-40 °C), TADDOL reacciona con Cl_2SO dando exclusivamente el sulfito cíclico **163** con un 80% de rendimiento (ec. 27; Seebach y

col., 1993). Por el contrario, DIMPTH(OH)₂ **165** reacciona con SOCl₂ dando sólo el sulfito cíclico **167** tanto a reflujo como a baja temperatura (ec. 28). Handrosch ha sintetizado el sulfito **167** a -40°C aumentando el rendimiento hasta el 40%. Este comportamiento distintivo se puede deber a la proximidad del grupo hidroxilo al grupo clorosulfinato del intermediario **166**, facilitándose la sustitución y formación del anillo (Handrosch y col., 1999).



Por otro lado, cuando DIMPTH(OH)₂ (**165**) reacciona con TiCl₄, se produce un reordenamiento inesperado del complejo (esquema 6).

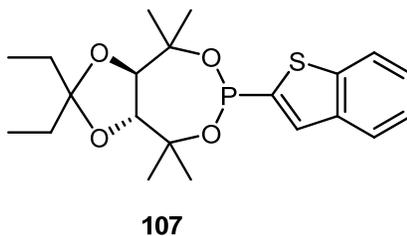
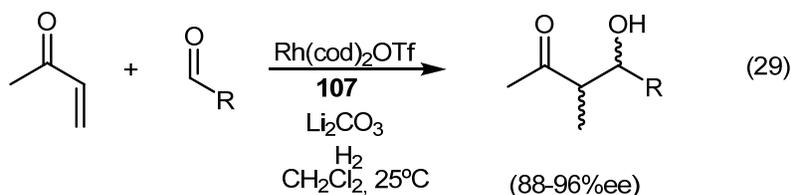


Esquema 6: Reordenamiento del complejo DIMPTH(OH)₂-TiCl₄.

Se ha sugerido que DIMPTH(OH)₂ **165** se coordina con el Ti mediante unión al grupo hidroxilo del dimetilcarbinol y al oxígeno del acetónido, formándose el intermediario **168**. La fragmentación del enlace O-CMe₂ unido al Ti, seguido de cierre

de anillo forma el acetal **169**, que se reordena al producto **170**, donde el Ti se encuentra coordinado por tres sitios oxigenados (Saho y Gau, 1998).

Si bien, DIMPTH(OH)₂ **165** constituye un ejemplo interesante como análogo de TADDOL, se lo ha empleado como ligando quiral en reacciones asimétricas en sólo dos casos. El primero de ellos, se ha expuesto en las ecuaciones 19-21 donde forma un complejo con Ce y participa en la adición enantioselectiva de grupos alquilo a aldehídos (16-21% ee). El otro ejemplo consiste en un estudio donde sintetizaron varios arilfosfonitos derivados de TADDOL, con el objetivo de optimizar la estructura del ligando en la reacción de condensación aldólica hidrogenativa asimétrica de vinilcetonas (ec. 29; Bee, y col., 2008).



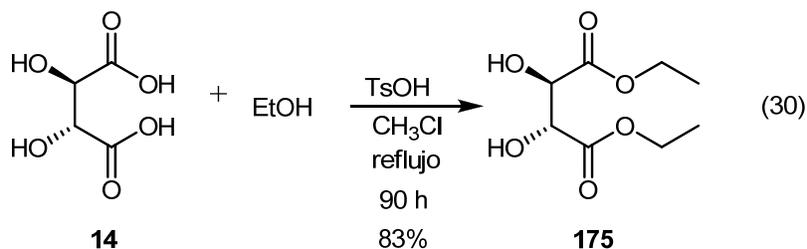
En este trabajo, los autores realizan una selección cuidadosa de las subestructuras (acetal, grupo carbinol y arilo del fosfonito) que permiten obtener buenos resultados. Se ha demostrado que el ligando **107** tiene la estructura óptima para ser empleado en la reacción de condensación (88-96% ee, ec. 29). Notablemente, el grupo dimetilcarbinol fue superior al dietilcarbinol y al difenilcarbinol de TADDOL. Esto puede deberse a que un mayor impedimento estérico se traduce en una menor reactividad. Notablemente, este es el único caso en el que se prepararon y evaluaron ligandos derivados de **165** que contienen fósforo.

Debido a que se conoce sólo un caso en el que se prepararon y evaluaron ligandos derivados de fósforo que poseen en su estructura el esqueleto DIMPTH(OH)₂, y teniendo en cuenta la distinta reactividad del compuesto **165**, decidimos preparar y evaluar ligandos que posean esta estructura.

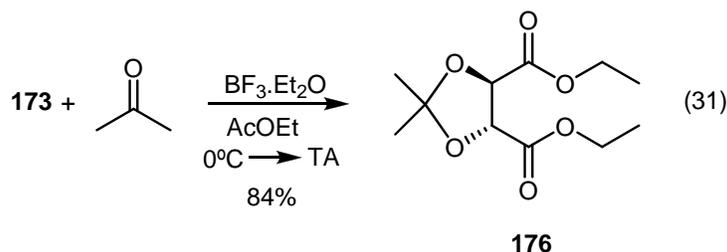
A pesar de los resultados interesantes obtenidos en estudios de RMN de los análogos de TADDOL dimérico **172**, (Legrand y col., 2005) y de que los compuestos **174** han sido exitosamente utilizados en reacciones de organocatálisis enantioselectiva, los ligandos derivados del fósforo que contengan estructuras diméricas de TADDOL ó de DIMPTH(OH)₂ no han sido previamente preparados ni evaluados en reacciones de catálisis asimétrica mediadas por metales de transición, especialmente en la adición conjugada asimétrica de Et₂Zn a sustratos α,β-insaturados. Debido a esto, se decidió sintetizar y evaluar ligandos derivados de fósforo de estructura dimérica con difenilcarbinol (derivados de TADDOL) y dimetilcarbinol (derivados de DIMPTH(OH)₂).

IV.2 Síntesis de TADDOL, DIMPTH(OH)₂ y análogos diméricos

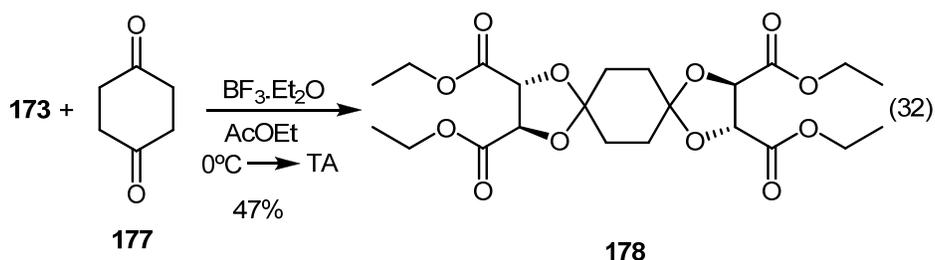
Por esterificación catalizada por ácido *p*-toluensulfónico de ácido *R,R*-tartárico (**14**) con etanol, se obtuvo el éster **175** con un excelente rendimiento (83%, ec. 30). Esta reacción es muy lenta, y para obtener buenos rendimientos se requieren tiempos de reacción prolongados (90 h). Además, observamos que la reacción producía mejores rendimientos cuando se realizaba la destilación azeotrópica con cloroformo del agua formada en la reacción de esterificación. Para ello se montó un equipo Soxhlet equipado con un cartucho de tamices moleculares anhidros (4 Å). El éster **175** se obtuvo con bajo rendimiento (10-23%) cuando se utilizó H₂SO₄ como catalizador o cuando se reemplazó el cloroformo por benceno como solvente de reacción. Por lo tanto, las condiciones óptimas de reacción consistieron en utilizar *p*-toluensulfónico y cloroformo.



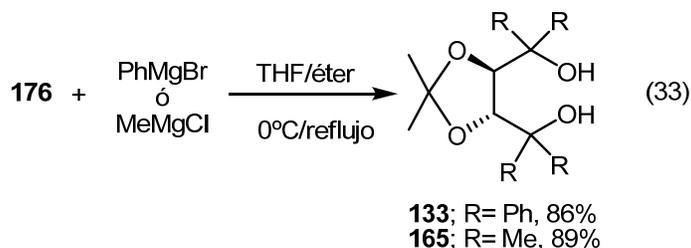
Luego, se procedió a la síntesis del acetónido por reacción de **175** con acetona en AcOEt (ec. 31). Se obtuvo el compuesto **176** con un excelente rendimiento del 84% (Beck y col., 1999; Legrand y col., 2005). Otros solventes, tales como acetona y éter, producen rendimientos más bajos (30-60%).



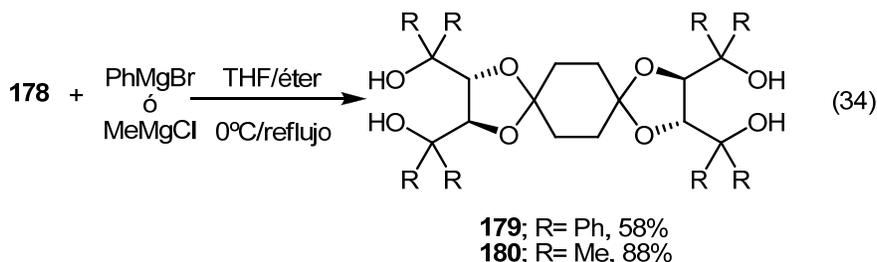
En condiciones de reacción similares, pero utilizando 1,4-ciclohexanodiona (**177**) se obtuvo el diacetónido **178** con un rendimiento del 47% (ec. 32; Legrand y col., 2005).



Por reacción del acetal **176** con PhMgBr se obtuvo TADDOL (**133**) con excelente rendimiento (86%, THF, 0°C, 20 h; ec. 33). De forma similar, pero utilizando MeMgCl se preparó DIMPTH(OH)₂ (**165**) con un rendimiento del 89% (Et₂O, reflujo, 20 h; ec. 33; Beck y col., 1999).



En las mismas condiciones utilizando el acetal **178**, se obtuvieron los análogos diméricos de TADDOL **179** y *bis*- DIMPTH(OH)₂ **180** con rendimientos de 58% y 88% respectivamente (ec. 34). El compuesto **180** no ha sido reportado previamente en la literatura.

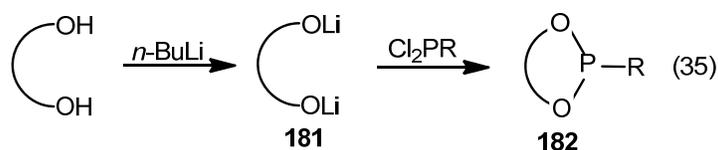


IV.3 Síntesis de ligandos derivados de DIMPTH(OH)₂ y *bis*- DIMPTH(OH)₂

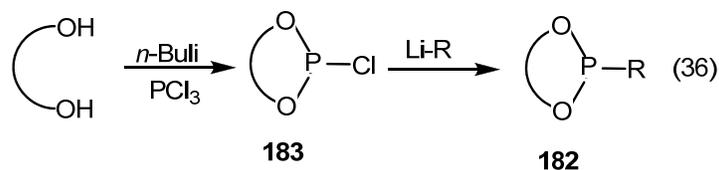
IV.3.1 Síntesis de fosfonitos

Se conocen varios ligandos derivados del fósforo trivalente que poseen en su estructura el esqueleto hidrocarbonado de TADDOL. Por otro lado, los ligandos derivados del fósforo que poseen en su estructura el esqueleto DIMPTH(OH)₂ han sido poco estudiados y, hasta donde sabemos, se conoce un solo caso en el que se sintetizaron y evaluaron este tipo de ligandos en reacciones de condensación aldólica hidrogenativa de vinilcetonas (ec. 29; Bee y col., 2008). Además, no se conocen ligandos de fósforo derivados de *bis*-DIMPTH(OH)₂. La síntesis de ligandos quirales que contienen fósforo no es sencilla y se requiere usualmente la optimización de cada una de las etapas de síntesis. El impedimento estérico en las posiciones α,α' y la reactividad distintiva observada en las reacciones de DIMPTH(OH)₂ sugieren que la síntesis de ligandos que posean esta estructura podría ser dificultosa.

Uno de los métodos más utilizados para obtener fosfonitos quirales **182** consiste en la formación del bi-alcóxido de Li del diol (**181**) y hacerlo reaccionar *in situ* con Cl₂PR (R: aril, alquil; ec. 35).

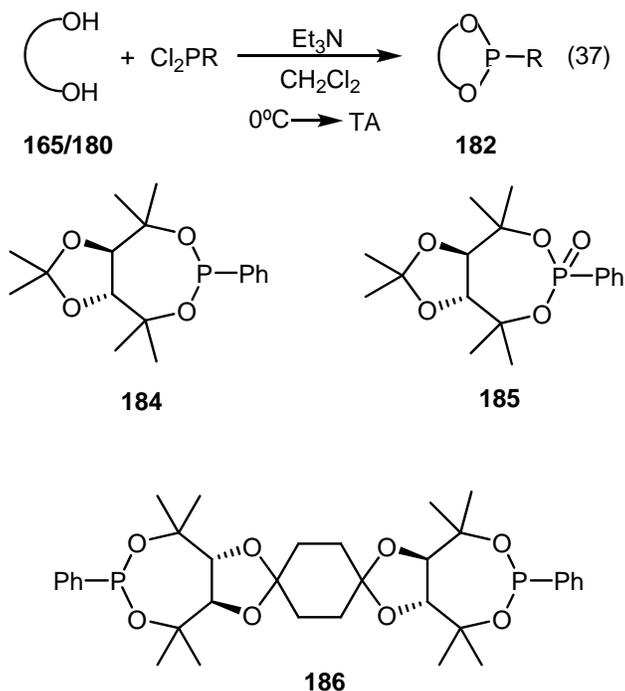


Otra posibilidad, es hacer reaccionar los dioles con PCl_3 para formar intermediarios del tipo de **183** (ec. 36).



Los intermediarios clorados de fósforo, son muy inestables y no pueden ser aislados, por lo que se los hace reaccionar directamente con reactivos organolíticos para dar directamente los fosfonitos **182** (ec. 36).

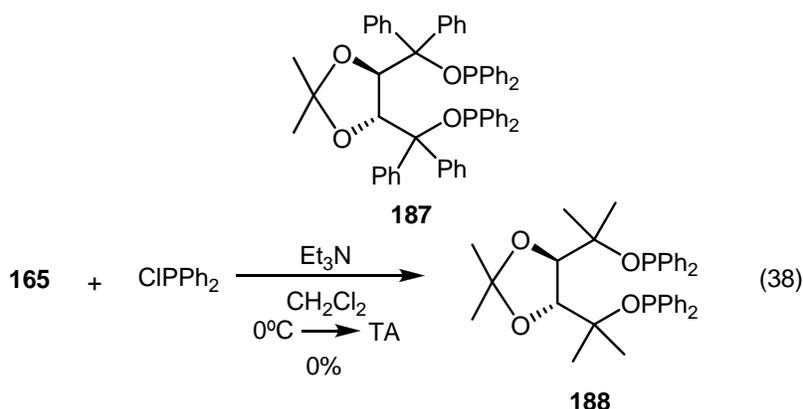
La reacción del alcóxido de Li de **165** con Cl_2PPh produce una mezcla de reacción extremadamente compleja de la que no se pudo aislar el fosfonito **184**. Luego de muchos intentos experimentales, se obtuvieron los ligandos **185** y **186** por reacción de **165** y **180** con Cl_2PPh en CH_2Cl_2 como solvente y en presencia de exceso de Et_3N para atrapar el HCl formado (35% y 46% respectivamente; ec. 37).



Otros solventes, incluyendo acetona, éter, THF y AcOEt, fueron evaluados en la síntesis de estos ligandos. Sin embargo, con estos solventes se obtuvieron rendimientos muy bajos (0-2%).

Los fosfonitos son compuestos inestables que pueden ser fácilmente oxidados por contacto con el aire o degradados en condiciones ligeramente ácidas. El fosfonato quiral **185** se forma, probablemente, por oxidación del fosfonito **184** durante la purificación cromatográfica. Encontramos que si bien estos compuestos son estables y pueden almacenarse por períodos prolongados cuando se encuentran puros, se degradan rápidamente en presencia de impurezas tales como material de partida, solvente, etc. (Seebach y col., 1993).

Los ligandos **185** y **186** también son sensibles a luz y se degradan rápidamente a temperaturas superiores a 30 °C, en contacto con el aire o durante la purificación por cromatografía en columna de sílica gel. Los ligandos fueron finalmente obtenidos puros por cromatografía flash en columna de sílica gel utilizando presión positiva de N₂ seco con el agregado Et₃N a los solventes de elución (5% v/v) para neutralizar la acidez del adsorbente. La preparación de estos compuestos fosforados se ve también afectada negativamente por las condiciones ambientales, ya que en los días de alta humedad los mismos se degradaban a pesar de los recaudos empleados. Los rendimientos indicados anteriormente son los rendimientos de productos puros aislados (35% y 46%). Los rendimientos moderados obtenidos se deben, probablemente, a la descomposición de los ligandos durante la purificación.



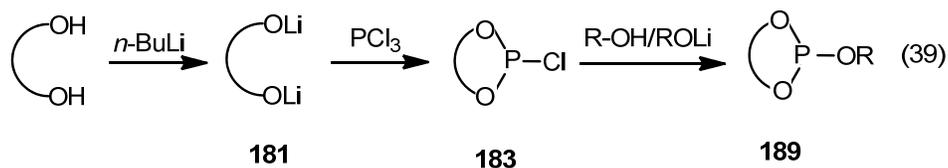
El fosfonito bidentado derivado de TADDOL **187** es un compuesto conocido que puede prepararse por reacción del bialcóxido de Li de TADDOL con ClPPh₂. Este

ligando bidentado ha sido exitosamente utilizado en la alilación asimétrica catalizada por Pd de acetato de 1,3-difenilalilo (Seebach y col., 1995b). Sin embargo, siguiendo la metodología indicada en la literatura, pero empleando el bialcóxido de DIMPTH(OH)₂ no observamos la formación del bifosfonito **188** (ec. 38). La reacción de **165** con ClPPh₂ en CH₂Cl₂ y en presencia de Et₃N produjo una mezcla compleja de productos de la que no se pudo aislar el fosfonito **188**.

IV.3.2 Síntesis de fosfitos

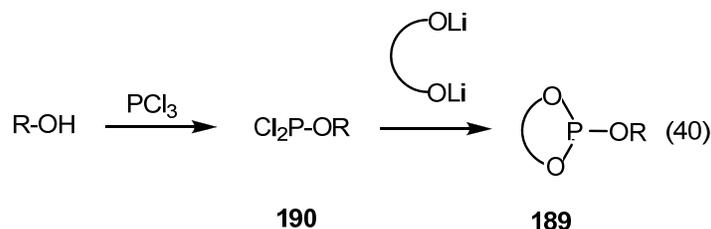
Los fosfitos derivados de TADDOL y de BINOL son ligandos muy útiles que han sido utilizados en varias reacciones catálisis enantioselectivas, tales como la alquilación alílica de acetato de 1,3-difenilalilo catalizada por Pd; la reacción asimétrica de adición conjugada de Et₂Zn a 2-ciclohexenona catalizada por Cu; la reacción asimétrica de hidroformilación de alquenos y la hidrogenación asimétrica de enamidas, entre otras. Los fosfitos son compuestos relativamente más estables que fosfonitos que pueden prepararse por varios métodos, dependiendo del alcohol que se desea acoplar al diol quiral. Se ha reconocido además, que pequeños cambios en las condiciones experimentales de síntesis pueden tener un efecto muy marcado en los rendimientos de los productos de reacción. Usualmente, la síntesis de cada uno de los ligandos debe ser optimizada y no es raro encontrar que un ligando en particular puede ser obtenido por sólo un método específico en condiciones experimentales estrictamente controladas (Alexakis y col., 2000).

Un método muy utilizado para la síntesis de fosfitos cíclicos consiste en hacer reaccionar el bialcóxido de Li **181** con PCl₃ para formar el intermediario **183**, que posteriormente reacciona con el alcohol u alcóxido de litio, formando el fosfito **189** (ec. 39). Se conoce que esta metodología es usualmente adecuada para preparar fosfitos con alcoholes con bajo impedimento estérico, tales como alcoholes primarios alifáticos y fenoles.

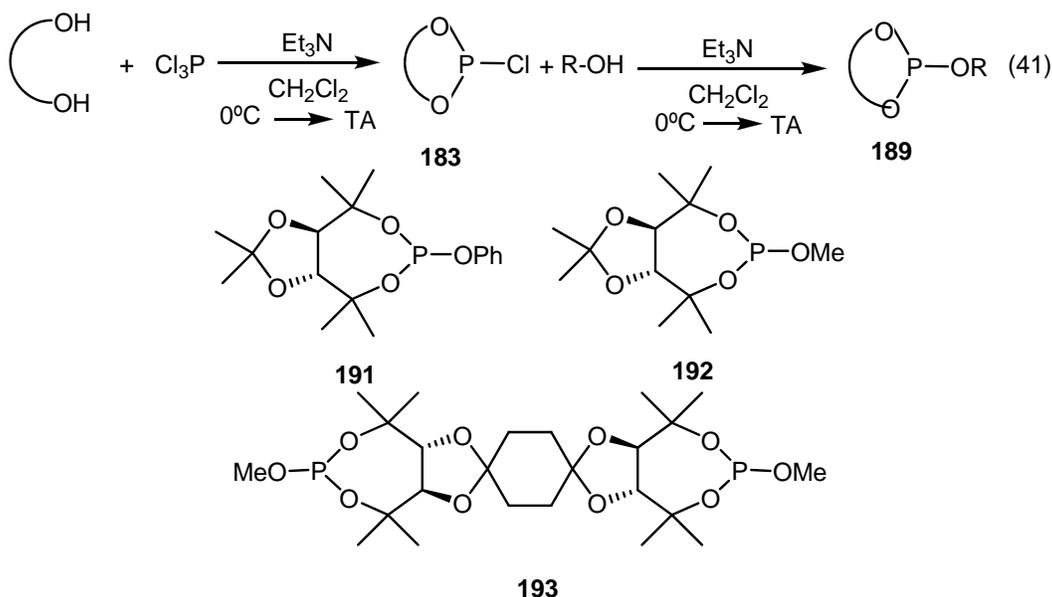


Otra posibilidad es hacer reaccionar el alcohol que se desea utilizar como sustituyente, con PCl_3 para formar el intermediario diclorado **190**, al que posteriormente se lo hace reaccionar con el diol/bi-alcóxido (**133/181**) para formar el fosfito quiral **189** (ec. 40). Este método generalmente se aplica cuando se desea obtener fosfitos empleando alcoholes impedidos estéricamente, tales como los alcoholes terciarios, neopentílicos, etc.

Al aplicar estas metodologías a $\text{DIMPTH}(\text{OH})_2$ y *bis*- $\text{DIMPTH}(\text{OH})_2$ donde se utiliza *n*-BuLi para formar alcóxidos, no se obtuvieron los fosfitos quirales deseados. Encontramos que los métodos descriptos anteriormente no son útiles para obtener fosfitos quirales derivados $\text{DIMPTH}(\text{OH})_2$.

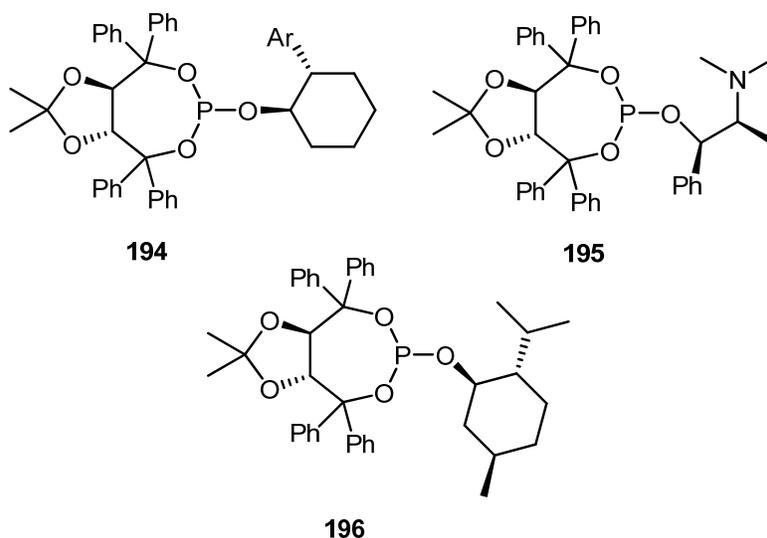


Para estas dos estrategias se variaron sistemáticamente varios parámetros experimentales, incluyendo la temperatura (-68°C , -45°C , -15°C , 0°C y TA), solvente (THF, tolueno, éter), el alcohol (ciclohexanol, trifluoroetanol, *terc*-butanol e *iso*-propanol y fenol, entre otros) y el orden de agregado de los reactivos. Sin embargo, en todos los casos se obtuvieron mezclas de reacción extremadamente complejas de las que no pudimos aislar los ligandos del tipo de **189**.

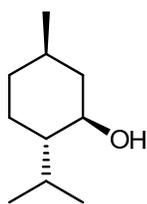


Un método muy utilizado para obtener fosfitos consiste en hacer reaccionar el diol con PCl_3 en presencia de Et_3N para obtener el intermediario **183**. Este intermediario no puede aislarse y se lo hace reaccionar directamente con el alcohol para obtener el fosfito **189** (ec. 41). Siguiendo esta metodología, que es similar a la utilizada para obtener los fosfonitos **185** y **186**, preparamos los fosfitos **191-193** con rendimientos del 17%, 58% y 86% respectivamente.

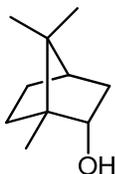
La síntesis de los ligandos **191-193** es muy sensible a la naturaleza del solvente y a la temperatura, y encontramos que los rendimientos de los ligandos bajan si se utiliza THF, éter o tolueno como solvente (0-3%) o si se utilizan temperaturas superiores a los $0\text{ }^\circ\text{C}$ (0%). Otros alcoholes (ciclohexanol, trifluoroetanol, *terc*-butanol e *iso*-propanol) fueron evaluados siguiendo esta metodología y en varias condiciones de reacción diferentes. Sin embargo, los ligandos que contienen estos alcoholes no pudieron ser aislados de las mezclas de reacción complejas o las reacciones no procedieron. Se obtuvieron resultados similares cuando se utilizó *bis*-DIMP $\text{TH}(\text{OH})_2$ (**180**). Se conocen varios fosfitos derivados de TADDOL que fueron preparados utilizando alcoholes quirales como materiales de partida. Por otro lado, se conoce que el grupo alcoxi del fosfito puede tener mucha influencia en la capacidad enantioinductora de los ligandos. Los fosfitos derivados de TADDOL **194-196** son particularmente importantes ya que han sido utilizados en reacciones de adición enantioselectivas de dialquilzincs a malonatos de alquilideno, nitroalquenos y en reacciones asimétricas de alquilación alílica de alil acetatos y sustituciones asimétricas con reactivos Grignard catalizada por cobre (Mikhel y col., 2006; Alexakis y Benhaim, 2001; Alexakis y col., 2001).



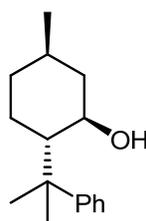
Con el objetivo de obtener ligandos cuyo sustituyente sea un alcohol quiral, se evaluaron los alcoholes (-)-mentol (**55**), (-)-borneol (**197**), 8-fenil(-)-mentol (**198**) e (-)-isopinocamfeol (**199**) en la síntesis de fosfitos con el esqueleto DIMPTH(OH)₂, siguiendo las estrategias descritas anteriormente. En las reacciones con los alcoholes **197-199** las reacciones no procedieron o se obtuvieron productos que no fueron lo suficientemente estables para su caracterización. Cuando se hizo reaccionar el intermediario diclorado de fósforo del mentol con DIMPTH(OH)₂ empleando Et₃N y baja temperatura (-10°C); se obtuvo el fosfito **200** con un 32% de rendimiento. Notablemente, si la reacción entre el alcohol quiral (-)-mentol y PCl₃ se realiza en presencia de base, no se obtiene el ligando **200**, probablemente debido a la bi- o trisustitución del PCl₃.



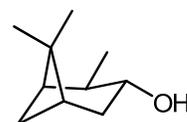
55



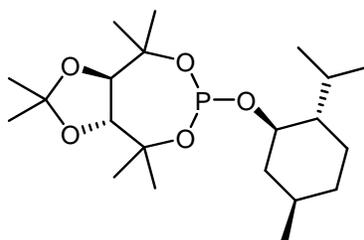
197



198



199



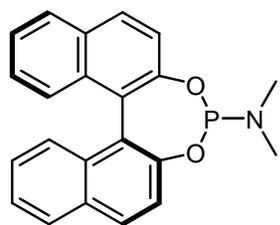
200

IV.3.3 Síntesis de fosforamiditos

Hace unos pocos años se reconoció que la presencia de grupos funcionales y la configuración del grupo amino de los fosforamiditos tiene una influencia importante en la capacidad enantioinductora de los ligandos (Eberhardt y col., 2008). Este efecto puede ser muy marcado e inclusive se conocen fosforamiditos muy eficientes en los que

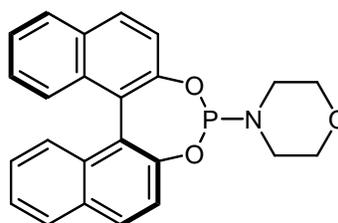
la única fuente de quiralidad proviene de la amina (Mikhel y col., 2006). Una gran variedad de fosforamiditos pueden ser preparados a partir de una gran diversidad de aminas quirales y aquirales. En general, se ha descripto que una amina voluminosa favorece el desempeño del ligando en una reacción asimétrica dada (Eberhardt y col., 2008). Sin embargo, no se conocen hasta el presente ligandos donde el grupo amino derive de la estructura TADDOL. Por lo tanto, se propuso preparar fosforamiditos quirales en los que no solo los enlaces oxígeno-fósforo deriven de TADDOL, sino también los enlaces nitrógeno-fósforo.

Hace unos 15 años los fosforamiditos quirales surgieron como una familia privilegiada de ligandos muy útiles para una gran diversidad de transformaciones catalíticas enantioselectivas, que incluyen reacciones de reducción, de adición conjugada, de hidroformilación, de hidrosililación e hidrocianación, entre otras. Los fosforamiditos quirales derivados de BINOL y TADDOL son particularmente importantes. Por ejemplo, los fosforamiditos **108**, **114**, **122**, **201** y **162**, están disponibles comercialmente, siendo el compuesto **162** el único derivado de TADDOL.



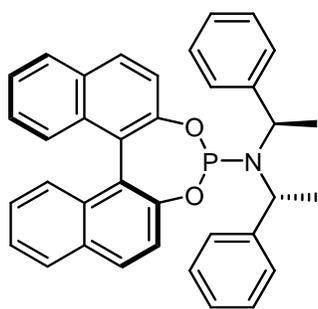
108

MonoPhos

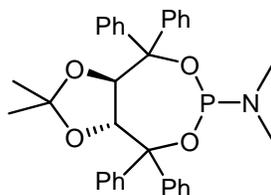


114

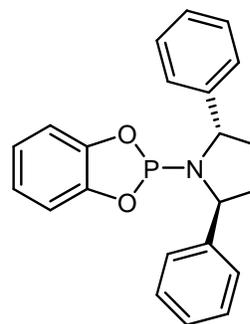
MorPhos



122



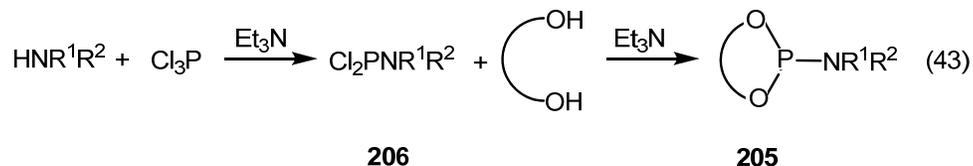
162



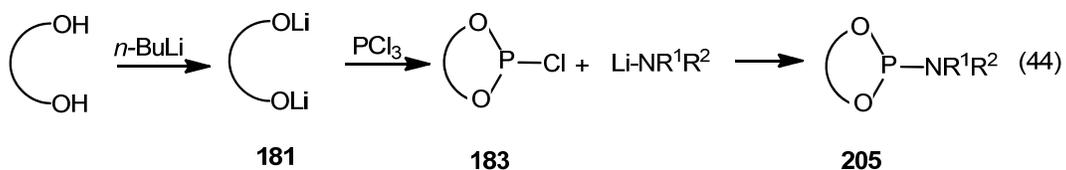
201

Se ha reconocido que la presencia de quiralidad o un grupo funcional en la parte amino de los fosforamiditos, pueden jugar un rol decisivo no sólo en la actividad

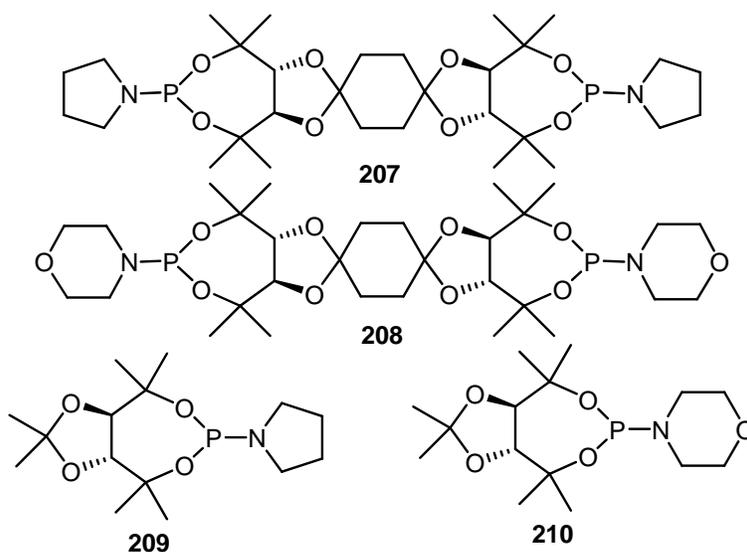
Otra posibilidad es hacer reaccionar la amina con PCl_3 en presencia de exceso de Et_3N para formar el intermediario diclorado **206**. A este intermediario se lo hace reaccionar *in situ* con el diol para dar el fosforamidito **205** (ec. 43).



Otro método muy utilizado para la síntesis de fosforamiditos quirales consiste en hacer reaccionar el bis-alcóxido de Li del diol (**181**) con PCl_3 para formar el intermediario **183**, que posteriormente reacciona con el amiduro de Li derivado de la amina para dar el fosforamidito **205** (ec. 44).



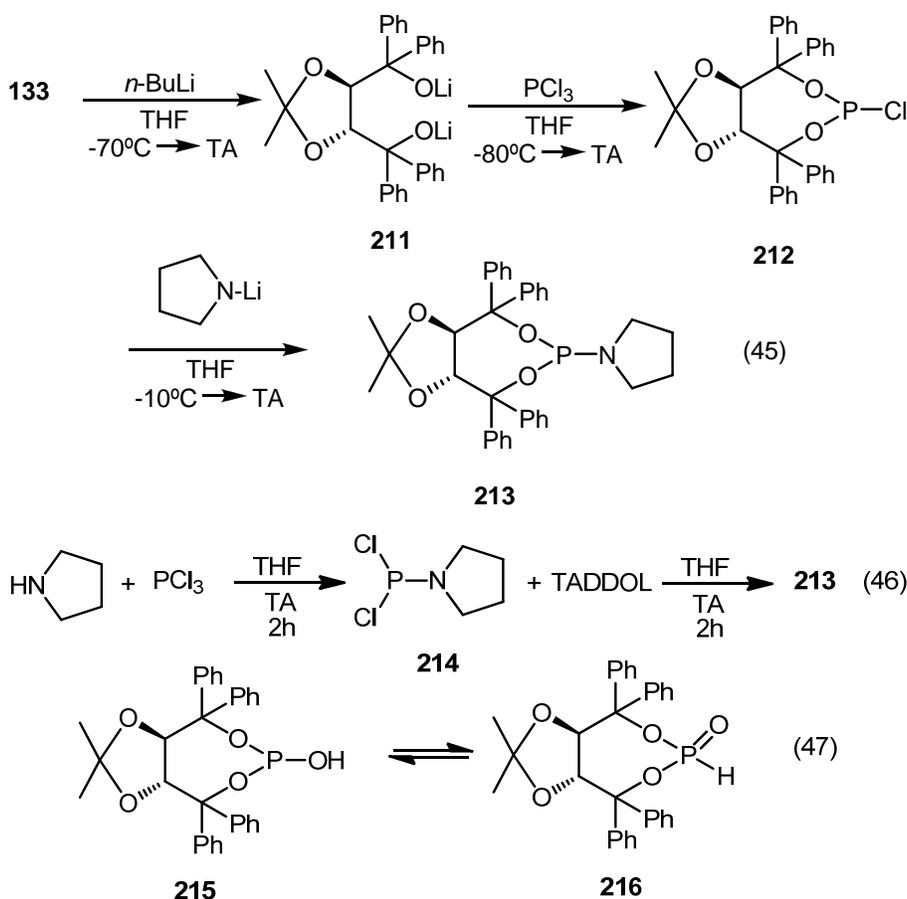
Con el objetivo de obtener los ligandos **207-210**, se evaluaron las metodologías indicadas anteriormente utilizando morfolina y pirrolidina.



Con todos los métodos descriptos, se evaluaron a su vez, diferentes parámetros experimentales tales como solvente, temperatura, tiempo de reacción, relaciones molares de reactivos y orden de agregado de reactivos. En todos los casos se obtuvieron mezclas de reacción complejas de las que no pudimos aislar los ligandos **207-210**.

Fue de particular interés, obtener el ligando derivado de la pirrolidina ya que el anillo de cinco miembros es similar al de las aminas **203/204**. Por lo tanto, debido a que el ligando **209** no se pudo preparar, se decidió sintetizar el ligando **213** que ha sido previamente reportado por Yu y Rovis (Yu y Rovis, 2006).

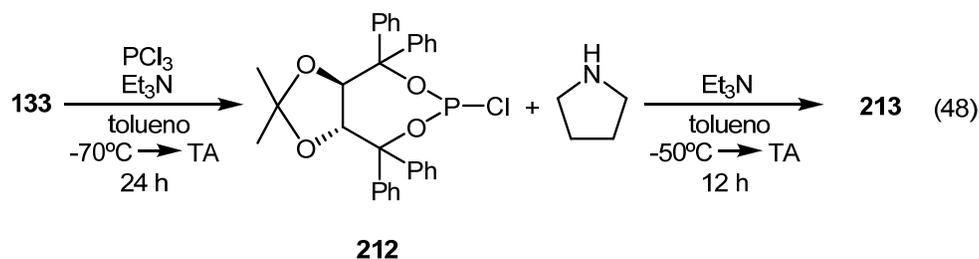
El alcóxido de Li **211** de TADDOL, se hizo reaccionar con PCl_3 a baja temperatura para formar el clorofosfito intermediario **212**. Luego se agregó una solución en THF del amiduro de Li de la pirrolidina; y se dejó reaccionar por 48 h (ec. 45). Desafortunadamente, no pudimos obtener el ligando **213** siguiendo esta metodología.



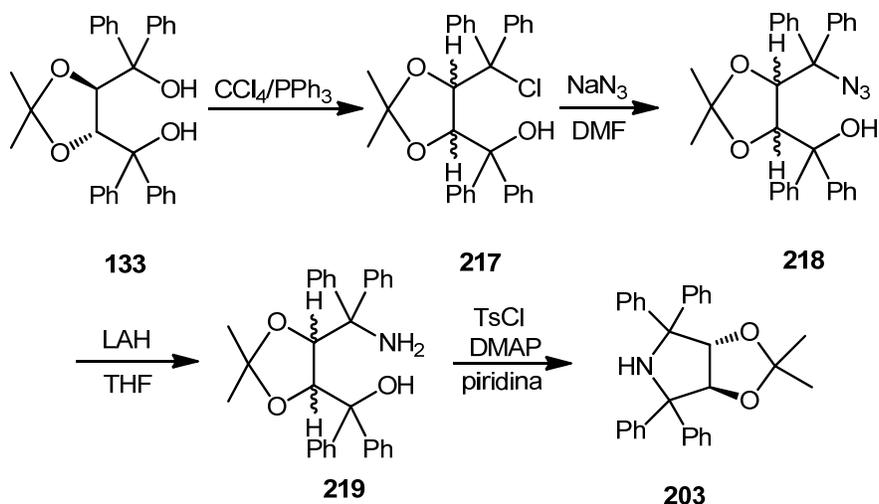
Por reacción de pirrolidina con PCl_3 en THF en ausencia de Et_3N , obtuvimos una solución del producto intermediario diclorado **214**. Luego se agregó TADDOL con

exceso de base (ec. 46). Sin embargo, el producto obtenido no corresponde al ligando **213**, sino a el subproducto **215/216** (ec. 47).

Finalmente obtuvimos el ligando **213** con rendimiento del 33% por reacción de TADDOL con PCl_3 en presencia de base, seguido de reacción del intermediario clorado **212** con pirrolidina (ec. 48).



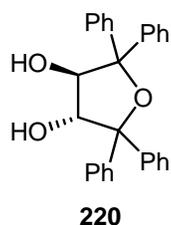
Habiendo encontrado un método que nos permite obtener fosforamiditos con una amina cíclica de cinco miembros, estudiamos la síntesis de las aminas derivadas de TADDOL **203** y **204**. La amina cíclica **203** ha sido preparada por Seebach siguiendo los la secuencia indicada en el esquema 7 (Seebach y col., 1993).



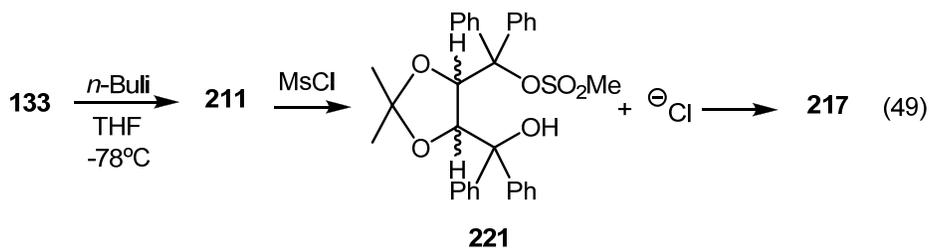
Esquema 7: Secuencia de síntesis para obtener la amina **203**.

Mediante la reacción de Appel, TADDOL puede ser convertido en el cloruro diastereomérico **217**. El cloruro **217** es convertido a la azida **218** por reacción de sustitución con NaN_3 en DMF. La reducción de la azida con LAH da el amino-alcohol **219**, el que reacciona con TsCl formando un tosilato intermediario que es sustituido

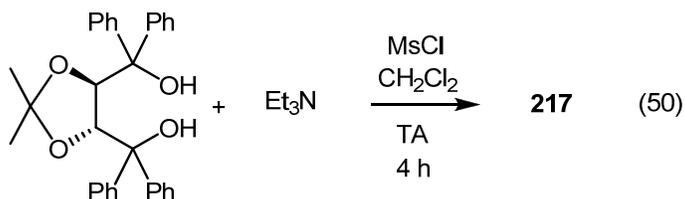
intramolecularmente por el grupo amino dando la amina **203** (Seebach y col., 1993). Además, se ha publicado que en algunos casos el grupo hidroxilo del compuesto halogenado **217** reacciona intramolecularmente con el carbono que posee el cloro formando el éter cíclico **220** (Seebach y col., 1997). En las reacciones realizadas no se ha observado la formación de **220** como subproducto.



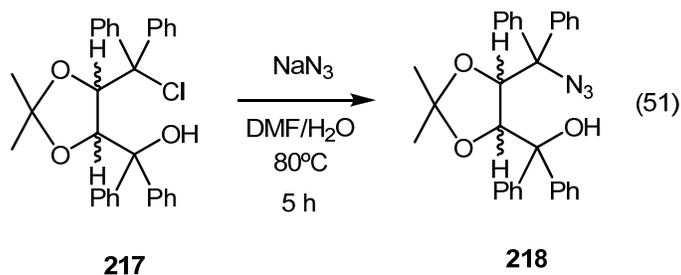
Luego de haber reaccionado TADDOL con CCl_4 y PPh_3 , observamos que se obtenían cantidades variables de óxido de trifenilfosfina y PPh_3 sin reaccionar. El cloruro **217** es un compuesto inestable que se descompone fácilmente en presencia bases, ácidos e inclusive en contacto con la sílica gel utilizada en las purificaciones cromatográficas. Por este motivo, el cloruro **217** fue utilizado en las etapas siguientes sin purificar. Sin embargo, encontramos que la reacción de sustitución de **217** con NaN_3 daba el compuesto **218** con muy bajo rendimiento, probablemente debido a la presencia de trifenilfosfina y óxido de trifenilfosfina que interferían en la reacción. Por lo tanto, estudiamos la preparación del compuesto monoclorado **217** a través de una reacción diferente. Para ello, se realizó la halogenación mediante reacción del bi-alcóxido de TADDOL **211** con cloruro de mesilo (ec. 49). En esta reacción probablemente se forma como intermediario el mesilato **221**, que reacciona con los iones Cl^- dando el producto **217**. En esta reacción se observó que no se formó el producto ciclado **220**. De acuerdo a lo informado en la literatura, siguiendo esta metodología no es necesario purificar el compuesto **217** y el producto crudo puede utilizarse en la siguiente etapa eliminando el solvente, reactivos y subproductos volátiles con vacío a TA (Seebach y col., 1993).



Encontramos además que es posible obtener el compuesto monoclorado **217** por reacción de TADDOL con MsCl utilizando Et₃N como base (ec. 50). En estas condiciones se obtiene el compuesto monoclorado y, notablemente, observamos la formación de menos cantidad de subproductos.



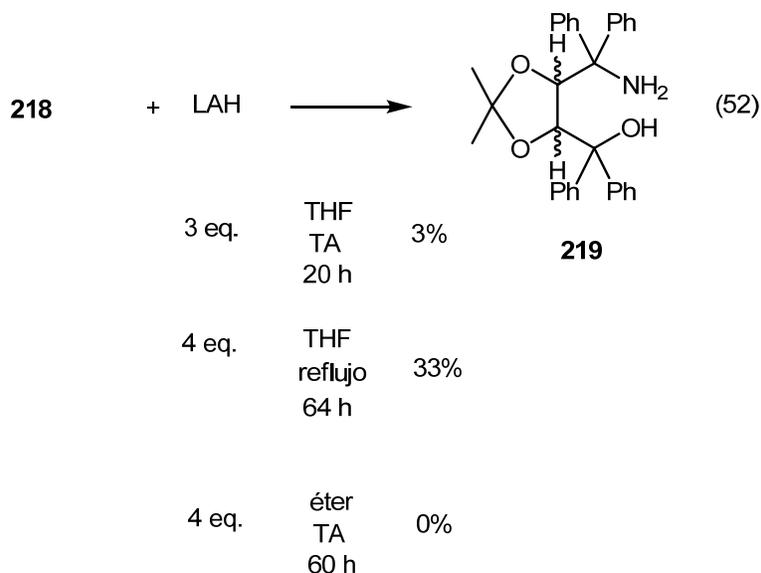
Luego se procedió a la reacción con NaN₃, obteniendo el producto **218** utilizando DMF como solvente de reacción. Como la NaN₃ es solo parcialmente soluble en DMF, encontramos que la reacción era sensiblemente más rápida cuando se utilizaba una mezcla de DMF/H₂O como solvente (ec. 51; Seebach y col., 1997).



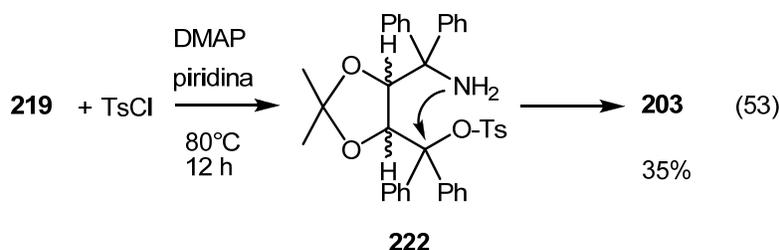
Las azidas orgánicas son compuestos peligrosos que deben manipularse con cuidado ya que son explosivas si se las calienta o si se encuentra finamente divididas. La azida **218** es inestable y por lo tanto no fue purificada. El solvente del crudo de reacción fue eliminado con corriente de N₂ seco y el crudo fue utilizado en la siguiente etapa sin purificación cromatográfica. La azida **218** fue convertida al aminoalcohol **219** por reducción con LAH. La reacción de reducción es lenta tanto en Et₂O como en THF a TA. En condiciones de reacción similares, pero calentando a reflujo en THF, se obtuvo el aminoalcohol **219** un buen rendimiento del 33%, en tiempos de reacción razonables (64 h, ec. 52).

Finalmente, en presencia de base (DMAP) el aminoalcohol **219** reacciona con TsCl en piridina como solvente para dar la amina cíclica **203**. Probablemente se forma

como intermediario el tosilato **222** que por reacción de sustitución intramolecular cierra el anillo dando la amina bicíclica **203** (ec. 53).

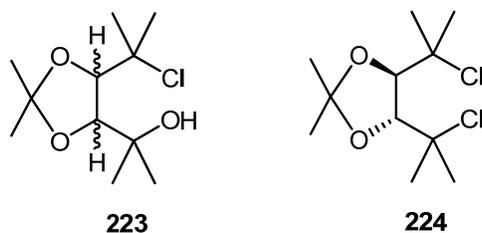


Se ha indicado en la literatura que la piridina utilizada como solvente puede eliminarse fácilmente por extracción ácido-base con solución de HCl 1M. Sin embargo, siguiendo esta metodología el rendimiento obtenido es bajo (26%), probablemente debido a la hidrólisis del acetal o bien por protonación del grupo amino del producto y extracción a la fase acuosa (Seebach y col., 1993). Por lo tanto, se procedió solo a lavar el crudo con agua y se utilizó CuSO₄ al 10% para eliminar la piridina. Este proceso permite obtener la amina **203** con mejores rendimientos (35%)

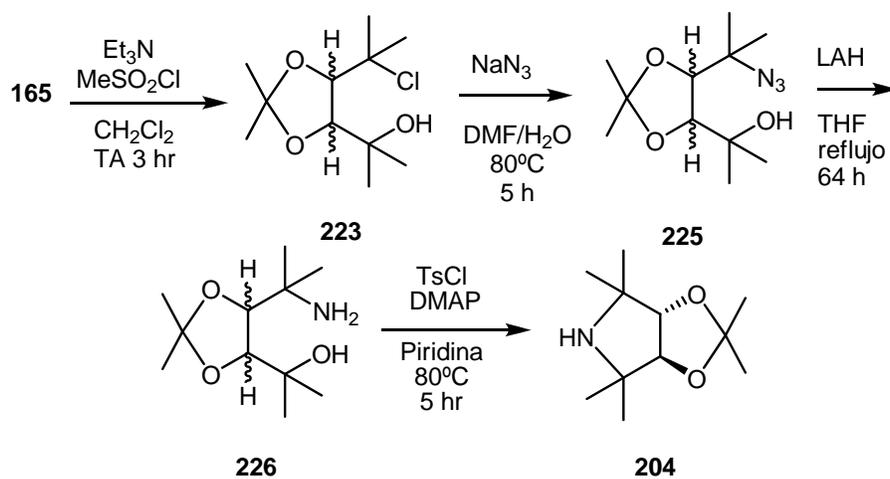


La síntesis de amina cíclica derivada de DIMPTH(OH)₂ **204** no ha sido informada en la literatura. Por otro lado, si bien TADDOL reacciona con PCl₅ para dar el derivado diclorado; el diol **165** no reacciona con PCl₅ ni con CCl₄/PPh₃ para dar los

compuestos monoclorados o diclorados **223** y **224** respectivamente (Gerbino y col., 2005; Vaillard y Studer, resultados no publicados, WWU Münster).



Con el objetivo de obtener la amina **204**, DIMPTH(OH)₂ fue utilizado como material de partida siguiendo la misma estrategia de síntesis utilizada para obtener **203** (esquema 8).

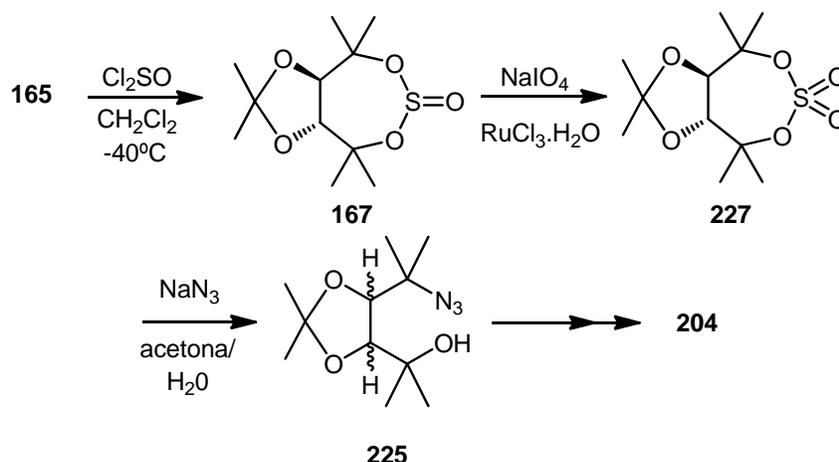


Esquema 8: Secuencia de síntesis para la obtención de la amina derivada de DIMPTH(OH)₂ **204**.

Mediante reacción de **165** con MeSO₂Cl en presencia de Et₃N, obtuvimos el monocloruro **223**. Hasta donde conocemos, este es el primer caso en el que se ha podido reemplazar unos de los grupos hidroxilos de DIMPTH(OH)₂ por halógeno. Éste es muy inestable a las condiciones de calor y acidez. Por este motivo, el compuesto **223** fue utilizado en la siguiente etapa sin purificar. Luego obtuvimos la azida **225** por reacción de **223** con NaN₃ en una mezcla de DMF/H₂O como solvente, obteniéndose el producto con un rendimiento del 10%. A diferencia de **218**, la azida **225** es estable y puede ser fácilmente purificada por cromatografía en sílica gel. Encontramos que la azida **225** es

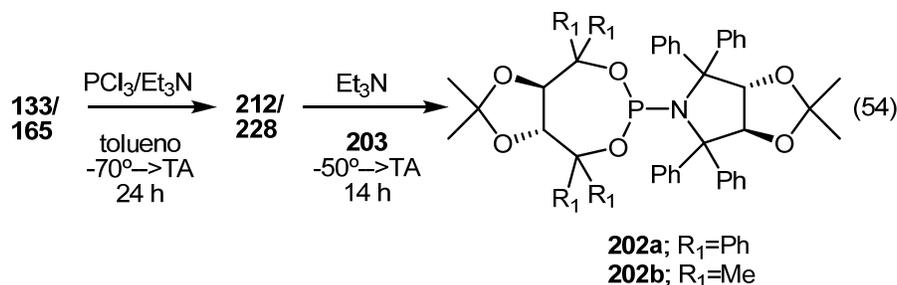
muy resistente a la reducción con LAH y a pesar de los numerosos intentos en una variedad de condiciones experimentales, no pudimos obtener el aminoalcohol **226**, el cual es el intermediario clave para la síntesis de **204**.

Debido a que la azida **225** se obtuvo con un rendimiento del 10%, decidimos explorar la síntesis de este compuesto siguiendo otra estrategia (esquema 9).



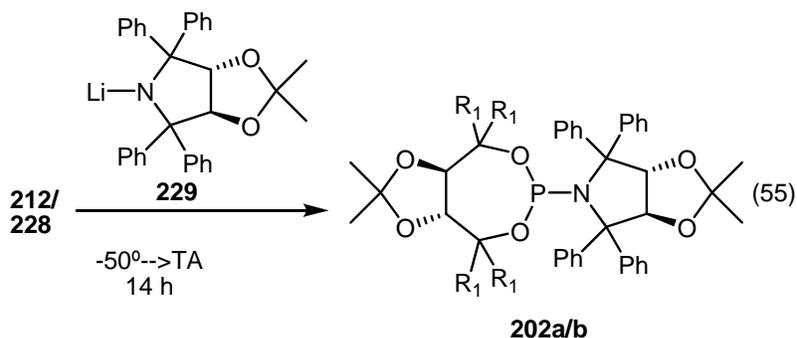
Esquema 9: Síntesis de la amina **204** a partir del sulfito cíclico **167**.

Por reacción de DIMPTH(OH)₂ con Cl₂SO a baja temperatura (-40 °C) obtuvimos el sulfito cíclico **167** con un buen rendimiento (75%). Luego oxidamos el sulfito **167** a sulfato **227** con NaIO₄ catalizado por óxido de Ru (IV) (generado *in situ* por oxidación de RuCl₃. H₂O) obteniéndose un rendimiento del 55%. Por reacción de **227** con NaN₃ en una mezcla de acetona/agua como solvente, se obtuvo la azida **225** con un 15% de rendimiento (Lowe y Salamone, 1983; Gao y Sharpless, 1988). Nuevamente no pudimos reducir el grupo azida para obtener la amina **204**. En conclusión, se preparó la amina cíclica derivada de TADDOL **203**, pero no se pudo obtener la derivada de DIMPTH(OH)₂ **204**.

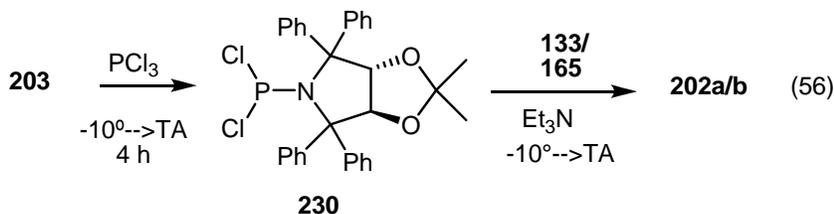


De acuerdo a las condiciones experimentales utilizadas para la síntesis del ligando **213**, se prepararon los intermediarios **212** y **228** a partir de TADDOL y de DIMPTH(OH)₂ respectivamente, y se les agregaron una solución de la amina **203** a baja temperatura (ec. 54). Sin embargo, no observamos la formación de los fosforamiditos **202a** y **202b** obteniéndose el material de partida sin reaccionar.

Cuando se evaluaron otros solventes tales como THF y éter, y otras temperaturas, obtuvimos resultados similares. Tampoco se observó la formación de los ligandos **202a** y **202b** cuando se utilizó el amiduro de Li **229** (ec. 55).

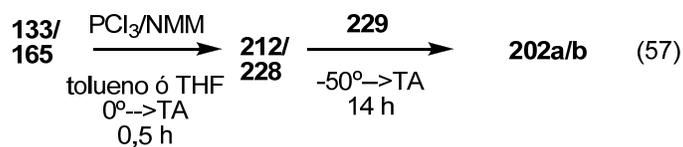


Por reacción de la amina con PCl₃ se preparó el intermediario **230** al que se lo hizo reaccionar con TADDOL y DIMPTH(OH)₂, obteniéndose el material de partida sin reaccionar (ec. 56).

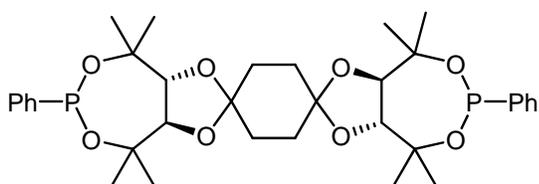


Se ha informado recientemente que puede utilizarse N-metilmorfolina (NMM) como base para la síntesis de fosfonitos y fosforamiditos. Se ha demostrado que utilizando esta base para la formación del intermediario **212** se obtienen mejores resultados que cuando se utiliza Et₃N. Sin embargo, utilizando esta metodología con el amiduro de Li **229**, no se obtuvieron los ligandos **202a** y **202b** (ec. 57; Mewald y col., 2010).

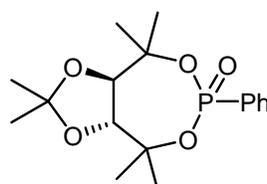
Lamentablemente, no fue posible obtener ningún fosforamidito a partir de TADDOL y DIMPHT(OH)₂.



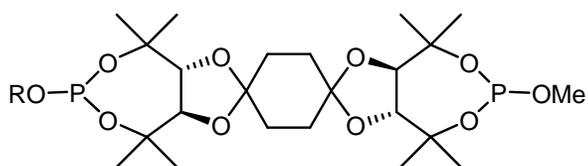
En resumen, los ligandos obtenidos fueron los siguientes:



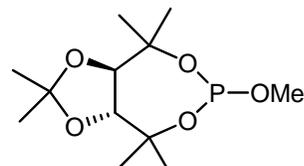
186=L1



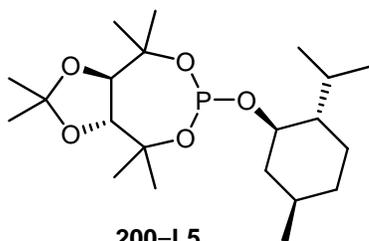
185=L2



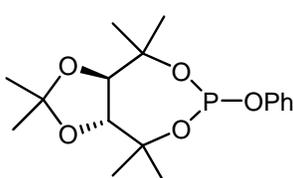
193=L3



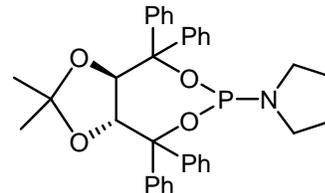
192=L4



200=L5



191=L6

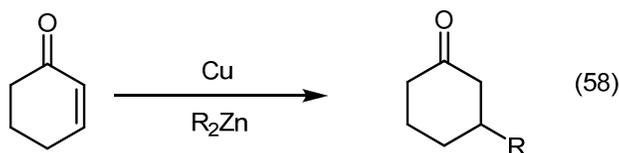


213=L7

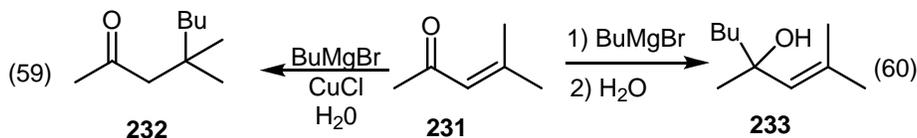
IV.4 Evaluación de los ligandos L1-6 en la reacción asimétrica de adición conjugada de Et₂Zn a sustratos α,β-insaturados

IV.4.1 Reacción asimétrica de adición conjugada 1,4 catalizada por Cu de reactivos organometálicos a sustratos insaturados.

La reacción asimétrica de adición conjugada 1,4 (AC) se encuentra entre las reacciones más importantes de formación de enlaces carbono-carbono (ec. 58). Esta reacción ha sido utilizada como etapa clave en la síntesis de numerosos compuestos biológicamente activos y además tiene una amplia aplicación debido a la diversidad de compuestos donadores y aceptores que pueden ser empleados. Los reactivos que participan en esta reacción son un nucleófilo organometálico, un metal de transición, un sustrato que usualmente posee un doble o triple enlace el cual tiene un grupo tomador de electrones (generalmente un grupo carbonilo) y un catalizador formado por un complejo metal-ligando.



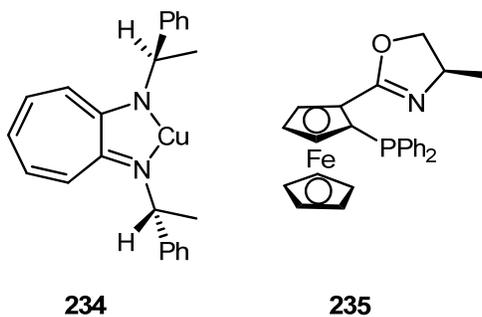
Cuando se utilizan reactivos organometálicos, que son nucleófilos de carbono fuertes, se necesita la presencia de un metal de transición para evitar el ataque directo al grupo carbonilo del aceptor de Michael. Por ejemplo, cuando se utiliza *n*-BuMgBr y **231** solamente, se obtiene el producto de adición 1,2 (**233**, ec. 60); mientras que cuando además se agrega a la reacción CuCl, se obtiene el producto de adición 1,4 (**232**; ec. 59; Clayden y col., 2001; Alexakis y Benhaim, 2002).



Pueden utilizarse varios metales como catalizadores, pero en la reacción de AC usualmente el metal de transición de elección es el Cu. Otros metales que pueden

emplearse incluyen al Zn, Ni y Co (Krause, 1998; Arnold y col., 2000; Feringa y col., 1997). Inicialmente, la reacción asimétrica de AC catalizada por Cu fue evaluada con reactivos de Grignard y cantidades catalíticas de sales de Cu (I) como catalizador. Posteriormente, se utilizaron reactivos de dialquilcupratos, que son reactivos de aplicación más diversa. Finalmente, en el año 1993, los químicos introdujeron los dialquilzincs para esta reacción y a partir de allí lo han adoptado como los nucleófilos organometálicos de elección. Otros reactivos organometálicos que pueden utilizarse son los derivados de Sn, B, Zr, Sm, entre otros.

La primer reacción de AC asimétrica catalizada por metales de transición, la realizó Lippard en el año 1988 y consistió en la reacción de 2-ciclohexenona y reactivos de Grignard en presencia del complejo quiral de Cu (**234**), obteniéndose el producto de AC con un 14% ee (Krause, 1998; Villacorta y col., 1988; Ahn y col., 1990). Otros ligandos que fueron utilizados en la AC de reactivos Grignard a 2-ciclohexenona incluyen a **235** (97% ee), BINAP (11% ee), DuPhos (28% ee) y JosiPhos (57% ee), entre otros (Stangeland y Sammakia, 1997; Pez, y col, 2007).

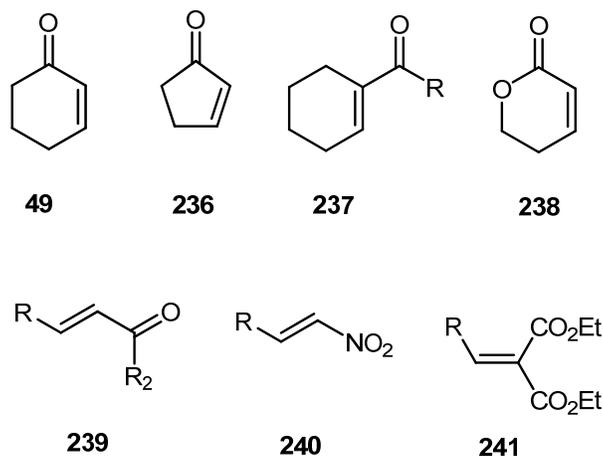


La elevada reactividad de los reactivos Grignard hace que la adición 1,2 compita con la 1,4; limitando la aplicación de éstos nucleófilos (Alexakis y col., 2008). Otros reactivos organometálicos muy utilizados son los de trialquilaluminio, siendo el más común el Et₃Al. Este nucleófilo reacciona aún con cetonas trisustituídas y se caracteriza por necesitar solventes coordinantes como Et₂O ó THF. Los resultados obtenidos con varios ligandos derivados de bifenol y BINOL varían entre 2-96,6% ee para 2-ciclohexenona, y 44-94% ee para 2-ciclopentenona (D'Agustin y col., 2005; Su y col., 2003). En otros trabajos, se utilizó el Me₃Al con enonas α,β-insaturadas acíclicas (8-50% ee; Bennet y col., 1999) y con 2-ciclohexenona (68-91% ee; Ciang y Chan, 2002).

Un avance muy importante se logró cuando se emplearon en esta reacción los reactivos de diorganozinc de los cuales varios están disponibles comercialmente (Me_2Zn , Et_2Zn , Bu_2Zn y Ph_2Zn).

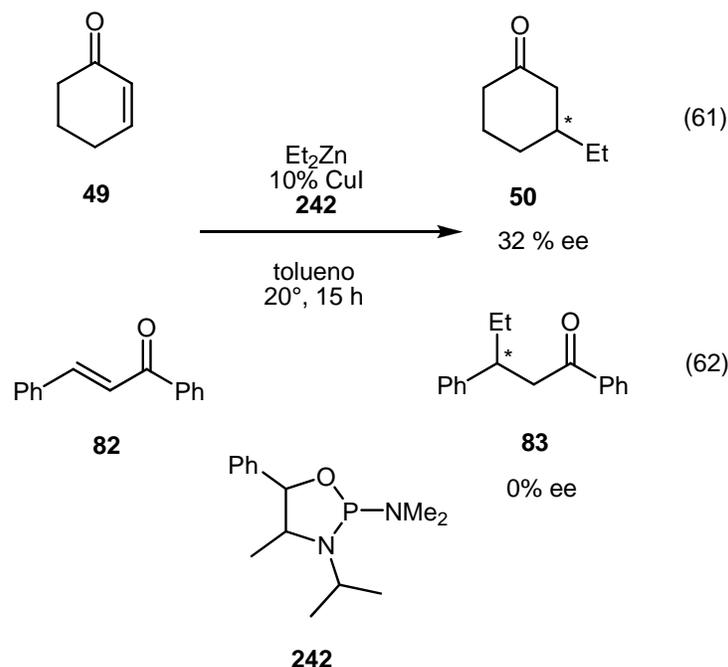
Las enonas cíclicas α,β -insaturadas son posiblemente, los aceptores de Michael más utilizados, siendo la 2-ciclohexenona la más representativa (**49**). La 2-ciclopentenona (**236**) es un sustrato muy reactivo, además la molécula es plana, lo que la hace menos sensible a los requerimientos estéricos del ligando quiral. En general, la 2-ciclopentenona da valores más bajos de ee% que la 2-ciclohexenona con el mismo ligando. La 2-cicloheptenona y 2-ciclooctenona dan valores de enantioselección similares a 2-ciclohexenona.

Por otro lado, las enonas acíclicas α,β -insaturadas (**239**) son sustratos muy interesantes. Dentro de esta familia, los sustratos más estudiados son la chalcona y sustratos relacionados con dos grupos arilos. Otros aceptores son las lactonas (**238**), las nitro-olefinas (**240**) y alquilidenmalonatos (**241**; Berner y col., 2002; Alexakis y col., 2008).

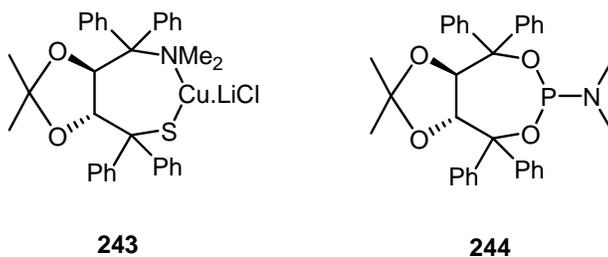


El grupo de Alexakis reportó el primer ejemplo de aplicación en la AC del Et_2Zn a **49** catalizada por Cu y la primera aplicación de un ligando quiral de fósforo (**242**, ec. 61), obteniéndose un buen resultado (70% de rendimiento, 32% ee; Alexakis y col., 1993). Bajo las mismas condiciones con la chalcona **82** se obtuvo el producto racémico (ec. 62; Arnold y col., 2000). En cambio, cuando se utiliza el ligando MorPhos **114** con CuOTf , se obtuvieron mejores resultados para la chalcona (71% ee; Arnold y col.,

2000). En general, el desempeño del ligando varía según el sustrato que se utilice como aceptor.



El primer ejemplo del uso de un ligando derivado de TADDOL en esta reacción asimétrica fue informado por Seebach y colaboradores, que estudiaron la reacción de adición asimétrica 1,4 de *n*-BuMgCl a 2-ciclohexenona y 2-cicloheptenona con el ligando **243**. Se obtuvieron productos de adición con muy buena enantioselectión, 64% y 78% ee respectivamente (Krause y Hoffman-Roder, 2001).

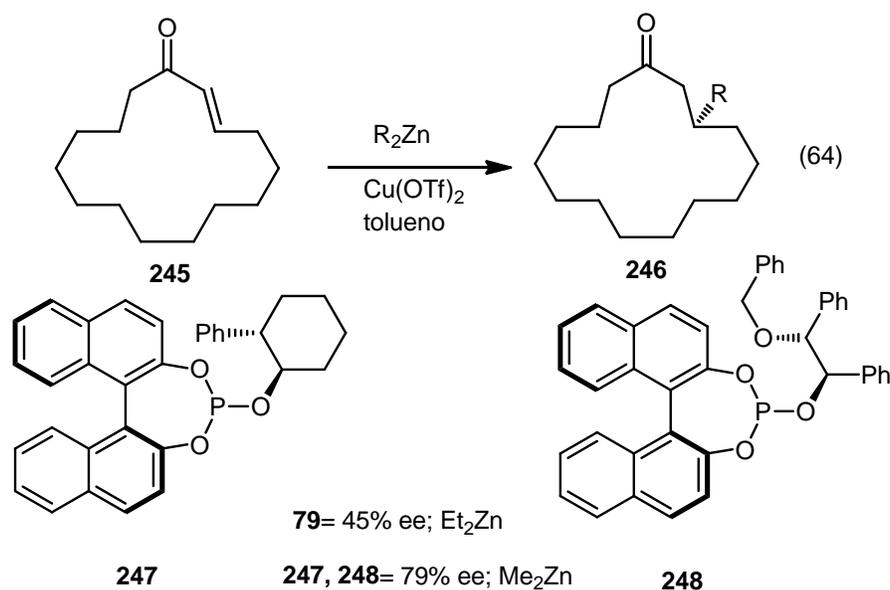
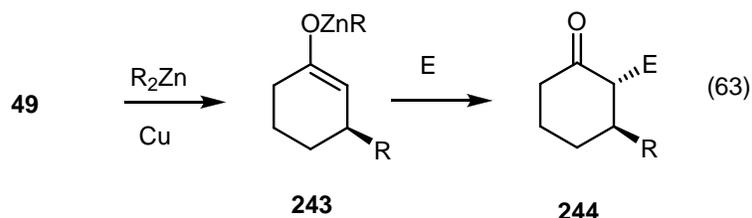


Otro ligando de utilidad para la AC de Et_2Zn a 2-ciclohexenona catalizada por Cu, es el ligando **79** desarrollado por Alexakis (96% ee). En el año 1998, Feringa utilizó el ligando **244** derivado de TADDOL en la AC de Et_2Zn a 2-ciclohexenona, obteniendo un 54% ee. El ee% aumentó a 71% cuando se agregaron tamices moleculares a la mezcla de reacción. Se ha sugerido que los tamices moleculares podrían evitar la formación de hidróxidos de Zn que afectarían la estereoselectividad de la reacción. Sin

embargo, en otros trabajos se ha demostrado que el agregado de agua fue beneficioso (Krause, 1998; Keller y col., 1998).

Los fosforamiditos muestran una selectividad excepcional y una gran versatilidad en la AC asimétrica y, en general, aquellos que tienen un buen desempeño poseen dos grupos quirales unidos al átomo de fósforo (Jerphagnon y col., 2009). La quiralidad proviene, por un lado, del esqueleto TADDOL ó BINOL y por otro lado, de una amina quiral. La presencia de dos grupos quirales permite la síntesis de ligandos diastereoméricos, muchos de los cuales presentan el efecto “matched-mismatched”, que se caracteriza porque un diastereómero produce para un mismo sustrato, altas enantioselectividades y el otro no (Alexakis y col., 2001; Alexakis y col., 2000).

Todas las AC resultan en la formación de un enolato de zinc (**243**). Este puede ser transformado en un compuesto más elaborado **244** si se agrega un electrófilo tal como un halogenuro de alquilo ó alilacetato (catalizado por Pd) ó aldehído (ec. 63). Si se utiliza agua se obtiene el producto de adición β (Feringa y col., 1997; Alexakis y Benhaim, 2002).

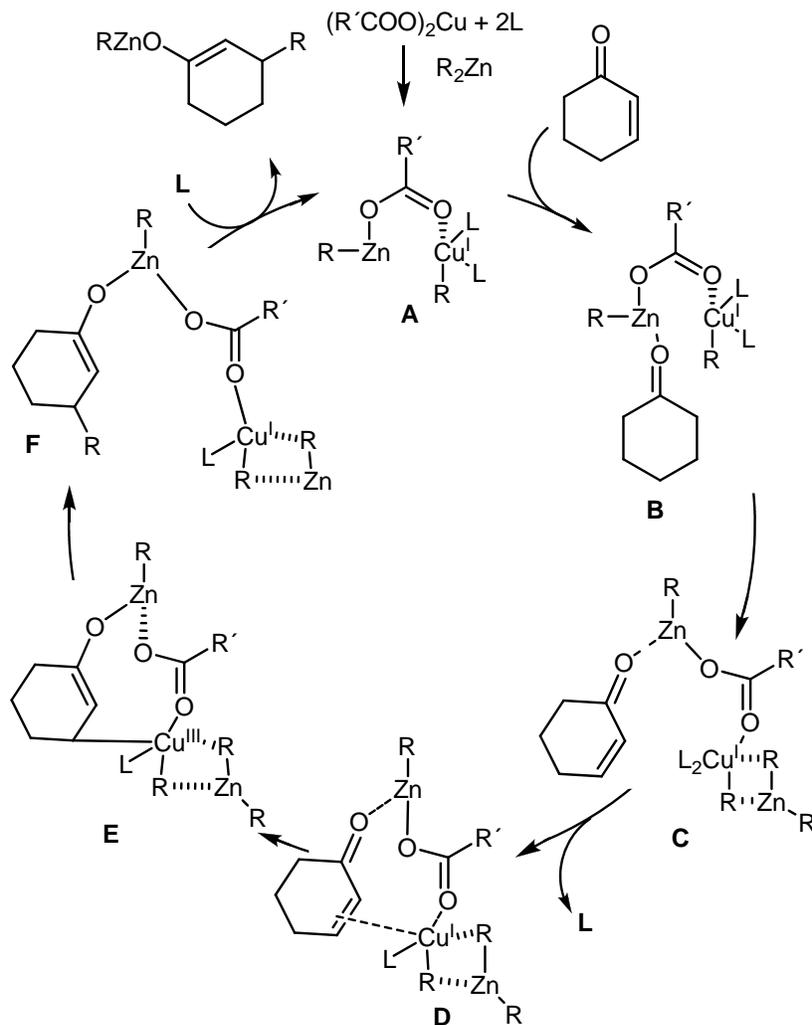


Un ejemplo interesante de la aplicación de la AC en la síntesis de un compuesto comercial, es la preparación de la *R*-(-)-muscona (**246**, R=Me), que es utilizada en medicina y perfumería. Se han publicado varios trabajos que describen la síntesis de la muscona. En general son métodos donde utilizaron la AC no catalizada, y obtuvieron el producto de adición de forma racémica (Tsuji y col., 1980; Nicolaou y col., 1979; Mookherjee y col., 1971). El grupo de Alexakis, realizó la AC catalizada por Cu de Et₂Zn a la macroenona cíclica **245** obteniéndose un 45% ee utilizando el ligando **79** (ec. 64; Alexakis y col., 1999). Cuando se utilizaron fosfitos derivados de BINOL como **247** y **248** se obtuvo la muscona en un 79% ee (Alexakis y col., 1999; Jerphagnon y col., 2009).

IV.4.2 Ciclo catalítico

El mecanismo por el cual ocurre la AC a sustratos insaturados ha sido poco estudiado y, en general, no se conocen completamente los intermediarios y etapas de reacción. Durante años se postuló un mecanismo muy simple que explica en gran medida como reaccionan los reactivos que participan en esta reacción, aunque los intermediarios no han podido ser caracterizados (Alexakis y col., 2008). El complejo metal-ligando se prepara *in situ* por agregado de la fuente de Cu/ligando en relación 1:2. Luego se agrega el nucleófilo organometálico, que puede ser diorganozinc o R₃Al, que reducen el Cu(II) a Cu(I), que es la verdadera especie catalítica de la reacción. El Cu(II) reacciona con el reactivo organometálico para formar el intermediario de organocobre **A** (esquema 10). El intermediario **A** se caracteriza por tener un centro metálico con dos ligandos unidos y el grupo alquilo del nucleófilo. Posteriormente, el intermediario **A** se coordina fuertemente al átomo de oxígeno de la enona a través del Zn o Al, formándose el complejo **B**. Este complejo se transforma en un intermediario de Cu (I) de orden superior **C**, donde el Cu(I) se une a nueva molécula de dialquilzinc a través del grupo alquilo formando un tetraedro. Luego el Cu se coordina al doble enlace del sustrato, determinando la configuración del producto final, a la vez que se elimina una molécula de ligando del complejo **D**. La adición del Cu al doble enlace del compuesto insaturado forma un complejo de Cu(III) (complejo **E**). La eliminación reductiva del complejo **E** forma el complejo **F** en el que el Cu posee estado de oxidación (I). Al mismo tiempo, se produce la transferencia del grupo alquilo desde el

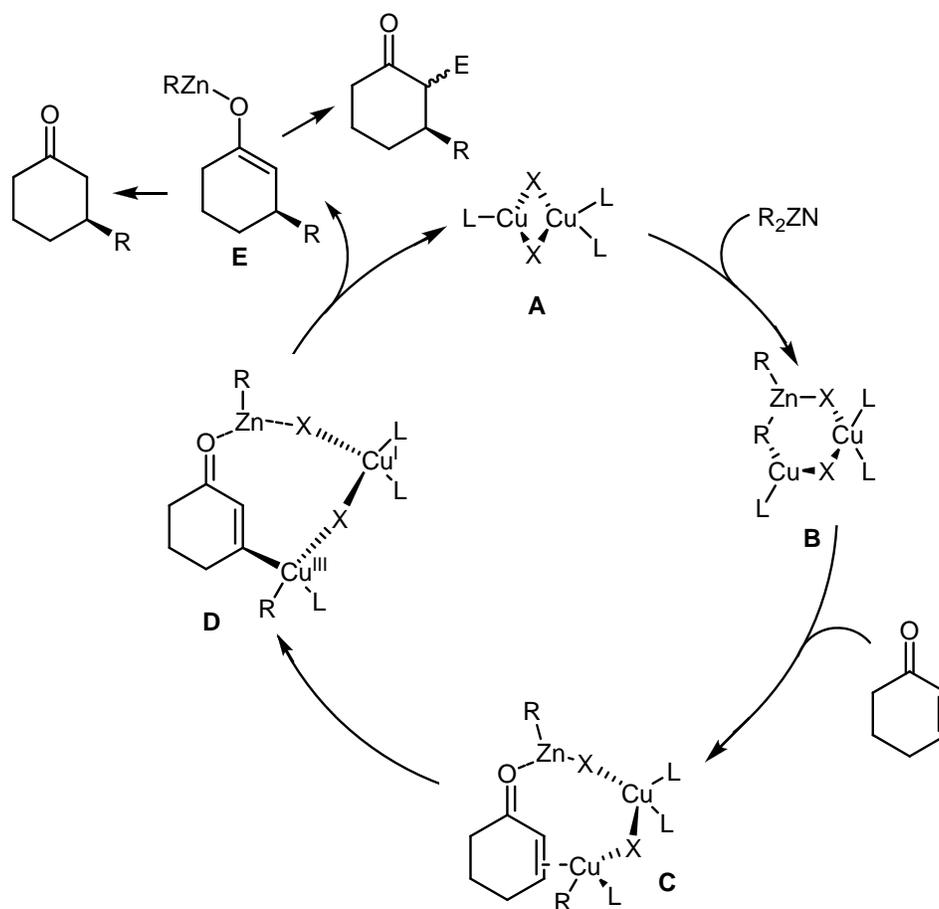
Zn unido al cobre a la enona formando el intermediario **F**, que es un enolato del producto de adición. Esta etapa es la limitante de la velocidad del proceso catalítico. Posteriormente, la especie de Cu se libera e ingresa nuevamente al ciclo catalítico, mientras que se obtiene el enolato de Zn que puede ser tratado con un electrófilo para dar el producto de adición correspondiente.



Esquema 10: Ciclo catalítico de adición conjugada asimétrica catalizada por Cu de Et_2Zn a 2-ciclohexenona

Si se utiliza en esta reacción un solvente fuertemente coordinante, como THF u otro mas polar, la reacción es más lenta debido a la competencia en la coordinación del Zn o Al. En el caso de los reactivos de R_3Al , el Et_2O permite la formación de especies monoméricas mas reactivas, es decir, permite la ruptura de las especies diméricas, liberándose los monómeros que son más reactivos (D'Augustin y col., 2005). La naturaleza de la sal de Cu juega un rol muy importante. Los halogenuros de Cu no son

la mejor opción ya que, en general, dan bajas conversiones y ee% de bajos a moderados (Alexakis y col., 2002, Alexakis y col., 1997; Alexakis y col., 2002). Las sales de Cu (II) son las más prácticas de utilizar ya que son menos higroscópicas y menos sensibles a la oxidación que las sales de Cu (I). Además, la especie de Cu (II) es reducida a Cu (I) que es la verdadera especie catalítica (Alexakis y col., 2008). En general, las fuentes de Cu más utilizadas que encontramos en bibliografía son Cu(OTf)₂ y Cu(OTf), siendo la de Cu(II) mas eficaz en las reacciones asimétricas de AC de Et₂Zn a diversos sustratos, probablemente debido a su mayor solubilidad en solventes orgánicos (Alexakis y Benhaim, 2002; Alexakis y col., 1997a; Alexakis y col., 1997b; Jerphagnon y col., 2009).



Esquema 11: Ciclo catalítico de adición conjugada asimétrica catalizada por CuX de Et₂Zn a 2-ciclohexenona.

Recientemente, el mecanismo de la reacción de AC ha sido estudiado detalladamente por métodos de RMN y MS (esquema 11). El ciclo catalítico propuesto comienza con la formación del precatálizador, que consiste en un complejo dimérico de

haluro de Cu (I) **A**, donde dos átomos de Cu están coordinados entre sí de una forma trigonal/tetraédrica, con la unión de tres ligandos. Esta estequiometría explica porqué una relación de ligando/Cu menor a 1,5:1 da valores reducidos de ee% (Jerphagnon y col., 2009). Basándose en la información estructural, los autores proponen que el mecanismo procede con la formación del complejo trinuclear **B**. Este posee tres átomos metálicos, dos de Cu y uno Zn unidos entre sí en un anillo de seis miembros a través de los grupos haluros de Cu y el grupo alquilo del reactivo organometálico. En este complejo, un átomo de Cu está unido a dos ligandos, mientras que el otro a un ligando y al grupo alquilo. Al agregar el sustrato 2-ciclohexenona se forma el complejo **C**, que consiste en la coordinación π del Cu (I) que posee el grupo alquilo al doble enlace de la enona. El Zn (II) reacciona como un ácido de Lewis uniéndose al oxígeno del grupo carbonilo, y de esta forma favorece el ataque del nucleófilo al doble enlace. Se produce la adición del Cu al doble enlace, a la vez que éste se oxida a Cu(III) (intermediario **D**). La eliminación reductiva a Cu (I) procede con la transferencia del grupo alquilo al doble enlace dando el enolato de Zn **E** y la liberación del catalizador **A**. Este enolato puede ser convertido en varios productos por adición de un electrófilo o ser protonado para dar el producto de adición (Teichert y Feringa, 2010).

IV.4.3 Evaluación de los ligandos L1-6 en la reacción de AC enantioselectiva catalizada por Cu de Et₂Zn a cetonas α,β -insaturadas cíclicas y acíclicas

Los ligandos preparados derivados de DIMPTH(OH)₂ y *bis*- DIMPTH(OH)₂ **L1-6** fueron evaluados en la reacción de AC enantioselectiva de Et₂Zn a cetonas α,β -insaturadas cíclicas y acíclicas. Esta reacción asimétrica fue elegida debido a que es sencilla de realizar y a que los ligandos derivados de TADDOL han sido muy utilizados en este tipo de reacción, obteniéndose buenos resultados (Alexakis y col., 2003; Alexakis y col., 1998; Keller y col., 1998; Lam, 2011).

Con el objetivo de optimizar las condiciones experimentales se evaluaron diferentes solventes y fuentes de Cu en la AC de Et₂Zn a 2-ciclohexenona utilizando el ligando **L1** (ec. 65, Tabla 1). La 2-ciclohexenona es un sustrato de referencia en la AC asimétrica catalizada por Cu, que ha sido utilizada para evaluar el desempeño de varios

ligandos de fósforo derivados de TADDOL (Alexakis y col., 2088; Krause y Hoffman-Roder, 2001). El ligando **L1** fue elegido por motivos prácticos, debido a que de los ligandos obtenidos en este trabajo de tesis, es el más estable y fácil de manipular y purificar. En la optimización de las condiciones experimentales para la reacción de AC se utilizó una relación Cu:L de 1:2 (0,5:1mol%) ya que se ha demostrado que estas cantidades son suficiente para obtener buenos rendimientos de los productos de adición, a tiempos de reacción razonables (Alexakis y col., 1998). En todos los casos, la relación utilizada fue Cu/ligando 1:2; aún con ligandos bidentados (Alexakis y col., 2005b; Su y col., 2003).

De los solventes evaluados, dos fueron no coordinantes (tolueno y CH₂Cl₂) ya que son los más utilizados cuando se emplea el Et₂Zn como nucleófilo (Alexakis y col., 1998). También se evaluó el Et₂O con fines comparativos. Se evaluaron como fuentes de Cu, sales orgánicas e inorgánicas.

Entre las fuentes de Cu orgánicas evaluamos Cu(OTf)₂ y Cu(OAc)₂, ya que son representativas de Cu (II) y son ampliamente utilizadas en una varios trabajos, obteniéndose buenos resultados (Alexakis y col., 2000). Entre las fuentes de Cu inorgánicas elegimos utilizar CuI y CuCN para evaluar el desempeño de las sales de Cu (I) (Alexakis y col., 1997a).

La evolución de las reacciones fue evaluada mediante CCD y GC, y los ee% fueron determinados utilizando columnas quirales.

Como se muestra en la Tabla 1, las reacciones proceden con casi conversión completa con muy bajos ee% en todos los casos, independientemente de qué solvente y fuente de Cu fueron utilizados.

En tolueno todas las reacciones, a excepción de CuCN se completaron en tiempos razonables (entradas 1-4, Tabla 1). Pero en CH₂Cl₂, todas las reacciones excepto CuCN, requirieron hasta 66 h de reacción a TA (entradas 5-8, Tabla 1).

En Et₂O las reacciones con CuI y CuCN fueron lentas, mientras que con Cu(OTf)₂ y Cu(OAc)₂ finalizaron en 23 h (entradas 9-12, Tabla 1). Cuando se realizó la reacción sin agregado de ligando, no se observó la formación del producto de adición luego de 8 días a -30°C (entrada 13, Tabla 1). Este resultado indica que el ligando además de ofrecer un ambiente quiral para que la reacción proceda de forma asimétrica, acelera la reacción de AC. Es importante destacar que a pesar de que se obtuvieron buenos resultados tanto en tolueno como en Et₂O, las reacciones eran más limpias en tolueno y utilizando Cu(OTf)₂ se obtuvo un mayor rendimiento.

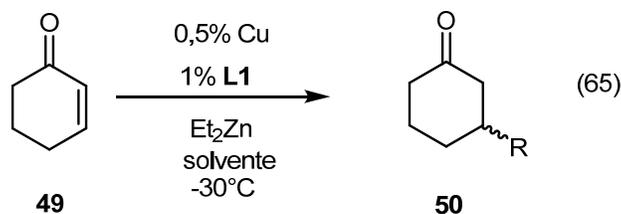


Tabla 1: Optimización de las condiciones de reacción para la reacción de adición 1,4 de Et_2Zn a 2-ciclohexenona catalizada por Cu con ligando L1.

Entrada	Solvente	Fuente de Cu	Rendimiento(%) ^f	ee% ^g
1	tolueno ^a	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	84	5
2	tolueno ^a	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	50	0
3	tolueno ^b	CuI	41	3
4	tolueno ^c	CuCN^h	45	0
5	CH_2Cl_2^c	$\text{Cu}(\text{OTf})_2^i$	76	0
6	CH_2Cl_2^c	$\text{Cu}(\text{OAc})_2^j$	64	0
7	CH_2Cl_2^c	CuI^k	43	2
8	CH_2Cl_2^d	CuCN	71	2
9	Et_2O^d	$\text{Cu}(\text{OTf})_2$	75	7
10	Et_2O^d	$\text{Cu}(\text{OAc})_2$	71	2
11	Et_2O^c	CuI^k	85	2
12	Et_2O^c	CuCN^l	92	6
13	tolueno ^c	$\text{Cu}(\text{OTf})_2^m$	-	-

^a 17 h. ^b 23 h, luego 0,5 a 0°C. ^c 23 h, luego 66 TA. ^d 23 h ^e 8 días. ^f Rendimiento de producto aislado puro. ^g ee determinado por GC-MS con columna quiral (Chiralex G-TA column 40 m x 0.25 mm x 0.12 μm , carrier gas: helio). ^h 1.5% CuCN es agregado a las 24 h de reacción. ⁱ 0.8% $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ es agregado a las 42 h de reacción. ^j 0,5% $\text{Cu}(\text{OAc})_2$ es agregado a las 42 h de reacción. ^k 10% CuI es agregado a las 24 h de reacción. ^l 10% CuCN es agregado a las 24 h de reacción. ^m Reacción sin agregado de ligando.

De acuerdo a estos resultados, las condiciones óptimas elegidas para realizar las reacciones de AC catalizada por Cu de Et_2Zn a enonas cíclicas α,β -insaturadas consisten en emplear tolueno y $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ (Alexakis y col., 2002). Estas condiciones experimentales coinciden con las utilizadas por otros grupos para la evaluación de distintos ligandos (Alexakis y col., 1997a; Christoffers y col., 2007; Alexakis y col., 2002; Feringa y col., 1997; Xie y col., 2009).

Una vez elegidas las condiciones optimizadas de reacción, se evaluaron los ligandos preparados **L1-6** con enonas cíclicas α,β -insaturadas (tolueno, -30°C , $\text{Cu}(\text{OTf})_2$; ec. 66; Tabla 2).

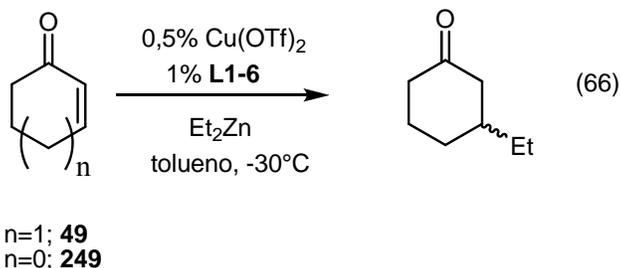


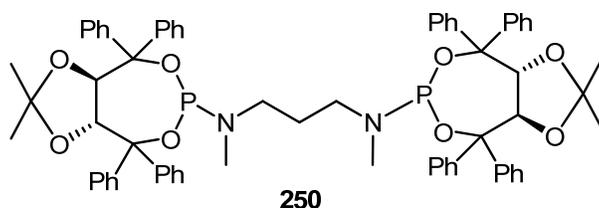
Tabla 2: Evaluación de los ligandos **L1-6** en reacciones de AC enantioselectivas catalizadas por Cu de Et_2Zn con cetonas α,β -insaturadas cíclicas.

Entrada	Sustrato	Ligando	Rendimiento(%)	ee%
1	49	1 ^a	84	5
2	49	2 ^b	100	10
3	49	3 ^b	100	<2
4	49	4 ^b	52	5
5	49	4 ^c	47	5
6	49	5 ^c	56	14
7	49	6 ^d	0	<2
8	249	1 ^b	100	<2
9	249	2 ^b	100	6
10	249	3 ^b	100	4
11	249	4 ^b	70	6
12	249	5 ^e	0	<2
13	249	6 ^e	100	<2

^a 17 h. ^b 22 h. ^c 1,5 h. ^d 120 h. ^e 3 h

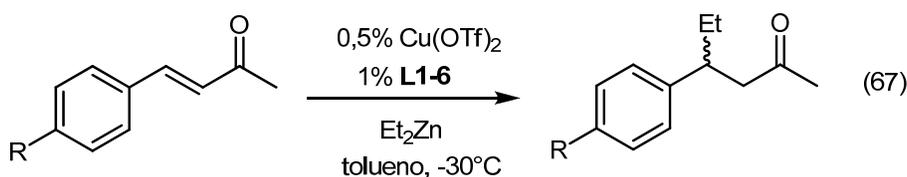
Con el fosfonito **L1**, el fosfonato **L2** y el fosfito **L3** se obtuvo el producto de AC de Et_2Zn a **49** con buen rendimiento (84-100%; entradas 1-3, Tabla 2). Los ee% para el sustrato 2-ciclohexenona (**49**) fueron bajos (<2-14%, entradas 1-7, Tabla 2). Encontramos que el fosfito **L4** es menos reactivo que los ligandos **L1-13** y **L5**, obteniéndose el producto de AC con rendimientos moderados aún a tiempos de reacción prolongados (entradas 4 y 5, Tabla 2). Con el ligando **L5** se obtuvo 2-etilciclohexanona con un rendimiento moderado y una baja enantioselectividad (14% ee, entrada 6, Tabla 2). Con el fosfito **L6**, la reacción no avanzó después de 120 h de reacción (entrada 7,

Tabla 2). Notablemente con el ligando análogo a **L6**, derivado de TADDOL se obtuvo el producto de adición con un 5% ee (Alexakis y col., 1998). De acuerdo a lo esperado, con 2-ciclopentenona (**249**) el producto de adición se obtuvo con buenos rendimientos aunque con baja enantioselectividad (0-6% ee, entradas 8-13, Tabla 2). Se ha reportado que la 2-ciclopentenona es un sustrato más reactivo y estéricamente demandante que la 2-ciclohexenona. Por ejemplo con el ligando **109** se obtiene 98% ee para 2-ciclohexenona y 10% ee para 2-ciclopentenona (Feringa y col. 1997). Con el ligando bidentado **L3** se obtuvo un desempeño enantioselectivo similar en la AC a la 2-ciclopentenona (4% ee, entrada 10, Tabla 2) a el ligando bidentado de TADDOL reportado por Mandoli **250** (2% ee; Mandoli y col., 2001).



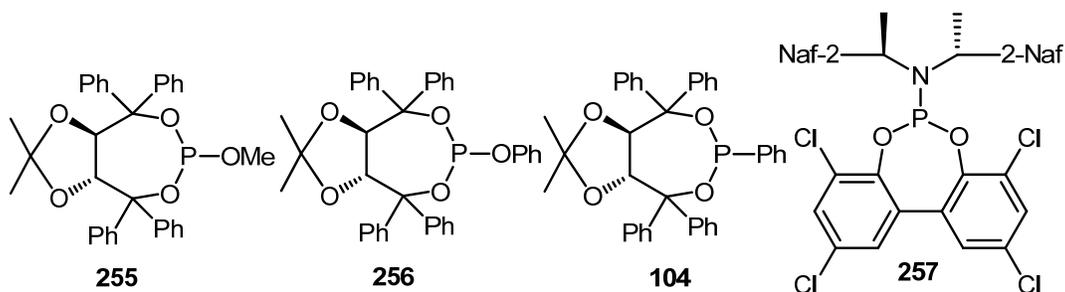
Las cetonas α,β -insaturadas acíclicas han sido poco estudiadas en la reacción de AC catalizada por Cu de Et_2Zn . Debido a la interconversión *s*-cis y *s*-trans este tipo de sustratos son muy demandantes y se ha demostrado que para obtener buenos resultados con cetonas α,β -insaturadas acíclicas se requieren usualmente ligandos diferentes a los que probaron ser útiles con cetonas α,β -insaturadas cíclicas (Alexakis y Benhaim, 2002). Sin embargo, ciertos estudios demuestran que con nitroestireno y benzalacetona se obtiene el mismo enantiómero mayoritario, independientemente de la geometría del material de partida (Vuagnoux-D'Augustin y Alexakis, 2007).

Se evaluaron los ligandos preparados **L1-6** en la AC enantioselectiva catalizada por $\text{Cu}(\text{OTf})_2$ de Et_2Zn a las cetonas α,β -insaturadas acíclicas **80**, **251-254** (ec. 67, Tabla 3).



80; R=H
251; R=OMe
252; R=F
253; R=Me
254; R=Cl

Con (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-ona (benzalacetona, **80**), utilizando los ligandos **L1-4** se obtuvo el producto de adición con excelentes rendimientos a tiempos de reacción cortos (entradas 1-4, Tabla 3). Con los ligandos **L4-6** no se observó inducción asimétrica (entradas 4-6 Tabla 3). Con el fosfonito **L1** y el fosfonato **L2** y el fosfito **L3** se obtuvieron resultados moderados (26-38% ee, entradas 1-3, Tabla 3). Se ha informado que con este sustrato y el ligando **110** se obtiene como máximo un 60% ee con Cu(OTf)₂ (Arnold y col., 2000). En este sentido los fosfitos derivados de TADDOL **255**, **256** y el fosfonito **104** y el fosforamidito **257** han sido previamente estudiados en la reacción de AC de Et₂Zn a **80**. Los ligandos **255** y **256** fueron evaluados y dieron un 4% ee y 8% ee para 2-ciclohexenona y 3% ee y 5% ee para (*E*)-4-fenilbut-3-en-2-ona (**80**), respectivamente (Alexakis y col., 2000). Con el ligando **104** se requieren tiempos de reacción prolongados (24 h) y temperaturas sensiblemente más altas (-5°C) para obtener el producto de adición con rendimientos bajos (8%). Los ligandos sintetizados **L1-3** fueron más reactivos y selectivos en la reacción de AC a **80** que el ligando **257**, el cual solo produce el 12% ee (Alexakis y col., 2004). Encontramos que los ligandos **L1-3** no son sólo más reactivos que los ligandos **255-257** y **104** sino que además producen ee% considerablemente más altos (0-50% ee).



De acuerdo con lo esperado, las reacciones con el sustrato desactivado (*E*)-4-(4-metoxifenil)but-3-en-2-ona (anisolacetona, **251**) requirieron tiempos de reacción más prolongados (hasta 10 días) obteniéndose el producto de adición con rendimientos de bajos a buenos (entradas 7-19, Tabla 3). Con el fosfonito **L1** a baja temperatura (-30°C, 3 h) se obtuvo el producto de adición con 28% de rendimiento y un 36% ee (entrada 7, Tabla 3). De acuerdo con lo esperado, el rendimiento aumenta cuando se deja reaccionar a TA (71%), mientras que el ee% disminuye (20%), probablemente debido a una desactivación del catalizador ya sea por hidratación o por degradación de los

ligandos del complejo metálico (entrada 8, Tabla 3). Con el fosfonato **L2** en tolueno se obtuvieron resultados similares a los observados para el fosfonito **L1**. Sin embargo, encontramos que el ee% se incrementa considerablemente (47-42% ee) cuando las reacciones se realizan en Et₂O (entradas 11 y 12, Tabla 3).

Tabla 3: Evaluación de los ligandos **L1-6** en reacciones de AC enantioselectivas catalizadas por Cu de Et₂Zn con cetonas α,β- insaturadas acíclicas.

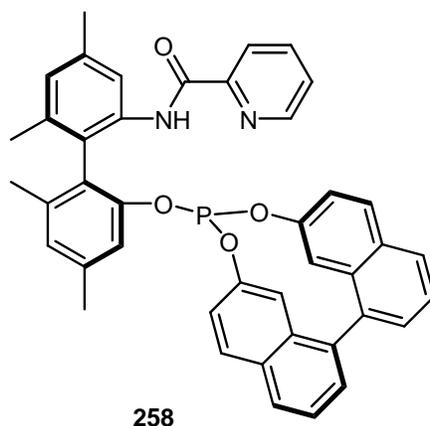
Entrada	Sustrato	Ligando	Rendimiento(%)	ee%
1	80	1 ^a	100	38
2	80	2 ^a	100	36
3	80	3 ^a	100	26
4	80	4 ^a	100	<2
5	80	5 ^{a,g}	0	<2
6	80	6 ^{b,g}	10	<2
7	251	1 ^b	28	36
8	251	1 ^c	71	20
9	251	2 ^b	12	36
10	251	2 ^d	62	26
11	251	2 ^{a,g}	33	47
12	251	2 ^{e,g}	46	42
13	251	2 ^{a,h}	12	<2
14	251	2 ^{f,h}	24	<2
15	251	3 ^b	20	42
16	251	4 ^b	28	36
17	251	4 ^d	71	20
18	251	5 ^{a,g}	0	<2
19	251	6 ^{e,g}	100	<2
20	252	1 ^{a,g}	59	48
21	252	2 ^{a,g}	60	50
22	252	2 ^{e,g}	70	50
23	252	3 ^{a,g}	10	10
24	252	3 ^{e,g}	30	26
25	252	4 ^{a,g}	100	<2
26	252	5 ^{a,g}	100	<2
27	252	6 ^{a,g}	33	4

^a 3-3,5 h. ^b 27 h. ^c 30 h, luego 96 h TA. ^d 71 h, luego 10 días TA. ^e 70 h
^f 8 días. ^g Se utilizó Et₂O. ^h Se utilizó Et₂O y Cu(OAc)₂

Las reacciones con el ligando **L2** fueron muy lentas, obteniéndose la mezcla racémica cuando se utilizó Cu(OAc)₂ como fuente de cobre (entrada 13 y 14, Tabla 3). Con los fosfitos derivados de DIMPTH(OH)₂ **L3** y **L4** se obtuvieron rendimientos de bajos a moderados del producto de adición con ee% aceptables (20-42%, entradas 15-17, Tabla 3).

A pesar de que con el ligando derivado del mentol (**L5**) no se obtuvo el producto de adición, con el fosfito derivado del fenol (**L6**) se lo obtuvo con un elevado rendimiento; aunque no se observó inducción asimétrica (entradas 18 y 19, Tabla 3).

Con el sustrato (*E*)-4-(4-fluorofenil)but-3-en-2-ona (**252**) se obtuvieron rendimientos de moderados a excelentes de los productos de adición (entradas 20-27, Tabla 3). Con el fosfonito **L1** y el fosfonato **L2** se obtuvo el producto de adición con 48-50% ee a tiempos de reacción cortos (entradas 20-22, Tabla 3), mientras que con el ligando **L3** se requirieron tiempos de reacción prolongados obteniéndose el producto con un bajo rendimiento (10-30%, 10-26% ee, entradas 23 y 24, Tabla 3). En contraste con los fosfitos **L4** y **L5** se obtuvo el producto con excelentes rendimientos, aunque no se observó enantioinducción (entradas 25 y 26, Tabla 3). Con el fosfito **L6** se obtuvo el producto con rendimiento moderado (entrada 27, Tabla 3).



Los sustratos (*E*)-4-(4-toluilfenil)but-3-en-2-ona (**253**) y (*E*)-4-(4-clorofenil)but-3-en-2-ona (**254**), fueron evaluados pero los productos de adición obtenidos no pudieron ser separados y analizados con las columnas existentes en el laboratorio.

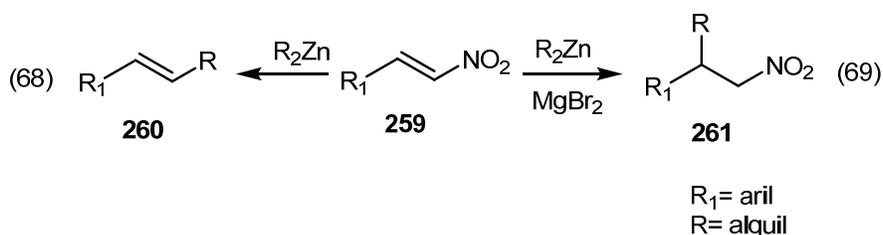
En general, se puede concluir que los resultados más prometedores se obtuvieron con los ligandos **L1** y **L2**. El ligando **L4** cataliza rápidamente las reacciones

y se observa hay una baja enantioselección, probablemente debido a que cuanto más rápida es una reacción está es menos selectiva.

Para algunas cetonas acíclicas los ligandos **L1-6** probaron ser mas reactivos que el ligando **258** reportado por Luo (31-69% de rendimiento; Luo y col., 2005).

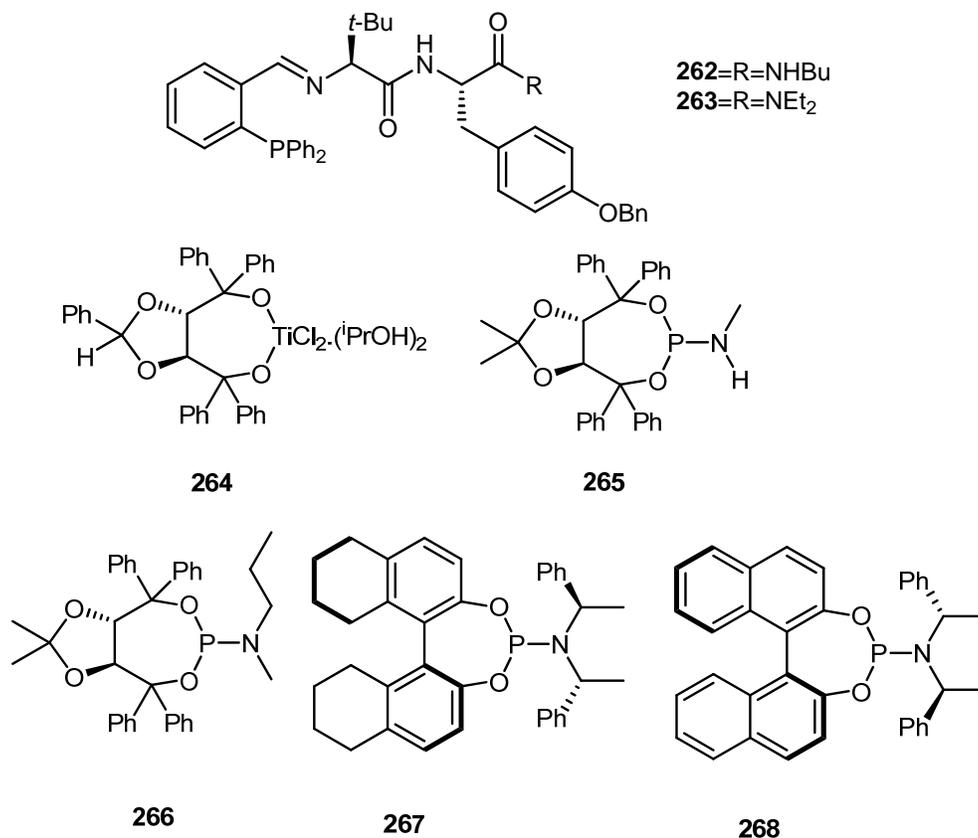
IV.4.4 Evaluación de los ligandos L1-6 en la reacción de AC enantioselectiva catalizada por Cu de Et₂Zn a nitroalquenos.

La adición de Michael es una herramienta importante para la síntesis de moléculas complejas. Entre los aceptores que se pueden utilizar, se encuentran los nitroalquenos los cuales son muy atractivos. La presencia del grupo nitro puede ser transformado en una gran variedad de grupos funcionales, como por ejemplo grupo amino, oxido de nitrilo, grupo ácido, o sufrir desplazamiento nucleófilo, etc. (Berner y col., 2002). La AC más estudiada de nitroalquenos es la adición de Et₂Zn. Sin embargo, la bibliografía disponible demuestra que estos sustratos no han sido tan estudiados como las enonas insaturadas. Los nitroalquenos se caracterizan por ser los mejores aceptores de Michael, y por lo tanto se decidió evaluar los ligandos **L1-6** con estos sustratos prometedores.



La primera reacción fue realizada por Seebach y Schafer donde utilizaron Et₂Zn. Observaron que cuando no se utiliza un ácido de Lewis como MgBr₂, se producía el reemplazo del grupo nitro (**260**, EC. 68; Schafer y Seebach, 1995). Esto es sorprendente si se considera que los nitroalquenos son los aceptores de Michael mas fuertes. Por otro lado, cuando se utiliza MgBr₂ se obtiene el producto de adición correspondiente (**261**, ec. 69).

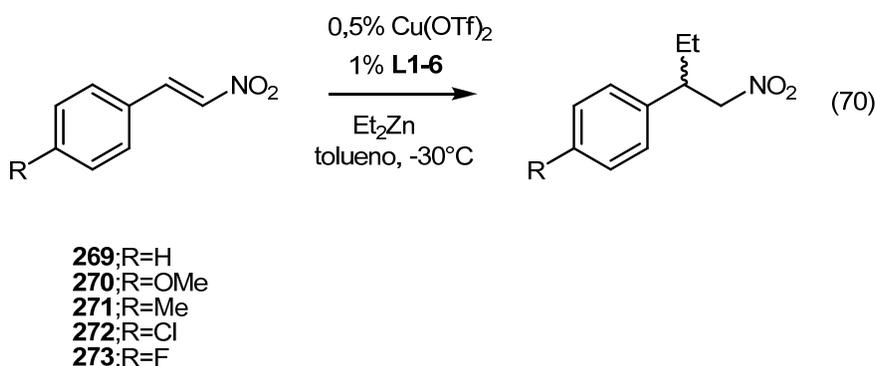
Un caso de interés es aquel donde se utilizó el ligando **262** en la AC de Et_2Zn a nitroolefinas cíclicas, obteniéndose mayormente el producto *cis* con altas enantioselectividades (93-95% ee; Luchaco-Cullis y Hoveyda, 2002).



Análogos de este ligando, como el ligando **263**, son muy efectivos con nitroestireno, (*E*)-1-metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno y (*E*)-1-metil-4-(2-nitrovinil)benceno, catalizado por Cu (93-95% ee; Mampreian y Hoveyda, 2004). Otro trabajo muestra la AC de ácidos de organoboranos a nitroalquenos cíclicos utilizando el ligando BINAP, catalizada por Rh. También en este caso se obtienen mayoritariamente los productos *cis* con excelentes resultados (60-99% ee; Hayashi y col., 2000). El grupo de Seebach mostró que la adición 1,4 de Et_2Zn a arilnitroalquenos, puede ser catalizada por TADDOLato de Ti **264**, con altos rendimientos y enantioselectividades (74-90% ee; Schafer y Seebach, 1995). Otros ligandos derivados de TADDOL **265** y **104** fueron evaluados con nitroestireno y (*E*)-1-metil-4-(2-nitrovinil)benceno, obteniéndose resultados variables (28-86% ee; Alexakis y Benhaim, 2000).

Otros ligandos derivados de BINOL, bifenol y TADDOL como **108**, **109**, **110**, **125**, **129**, **266-268** dan resultados de bajos a moderados (1-70% ee; Duursma y col., 2002). Por ejemplo, es sorprendente como el ligando MonoPhos **108** que es un excelente ligando en otras reacciones, da un pobre desempeño con estos sustratos (13-34% ee). El ligando **109**, además fue utilizado en la AC de Et₂Zn a nitroacetatos insaturados (2-25% ee; Versleijen y col., 1999) y nitroalquenos acíclicos (96% ee; Duursma y col., 2003). Derivados sustituidos del ligando **125**, dan resultados variables (0-94%ee) en la AC a nitroestireno (Choi y col., 2004).

Los ligandos **L1-6** fueron evaluados en la AC catalizada por Cu de Et₂Zn a nitroalquenos sustituidos con anillos aromáticos (ec. 70, Tabla 4). Las reacciones se llevaron a cabo en las condiciones optimizadas informadas en la literatura (tolueno, -30°C, Cu(OTf)₂; Valleix y col., 2005; Berner y col., 2002; Alexakis y Benhaim, 2000).



Utilizando el ligando **L1** el Et₂Zn reacciona con nitroestireno **269** a -30°C, dando el producto de adición con un 100% de rendimiento y con 10% de ee (entrada 1, Tabla 4). A pesar de que la reacción es completa en 3 h a -30°C no se observa la formación del producto de adición cuando se disminuye la temperatura a -70°C, obteniéndose solo sustrato sin reaccionar (entrada 2, Tabla 4). Cuando la reacción se realiza inicialmente a -70°C y posteriormente a -30°C se obtiene el producto de adición con un 15% de rendimiento de forma racémica (entrada 3, Tabla 4). Esto es sorprendente ya que como se indicó, se necesitaban sólo 3 h para que la reacción fuese completa, y al dejar reaccionar 46 h, la misma no se completó. Esto podría sugerir que a -70°C el catalizador se inactiva o bien se degrada el ligando, por lo cual una vez que se sube la temperatura a -30°C el mismo no es efectivo para catalizar la reacción.

Tabla 4: Evaluación de los ligandos L1-6 en reacciones de AC enantioselectivas catalizadas por Cu de Et₂Zn con nitroalquenos.

Entrada	Sustrato	Ligando	Rendimiento(%)	ee%	Entrada	Sustrato	Ligando	Rendimiento(%)	ee%
1	269	1 ^a	100	10	20	271	2 ^c	100	<2
2	269	1 ^{a,f}	0	<2	21	271	3 ^a	70	<2
3	269	1 ^{b,f}	15	<2	22	271	3 ^e	100	<2
4	269	2 ^a	100	<2	23	271	4 ^c	100	<2
5	269	2 ^{a,g}	100	<2	24	271	5 ^c	100	<2
6	269	3 ^a	100	<2	25	271	6 ^c	0	<2
7	269	4 ^a	100	<2	26	272	1 ^a	100	5
8	269	5 ^a	100	<2	27	272	2 ^a	100	<2
9	269	6 ^c	100	4	28	272	3 ^a	100	<2
10	270	1 ^a	80	<2	29	272	4 ^a	100	<2
11	270	2 ^d	100	20	30	272	5 ^a	100	<2
12	270	2 ^{a,g}	100	18	31	272	6 ^a	87	5
13	270	3 ^a	70	<2	32	273	1 ^a	100	<2
14	270	4 ^a	75	<2	33	273	2 ^a	70	<2
15	270	5 ^e	100	<2	34	273	3 ^a	100	<2
16	270	6 ^c	100	34	35	273	4 ^a	100	<2
17	271	1 ^a	62	<2	36	273	5 ^a	85	<2
18	271	1 ^e	100	<2	37	273	6 ^a	100	24
19	271	2 ^a	40	<2					

^a 3h. ^b 8h, luego 46 h TA. ^c 120 h. ^d 1,5 h. ^e 74 h. ^f Reacción a -70°C. ^g Se utilizó Et₂O.

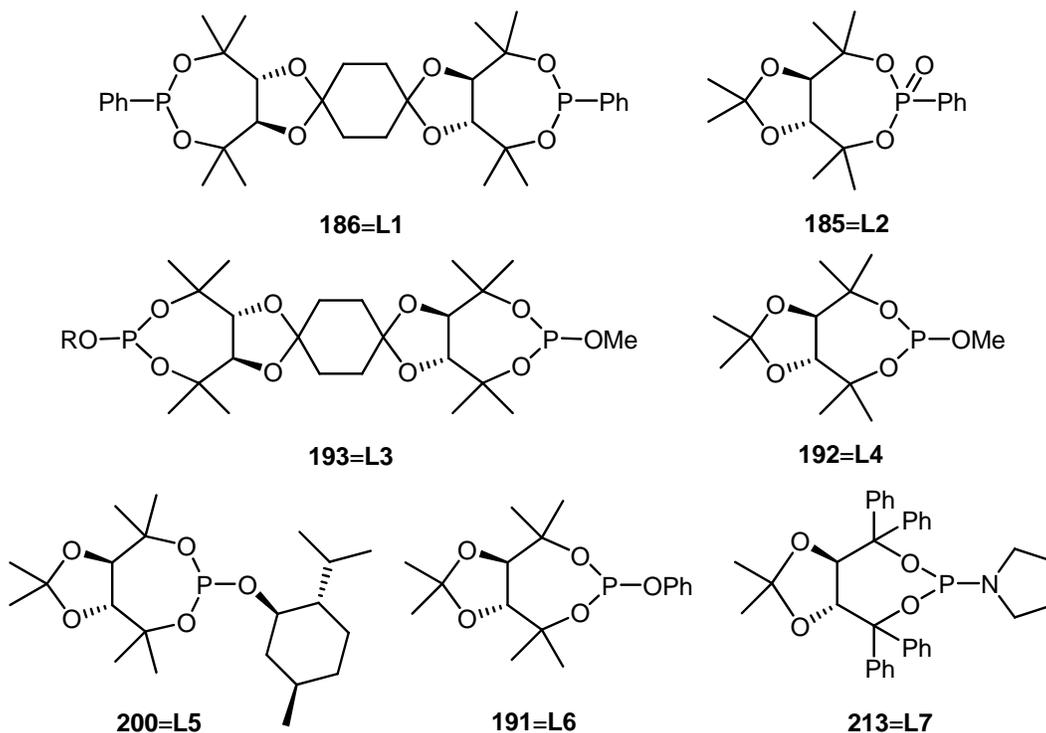
A -30° los ligandos **L2-5** tienen un desempeño similar a **L1** en la reacción de AC a **269**, y en todos los casos se obtiene el producto de adición con excelentes rendimientos aunque no se observa enantioinducción (entradas 4-8, Tabla 4) aun utilizando Et_2O como solvente (entrada 5, Tabla 4). En este caso el ligando derivado del fenol **L6** da un ee del 4% a tiempos de reacción más prolongados (120 h, entrada 9, Tabla 4). De acuerdo a lo esperado, con el fosfonito **L1** y utilizando un sustrato que posee un grupo donador de electrones OMe, como (*E*)-1-metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno (**270**), se obtuvo el producto de adición con un menor rendimiento en idénticas condiciones experimentales (80% rendimiento, 0% ee, entrada 10, Tabla 4). En las mismas condiciones con el fosfonato **L2** se obtuvo el producto de adición con 20% ee (100% de rendimiento, entrada 11, Tabla 4). Se observó una leve disminución en el ee% cuando se utilizó Et_2O con el ligando **L2** (entrada 12, Tabla 4). Los fosfitos **L3-5** tuvieron mal desempeño en la reacción obteniéndose los productos de adición con buen rendimiento pero sin observar enantioinducción (entradas 13-15, Tabla 4). Sorprendentemente, a tiempos de reacción prolongados con el fosfito derivado de fenol se obtuvo un ee del 38% y un excelente rendimiento (entrada 16). Independientemente de las condiciones de reacción y del ligando empleado, con los sustratos **271-273** se obtuvieron en todos los casos rendimientos de moderados a excelentes de los productos de adición (40-100% rendimiento) aunque no se observó enantioinducción (entradas 17-25; 27-30 y 32-36, Tabla 4). Con el sustrato **272**, los ligandos **L1** y **L6** dieron un 5% ee a las 3 h de reacción con buenos rendimientos (entradas 26 y 31, Tabla 4). Para todos los sustratos los ligandos aceleraron la reacción dentro de las tres horas, excepto para (*E*)-1-metil-4-(2-nitrovinil)benceno **271**, donde las reacciones demoraron hasta 74 h para completarse (entradas 18-25, Tabla 4).

En conclusión a pesar de que los resultados obtenidos en la adición de Et_2Zn no fueron buenos, encontramos que los ligandos **L1-6** aceleran la adición del nucleófilo al aceptor aunque con baja o nula capacidad de enantioinducción. Notablemente el ligando **L6** que no tiene un buen desempeño en la adición de Et_2Zn a cetonas α,β -insaturadas, tiene un desempeño moderado con los nitroalquenos (entradas 9, 16, 31 y 37, Tabla 4).

CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Si bien se conocen una gran variedad de métodos experimentales para preparar fosfitos, fosfonitos y fosforamiditos derivados del fósforo, se deben encontrar las condiciones específicas para cada ligando en particular. Variando el orden de agregado de los reactivos, la temperatura, el solvente y las relaciones molares fue posible obtener los ligandos **L1-7**.



Debido a que sólo se conoce un caso donde se utilizaron ligandos de fósforo derivados de $\text{DIMPHT}(\text{OH})_2$ y a las propiedades distintivas de reacción de esta estructura, se prepararon fosfitos derivados de metanol (**L4**), mentol (**L5**) y fenol (**L6**). También se obtuvo un fosfonito que sufrió oxidación durante la purificación cromatográfica, obteniéndose el fosfonato correspondiente (**L2**).

Además, no se conocen ligandos derivados de la estructura rígida *bis*- $\text{DIMPHT}(\text{OH})_2$, por lo que se prepararon dos derivados de fósforo, un fosfito con metanol (**L3**) y un fosfonito con sustituyente fenilo (**L1**).

Se preparó la amina quiral derivada de TADDOL **203**, pero no pudo acoplarse ni a TADDOL ni a $\text{DIMPHT}(\text{OH})_2$ para obtener los fosforamiditos correspondientes. Se

pudo obtener el ligando **211** derivado de TADDOL y pirrolidina (**L7**), el cual ha sido previamente preparado por Yu y Rovis.

La reacción de adición conjugada asimétrica de Et_2Zn a sustratos α,β -insaturados fue utilizada para evaluar el desempeño en la enantioselectión y reactividad de los ligandos sintetizados **L1-6**. Inicialmente se optimizaron las condiciones experimentales para enonas α,β -insaturados cíclicas, determinando que las mismas eran tolueno y $\text{Cu}(\text{OTf})_2$. Posteriormente se determinó que para las enonas α,β -insaturadas acíclicas, se obtenían mejores resultados con Et_2O y $\text{Cu}(\text{OTf})_2$.

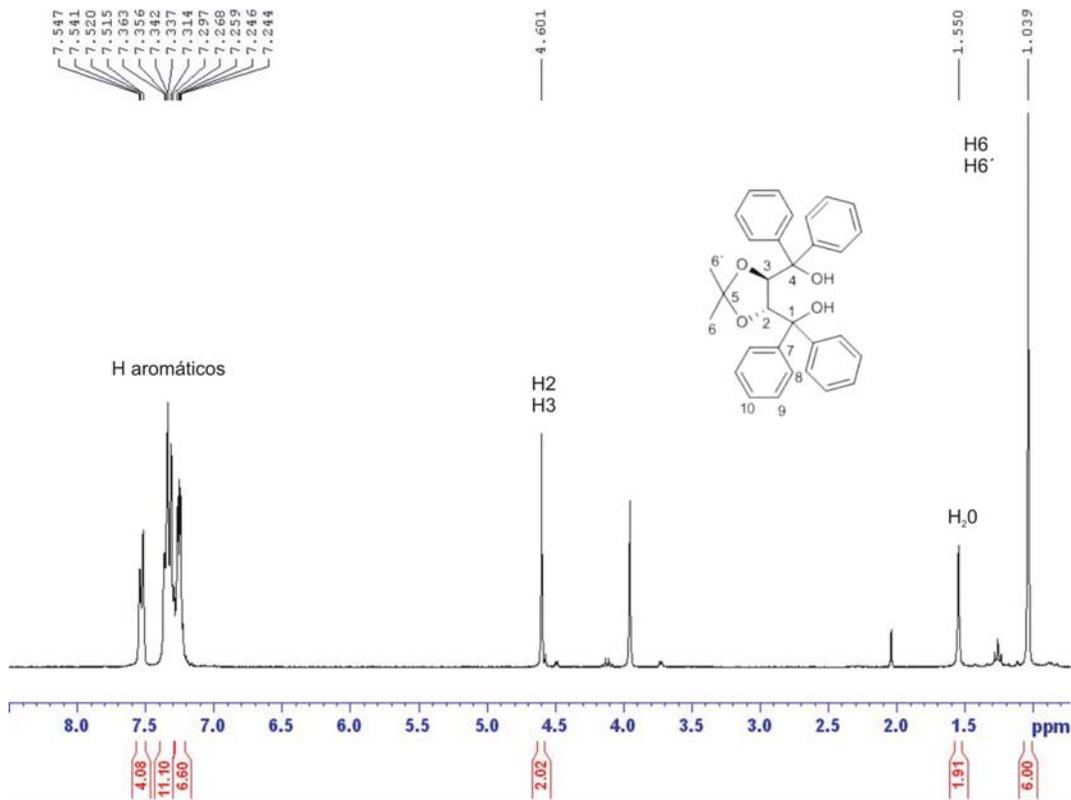
A grandes rasgos se puede concluir que los ligandos fueron muy reactivos pero poco selectivos (0-50% ee). En general los mejores ligandos fueron **L1-4**, para las cetonas α,β -insaturadas siendo los ligandos **L5** y **L6** los menos eficientes en reactividad y enantioselectión.

En el caso de los nitroalquenos, los resultados obtenidos no fueron satisfactorios. Sin embargo, se obtuvieron buenos resultados con el sustrato (*E*)-1-metoxi-4-(2-nitrovinil)benceno **269** (18-34% ee) y (*E*)-1-fluoro-4-(2-nitrovinil)benceno **273** (24% ee). La mayoría de los productos de adición a nitroalquenos fueron racémicos y se obtuvieron en tiempos cortos de reacción (~3 h). En este caso, el ligando derivado de fenol **L6** mostró un mayor desempeño en la enantioselectión.

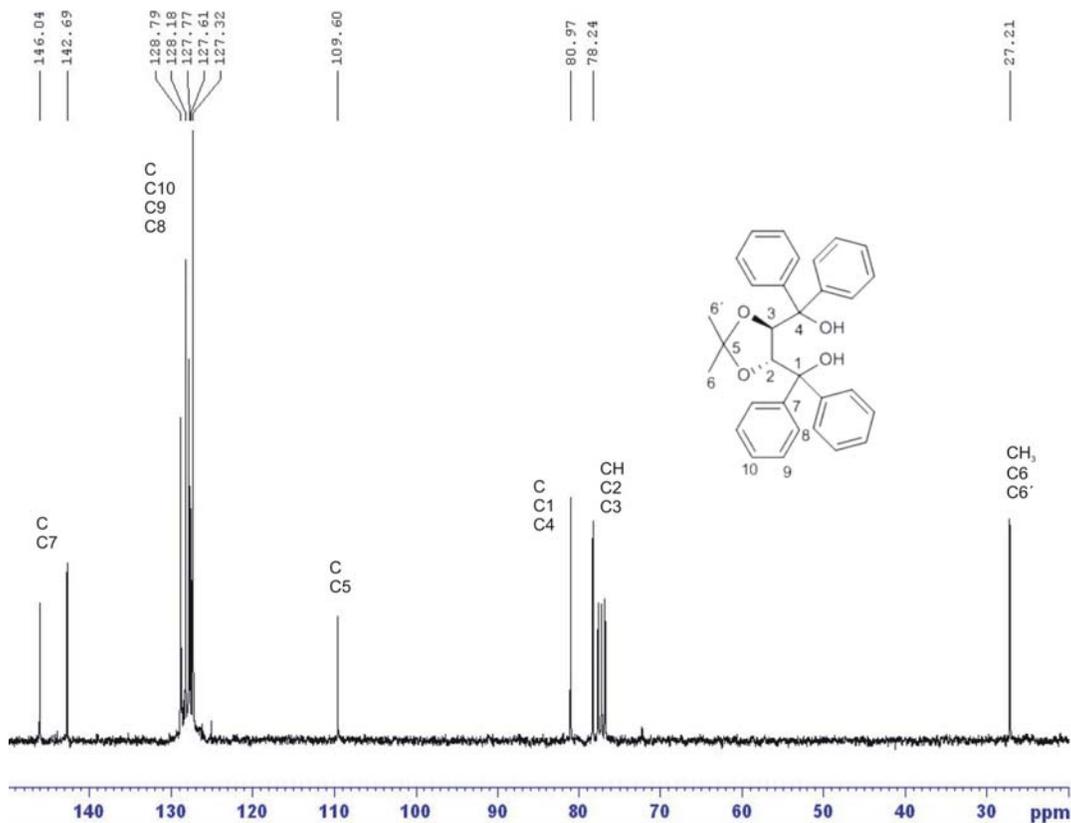
La actividad enantioselectiva de los ligandos bidentados no fue superior a los monodentados. Finalmente, los ligandos **L1-6** son más útiles para las enonas α,β -insaturadas, en especial para las acíclicas.

ANEXO

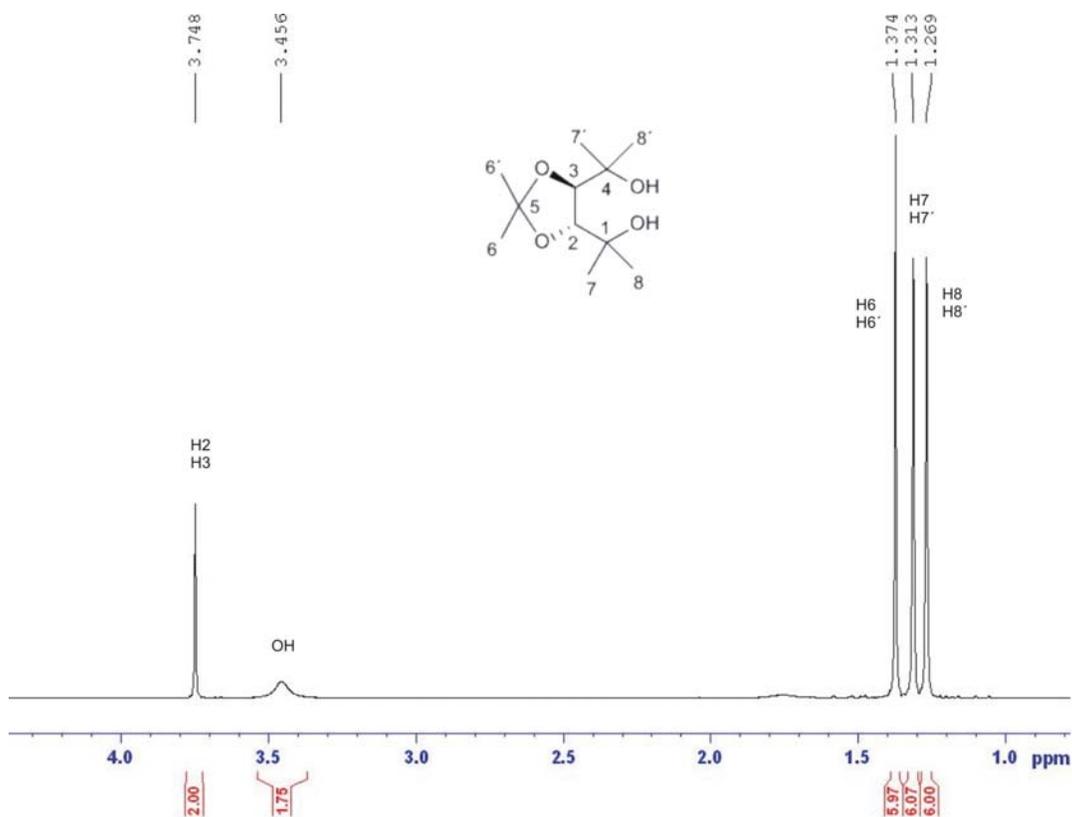
RMN-¹H de **133**



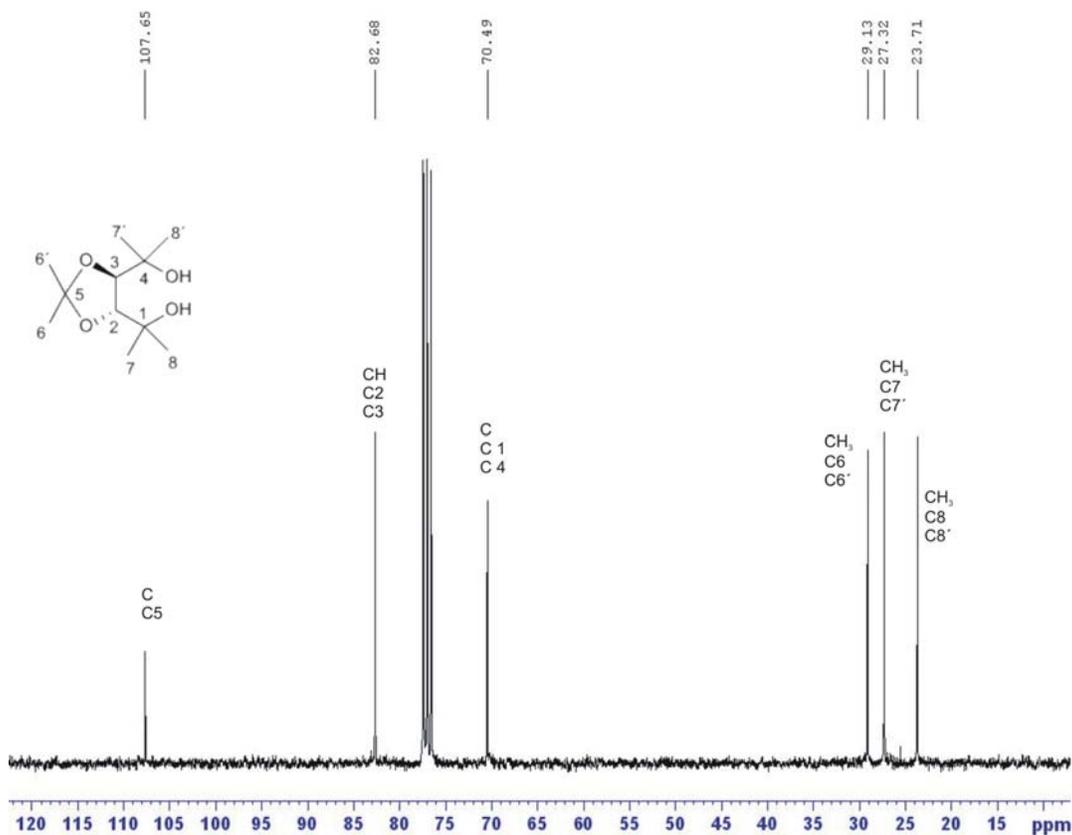
RMN-¹³C de **133**



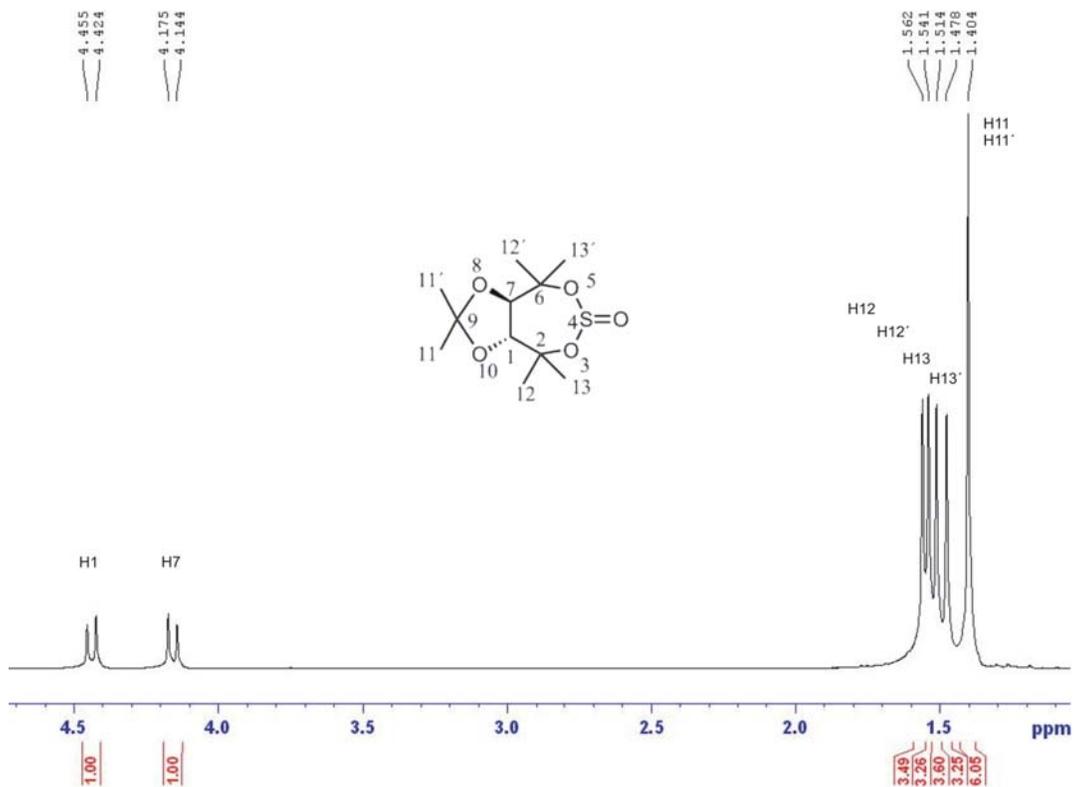
RMN-¹H de **165**



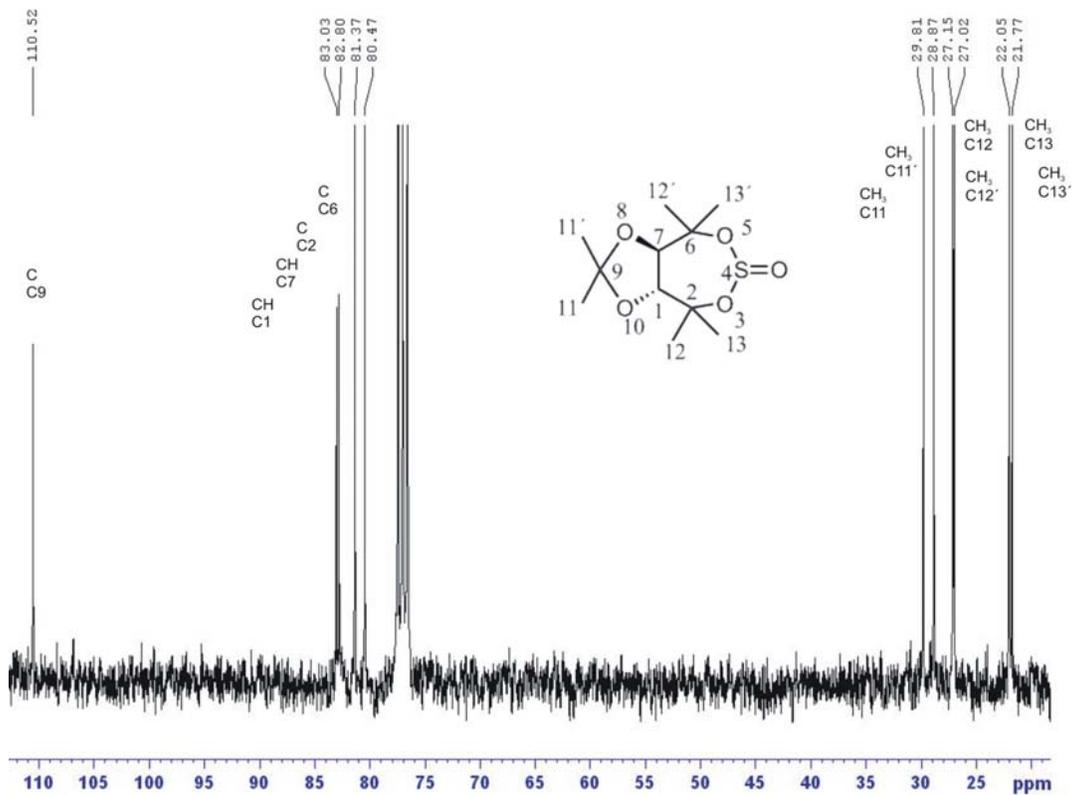
RMN-¹³C de **165**



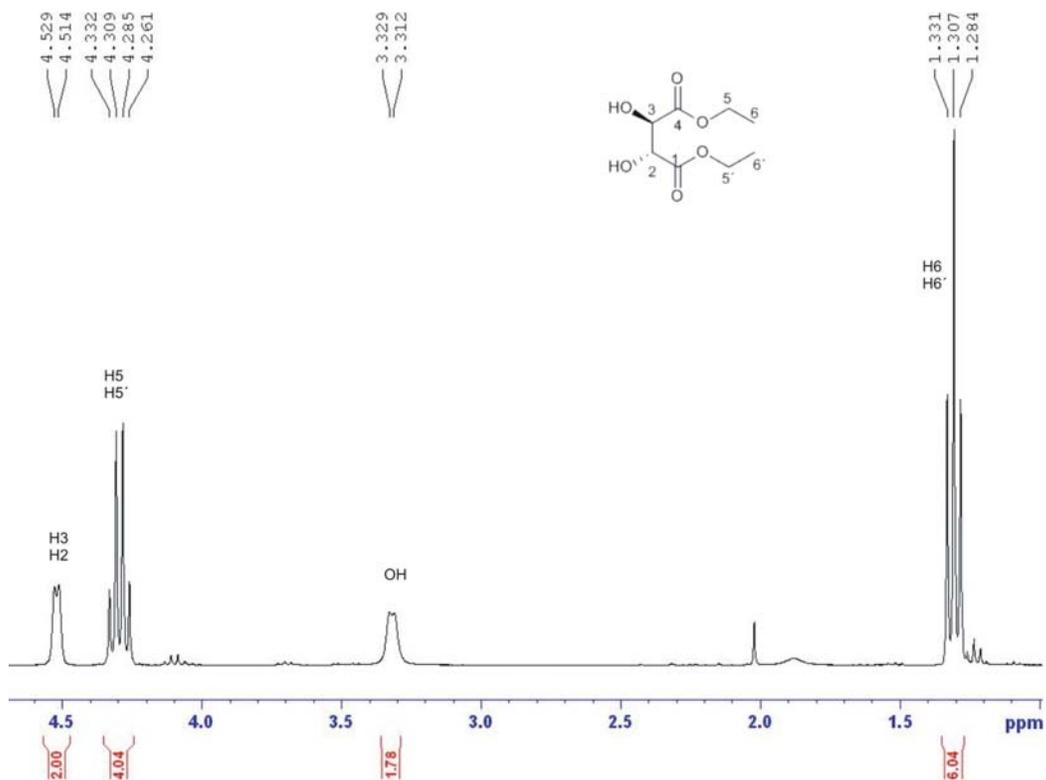
RMN-¹H de **167**



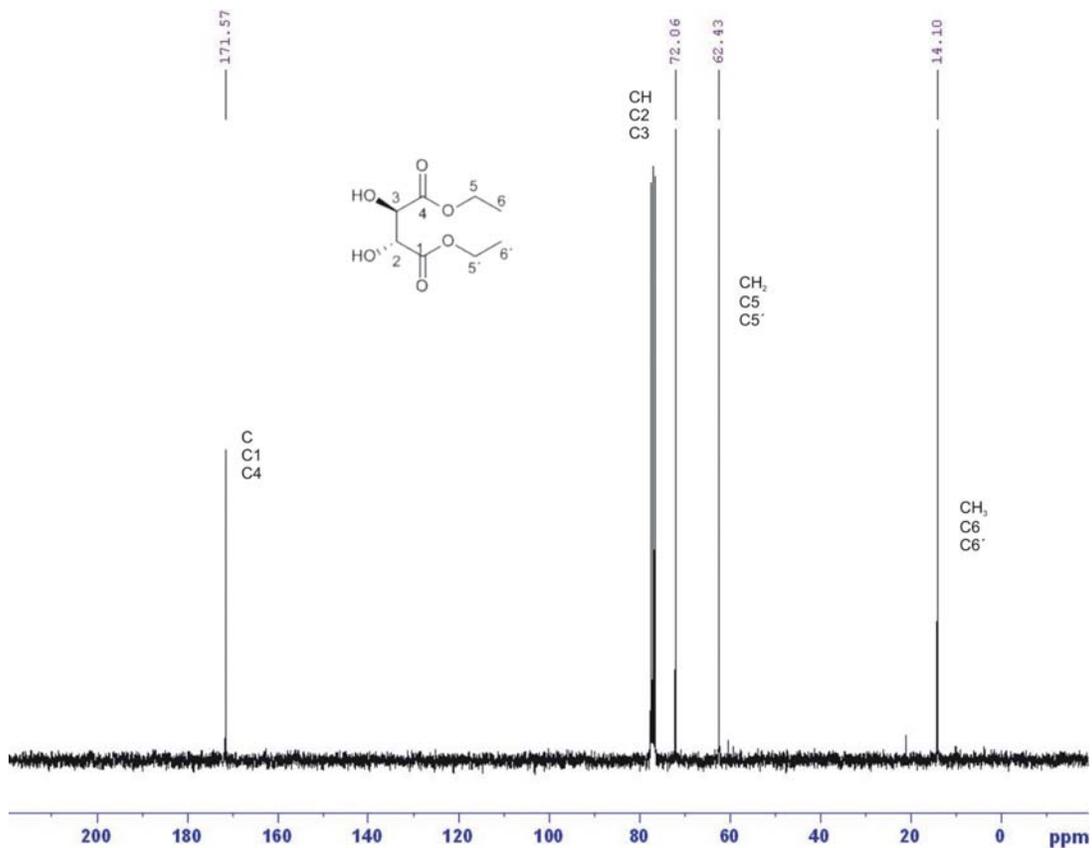
RMN-¹³C de **167**



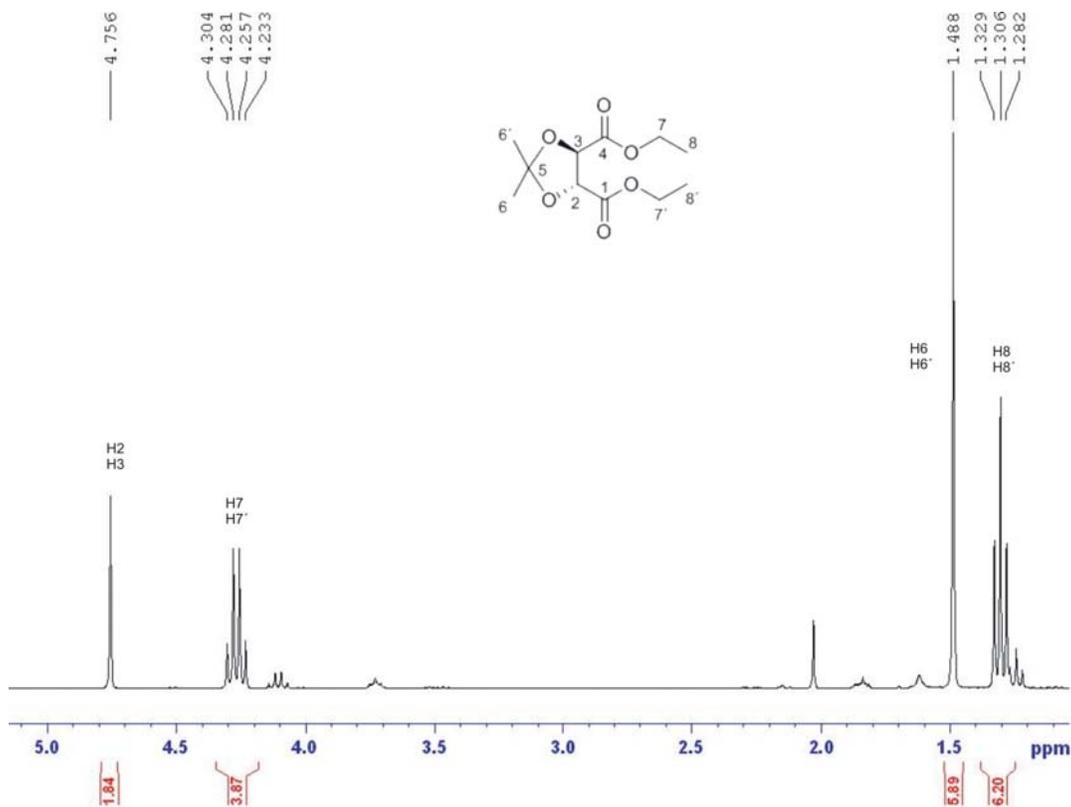
RMN-¹H de 175



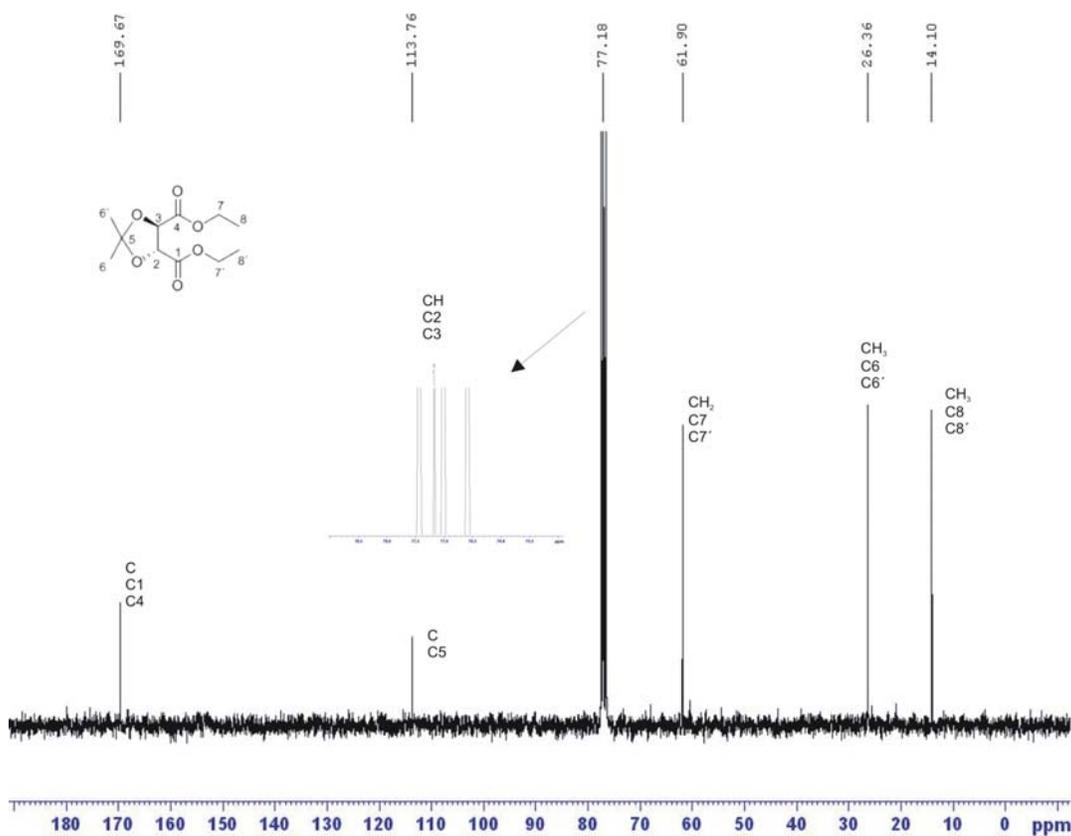
RMN-¹³C de 175



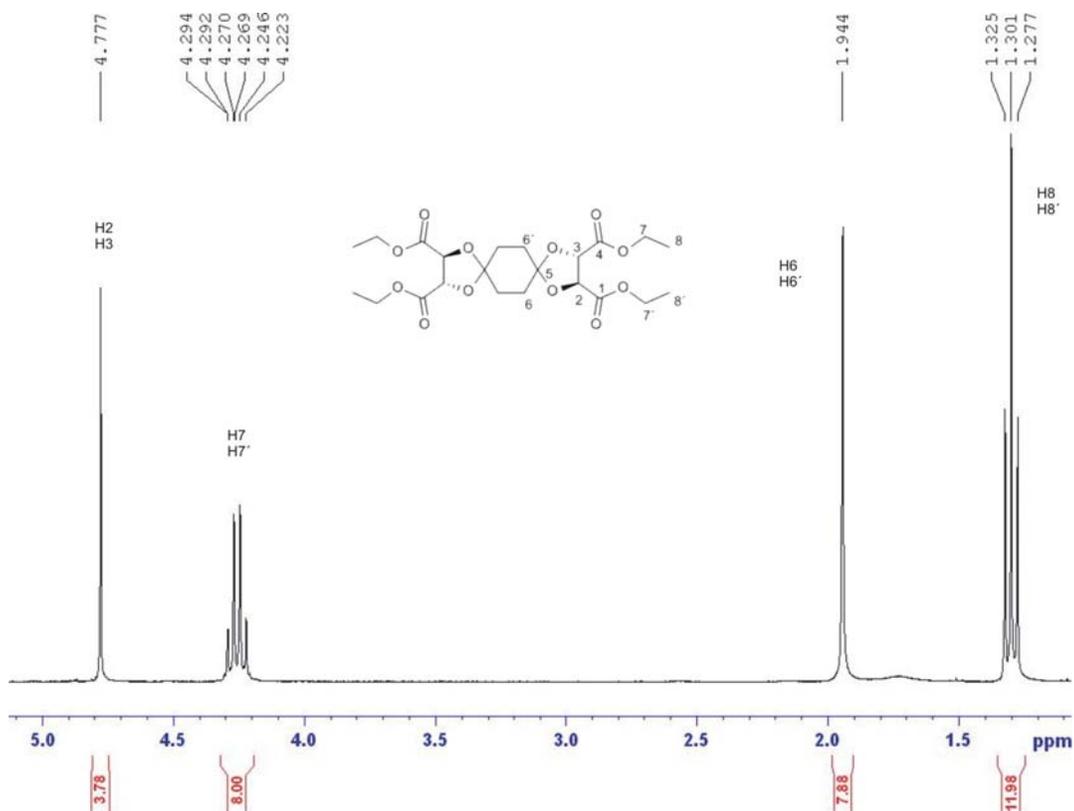
RMN-¹H de 176



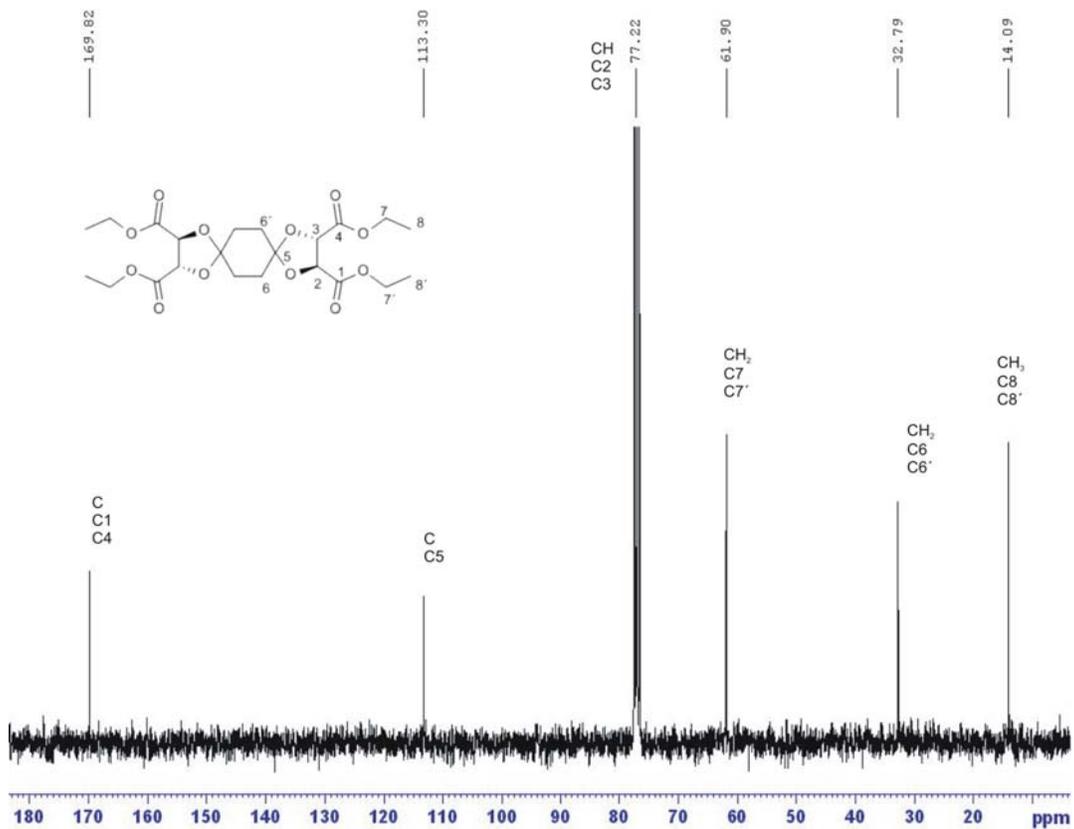
RMN-¹³C de 176



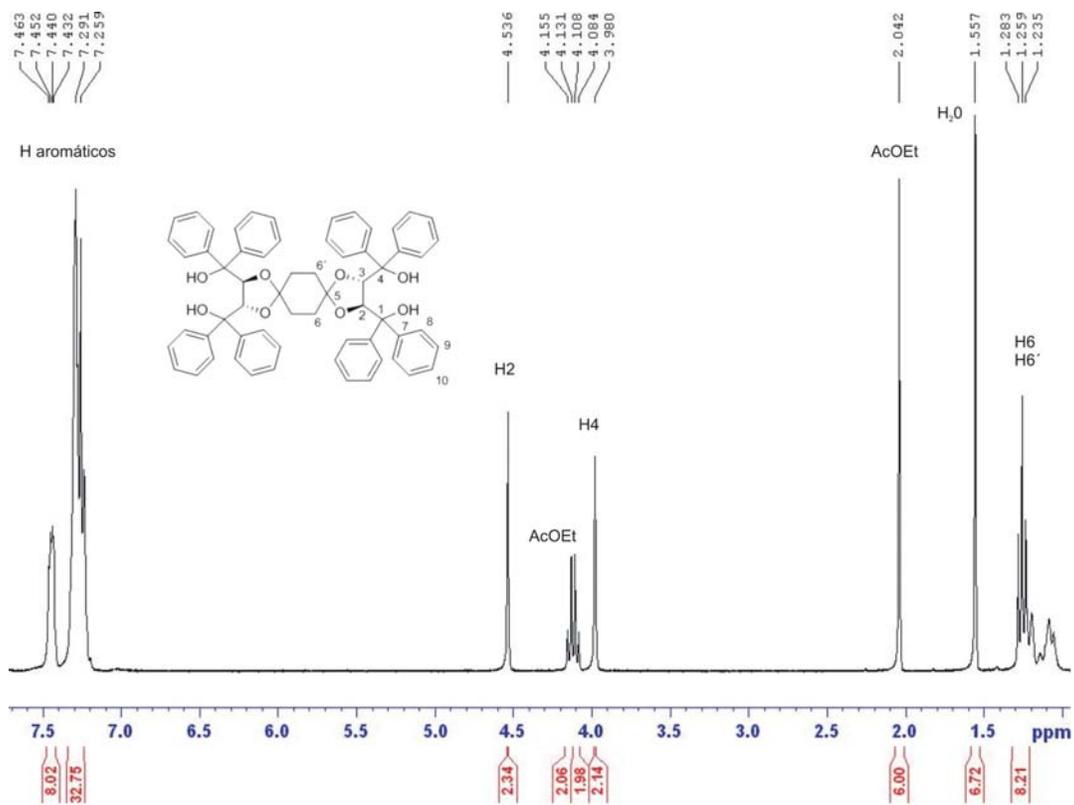
RMN-¹H de 178



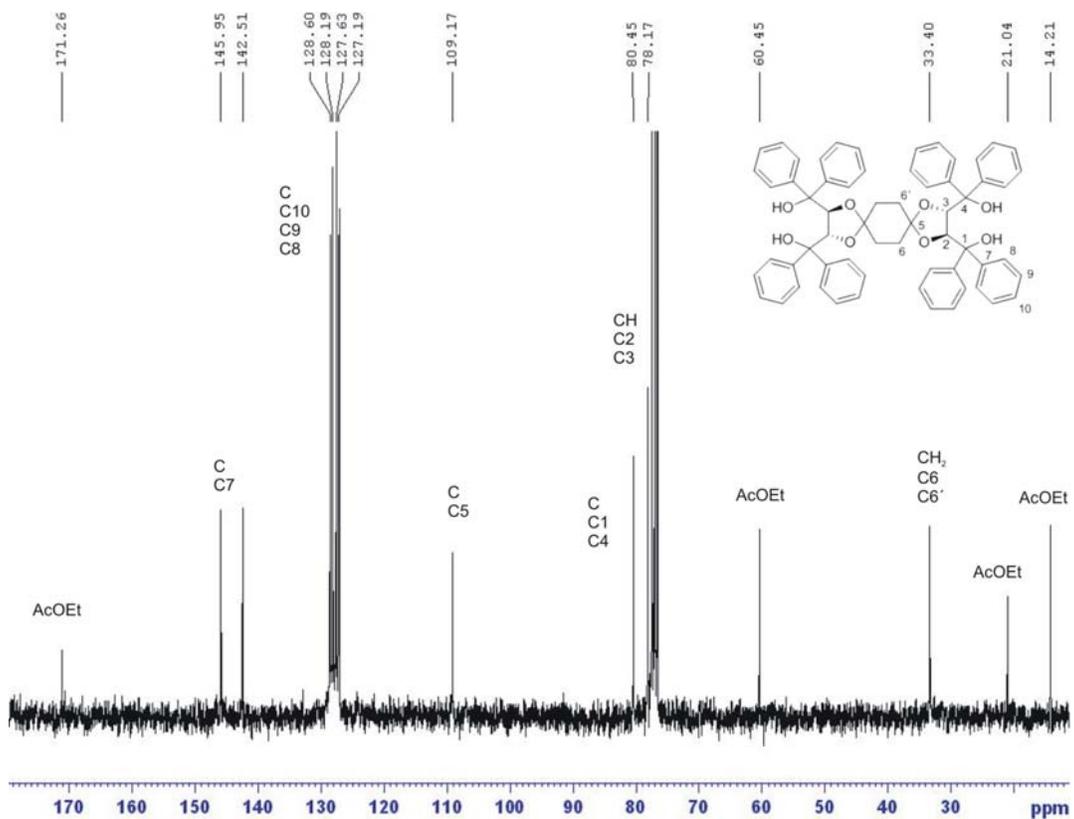
RMN-¹³C de 178



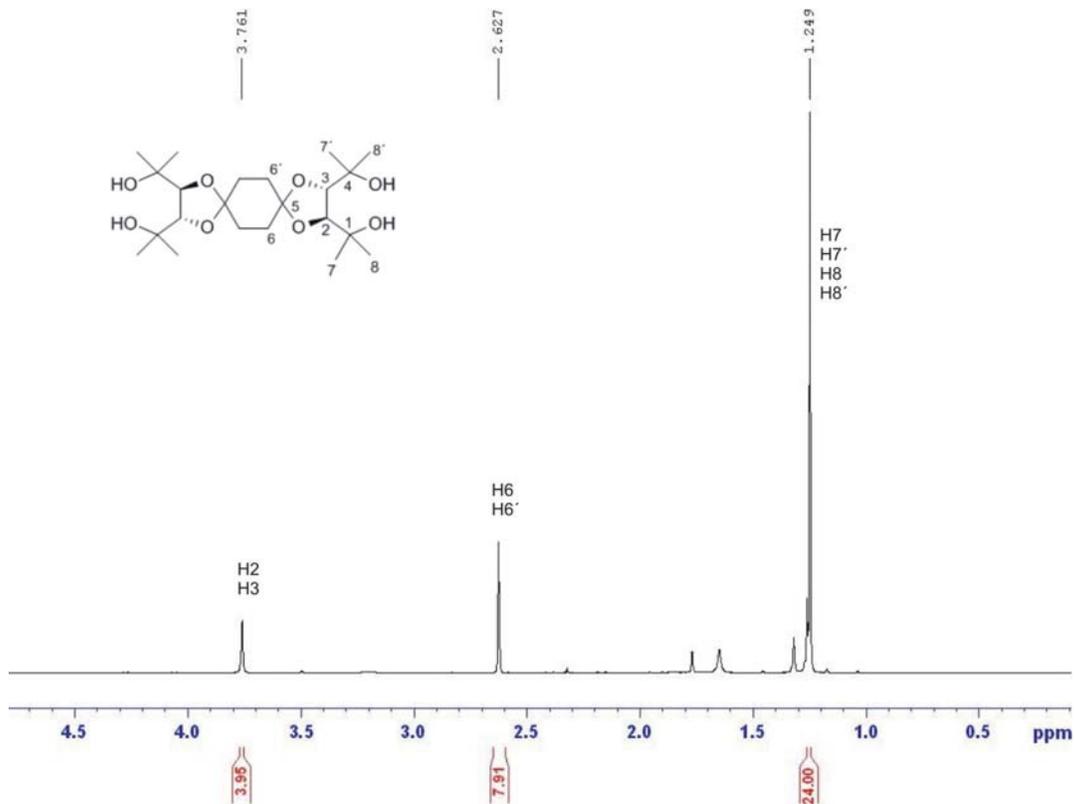
RMN-¹H de 179



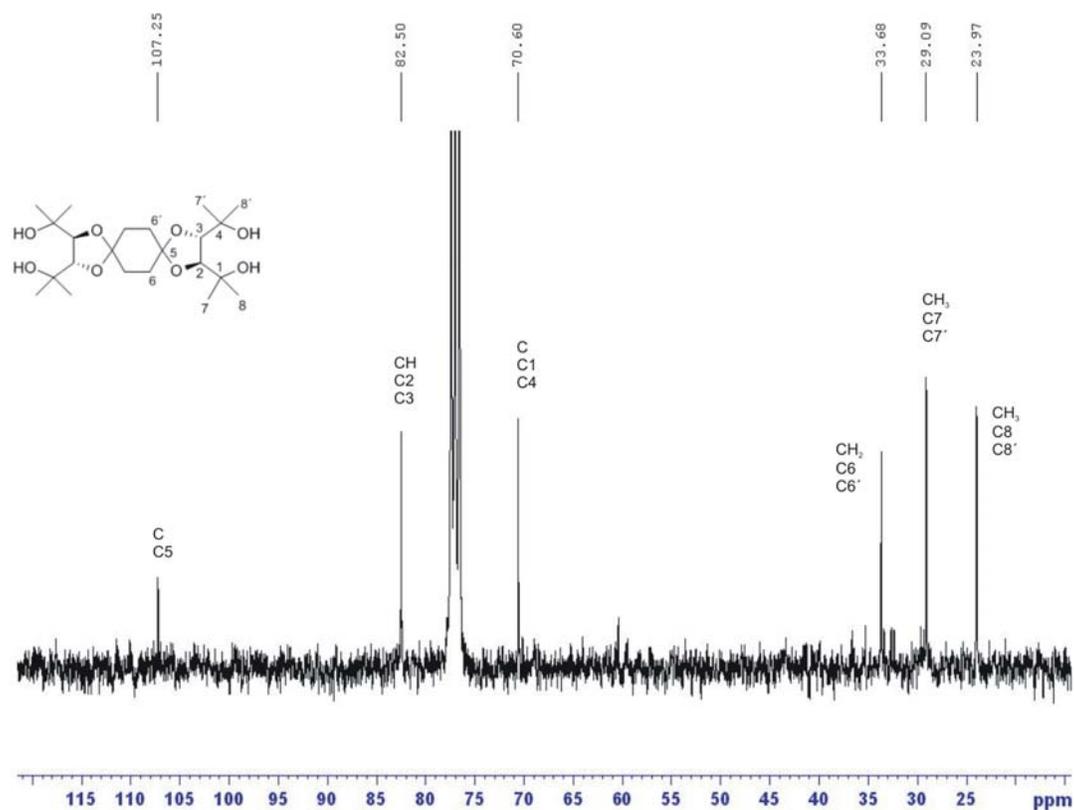
RMN-¹³C de 179



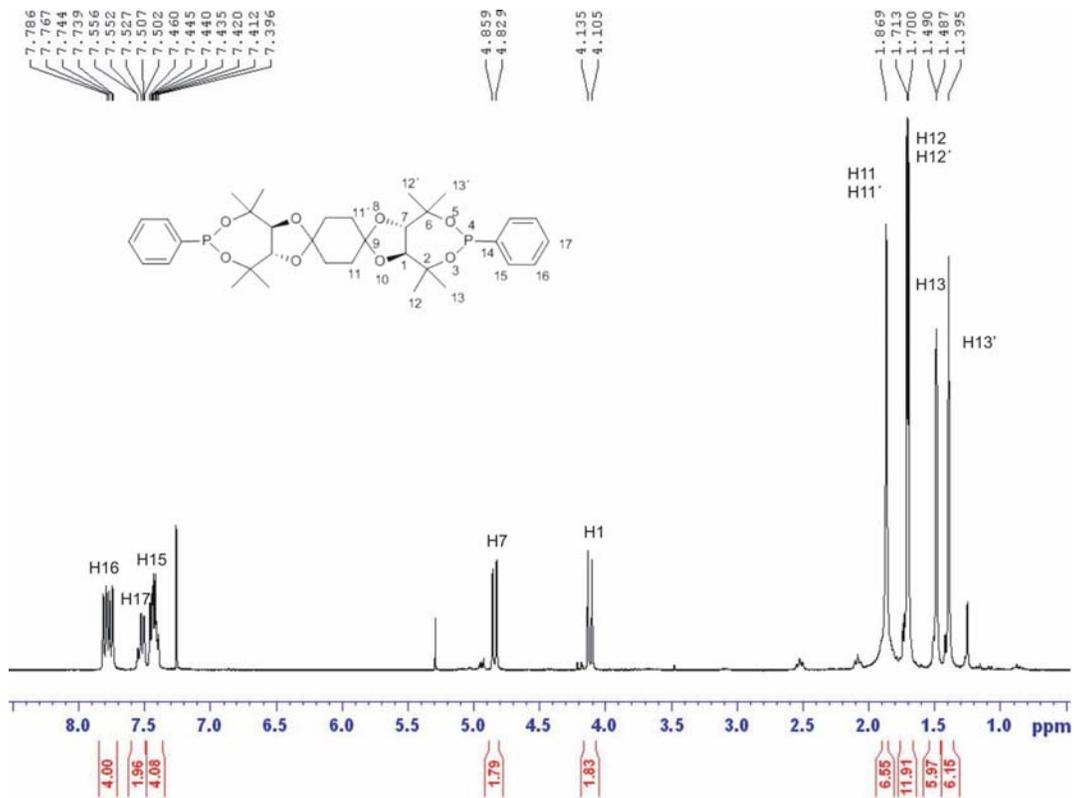
RMN-¹H de **180**



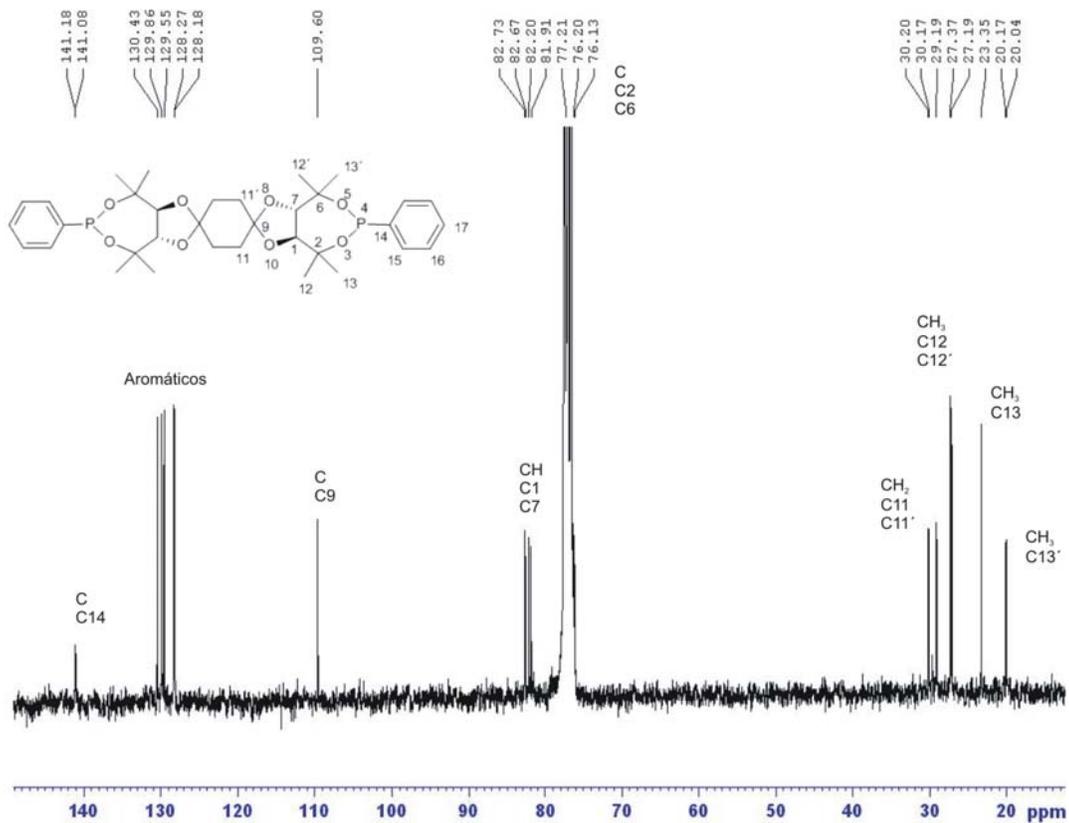
RMN-¹³C de **180**



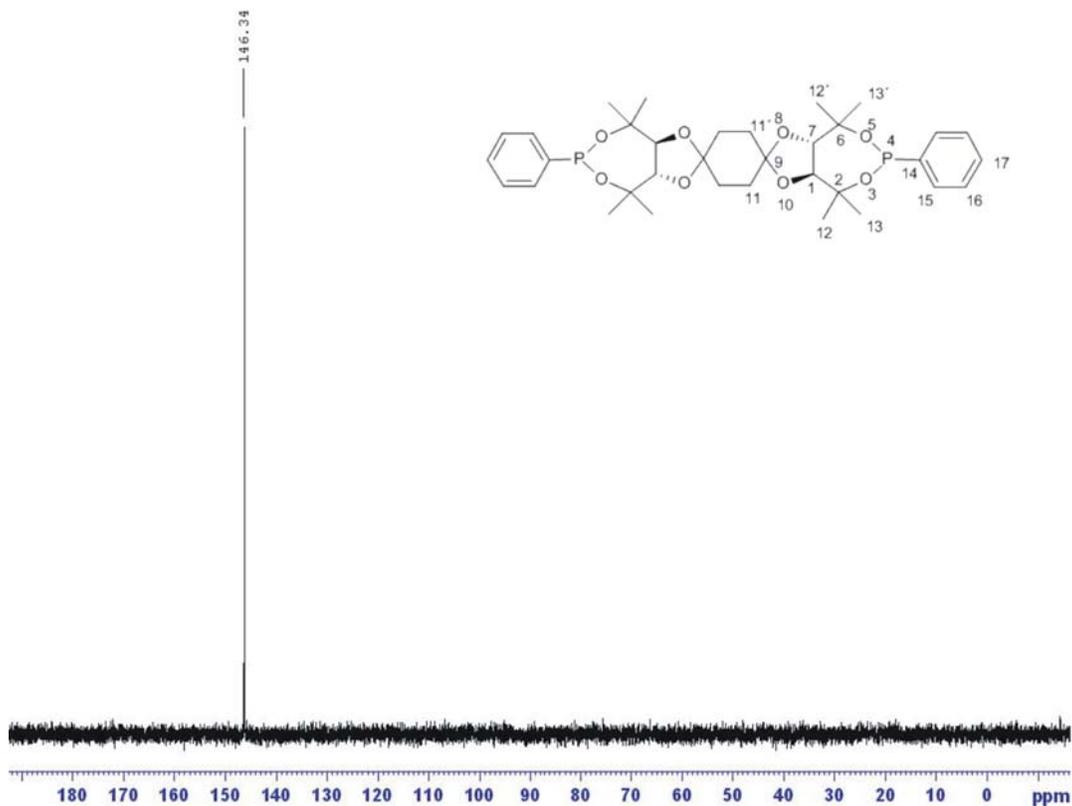
RMN-¹H de L1



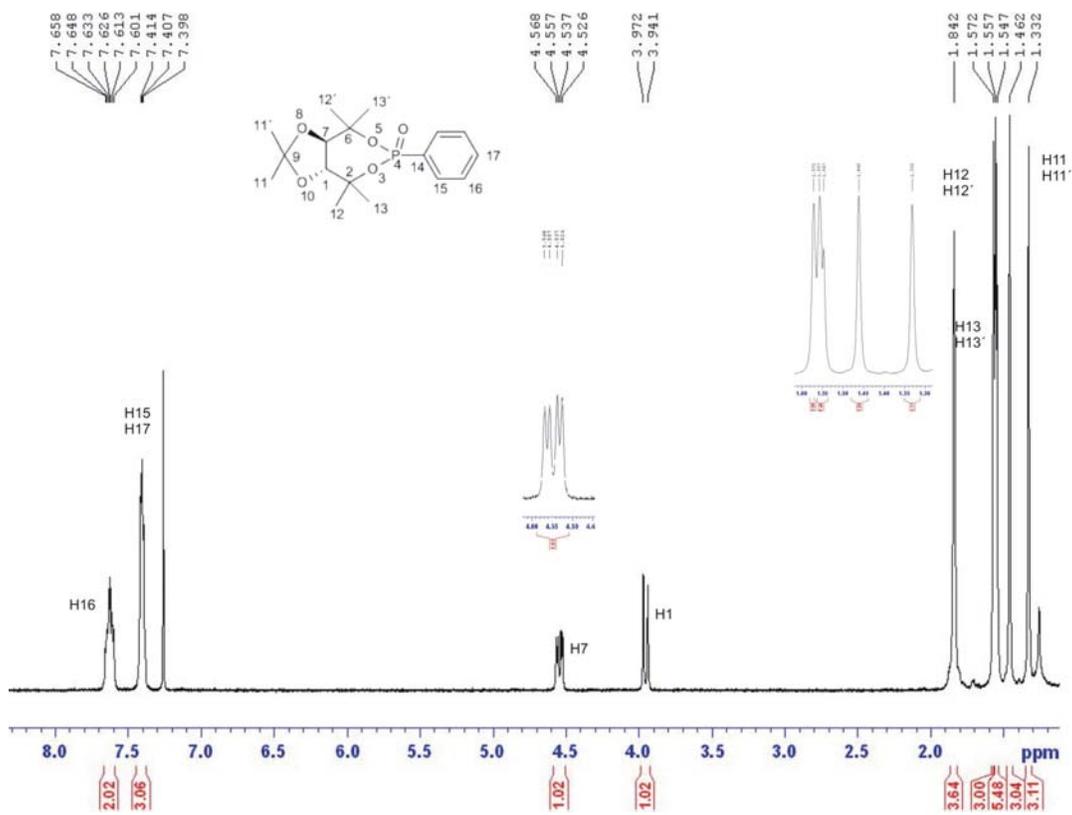
RMN-¹³C de L1



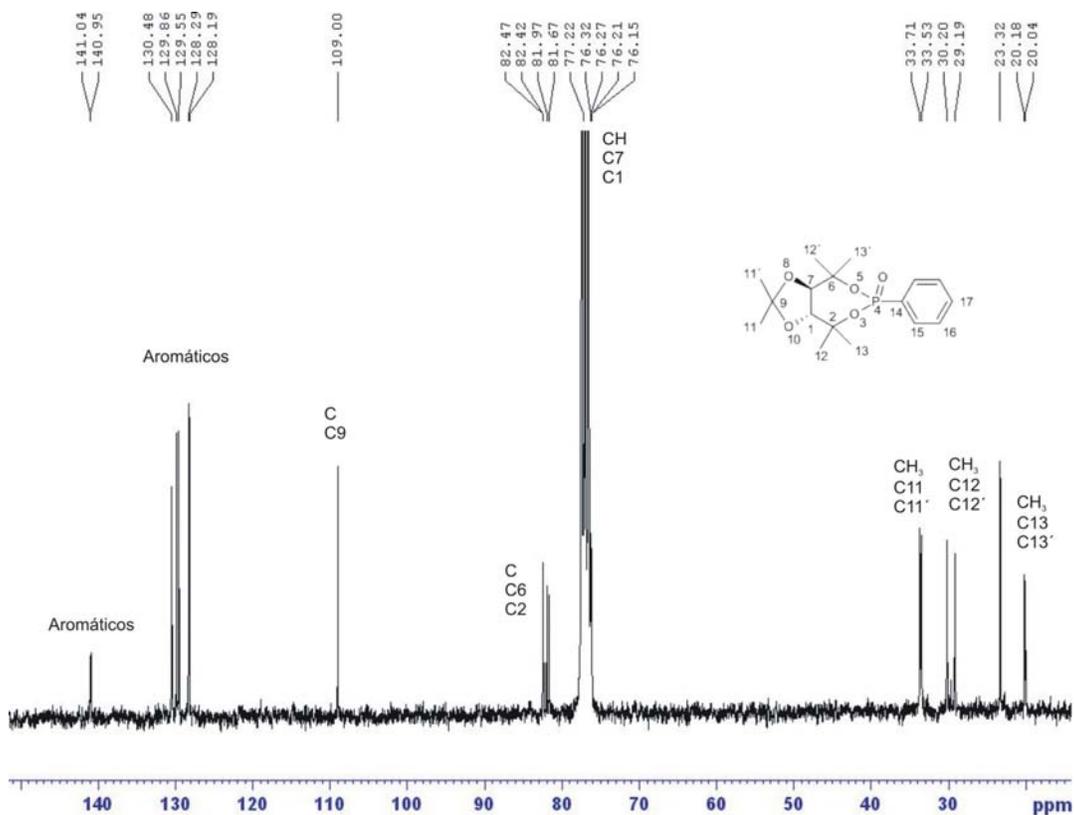
RMN-31P de L1



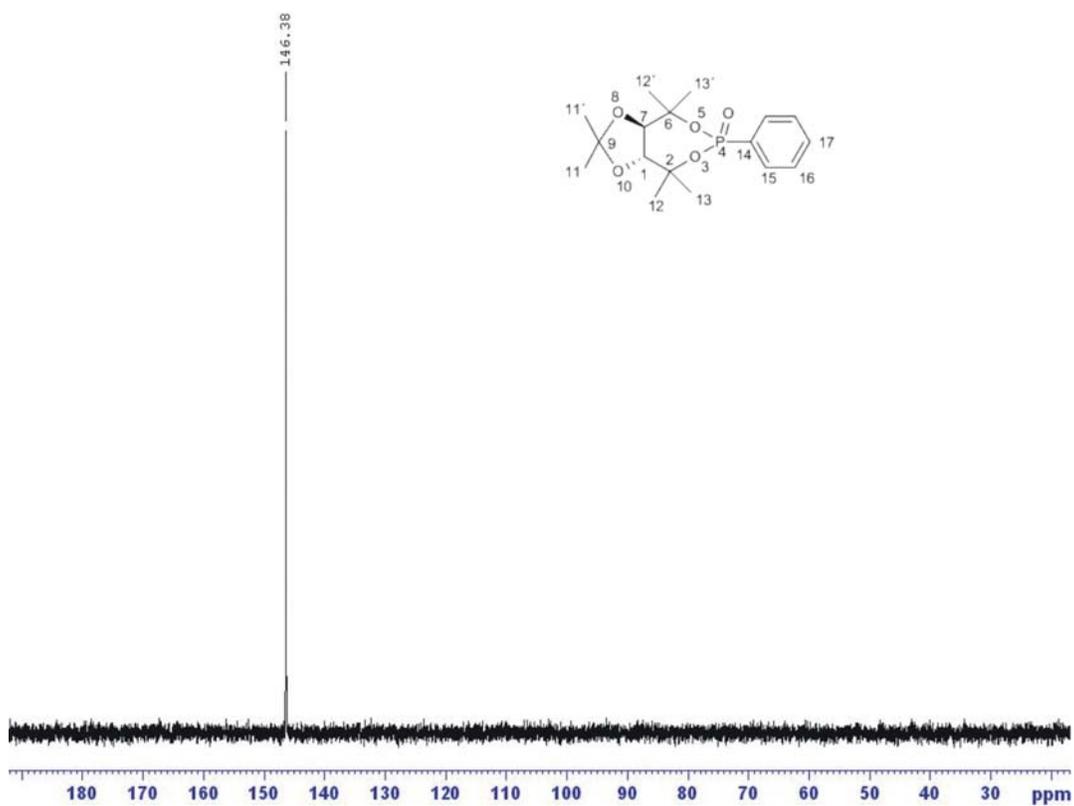
RMN-¹H de L2



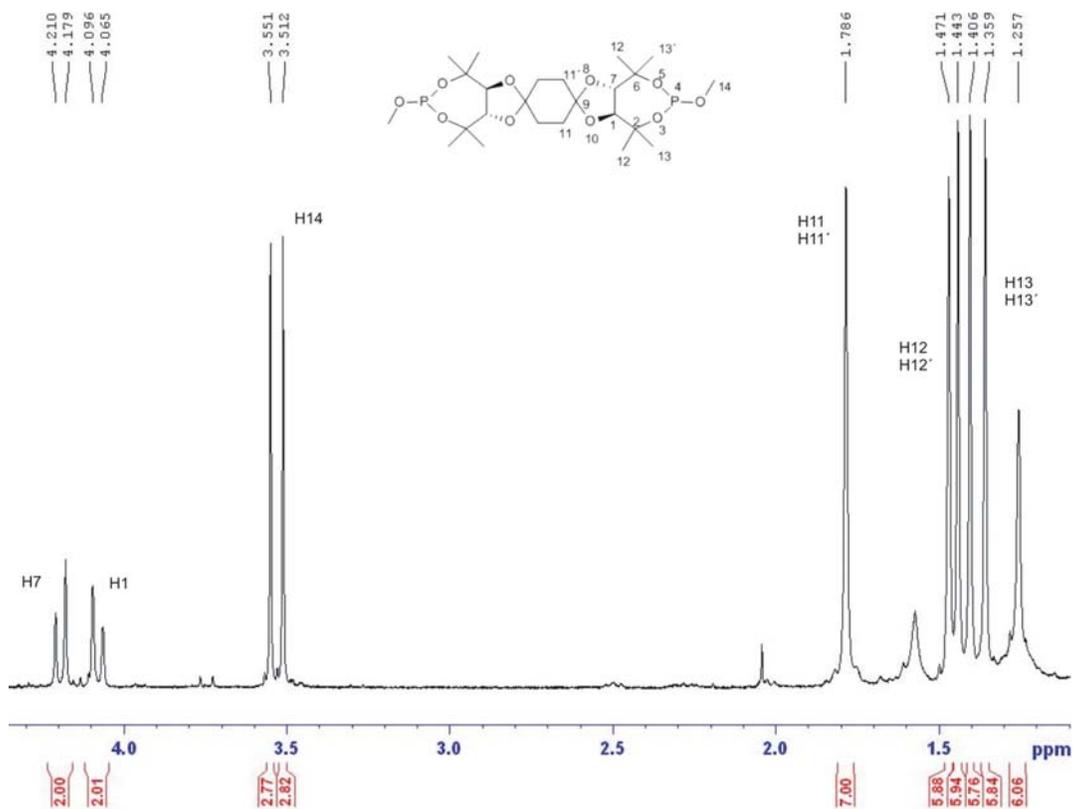
RMN-¹³C de L2



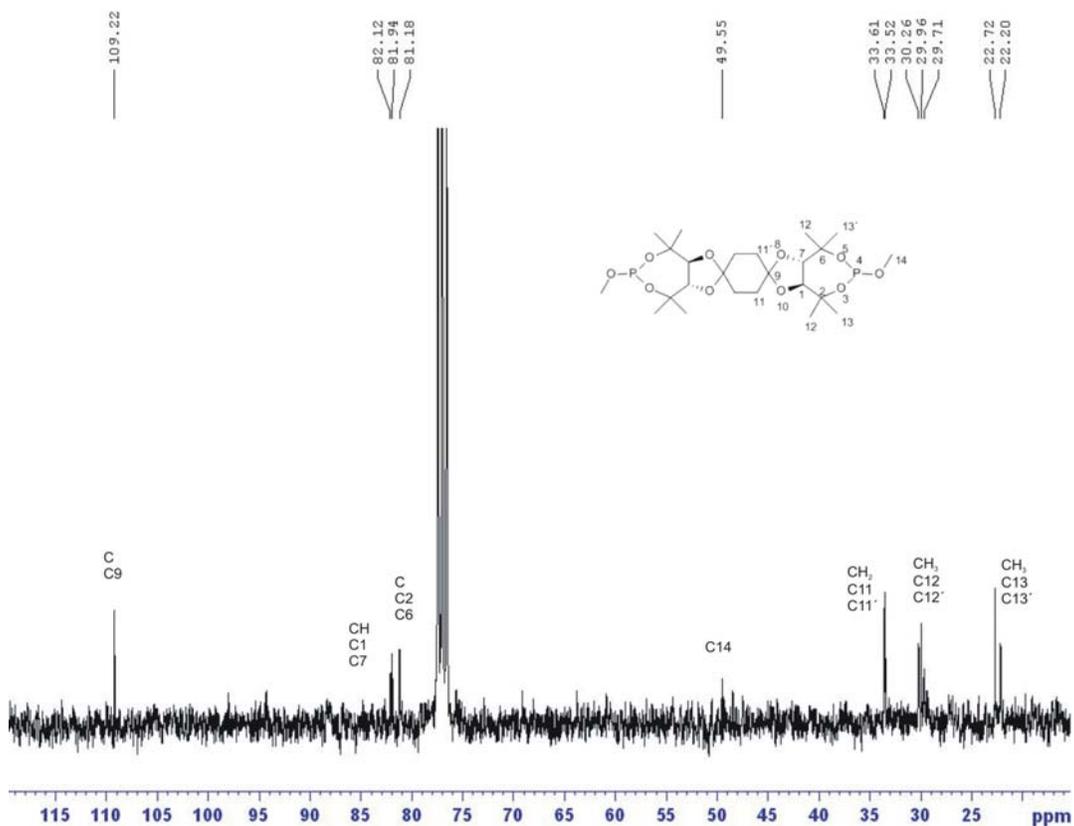
RMN-³¹P de L2



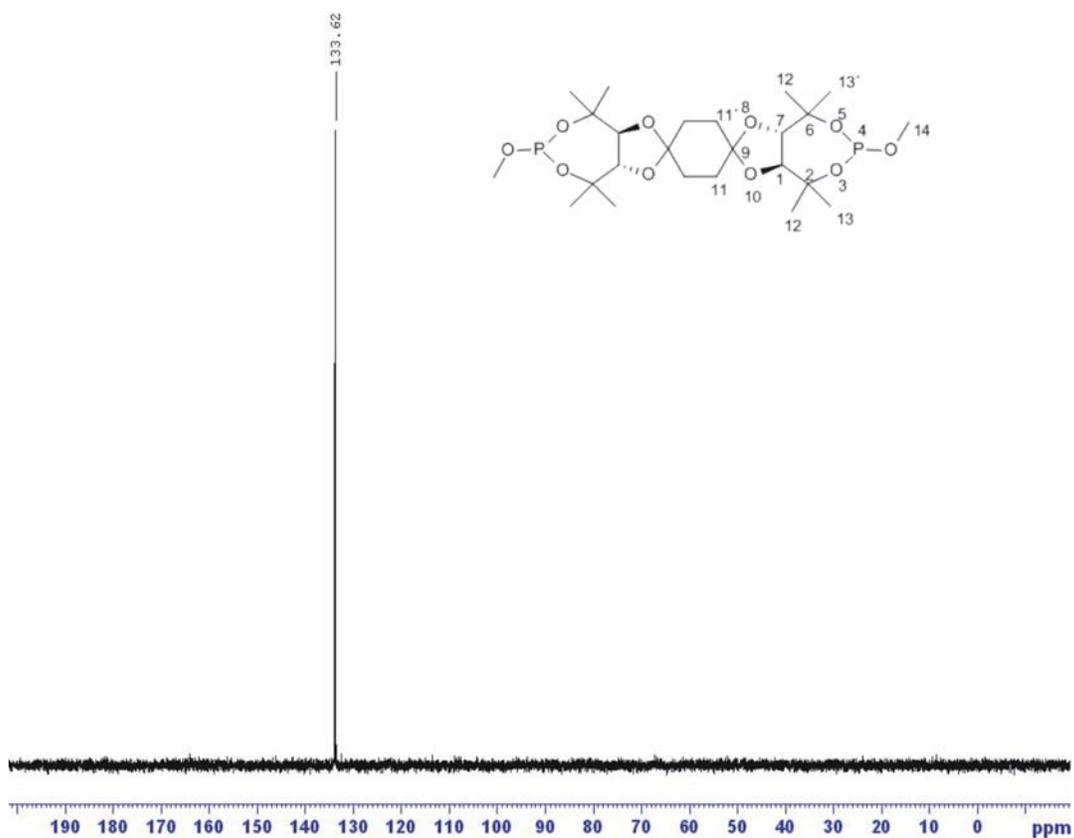
RMN-¹H de L3



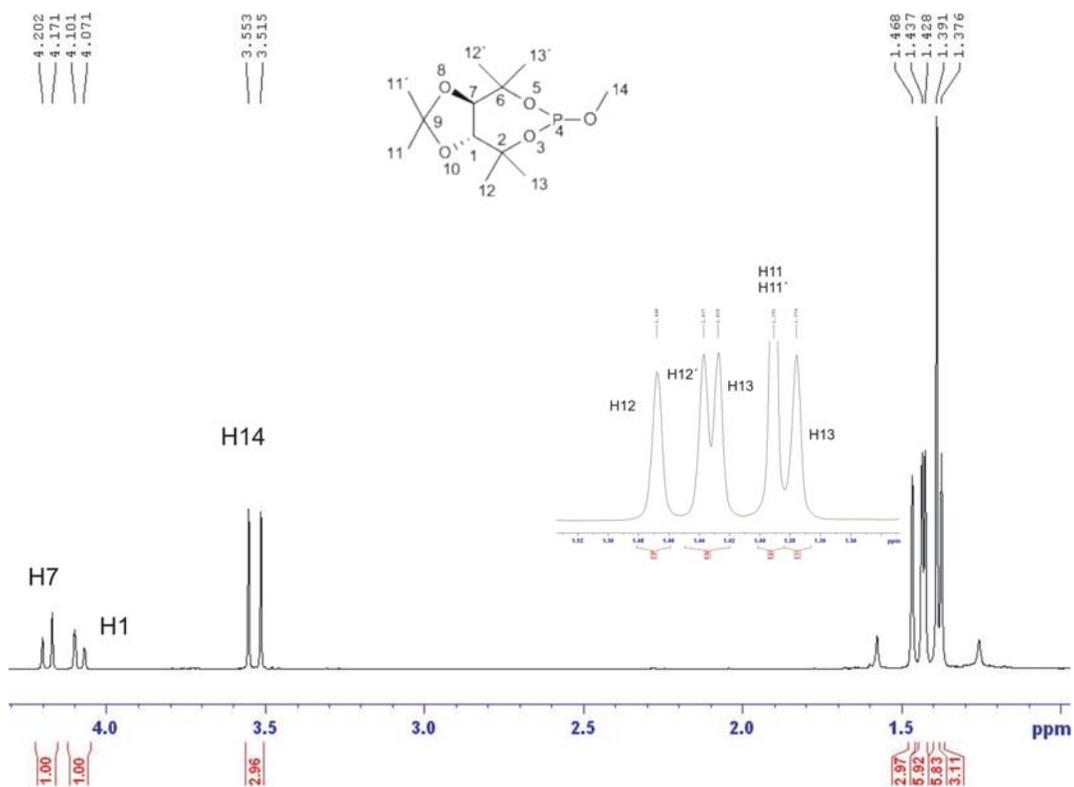
RMN-¹³C de L3



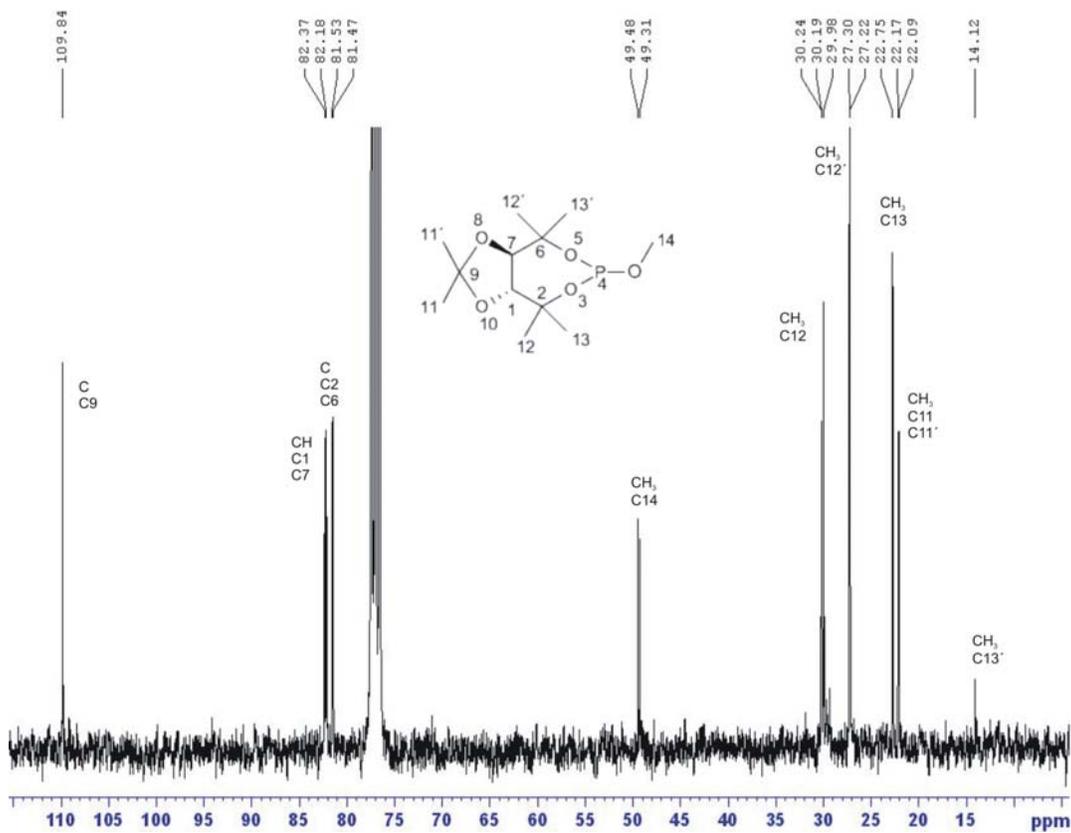
RMN-³¹P de L3



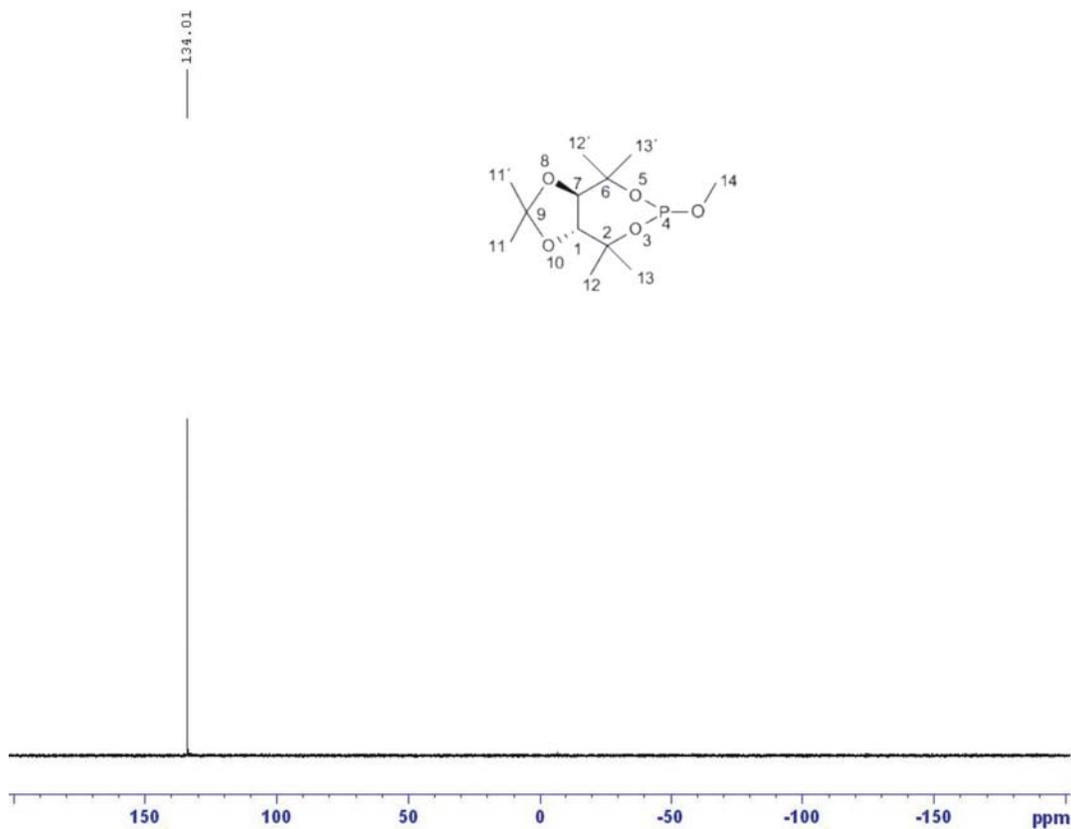
RMN-¹H de L4



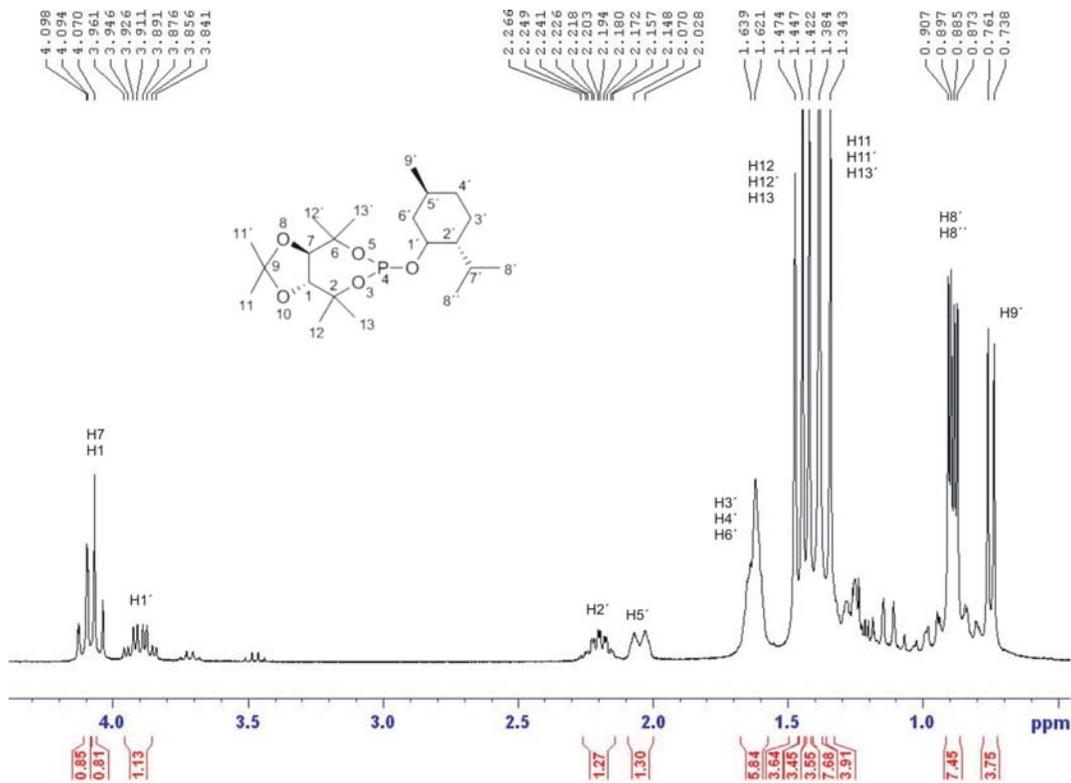
RMN-¹³C de L4



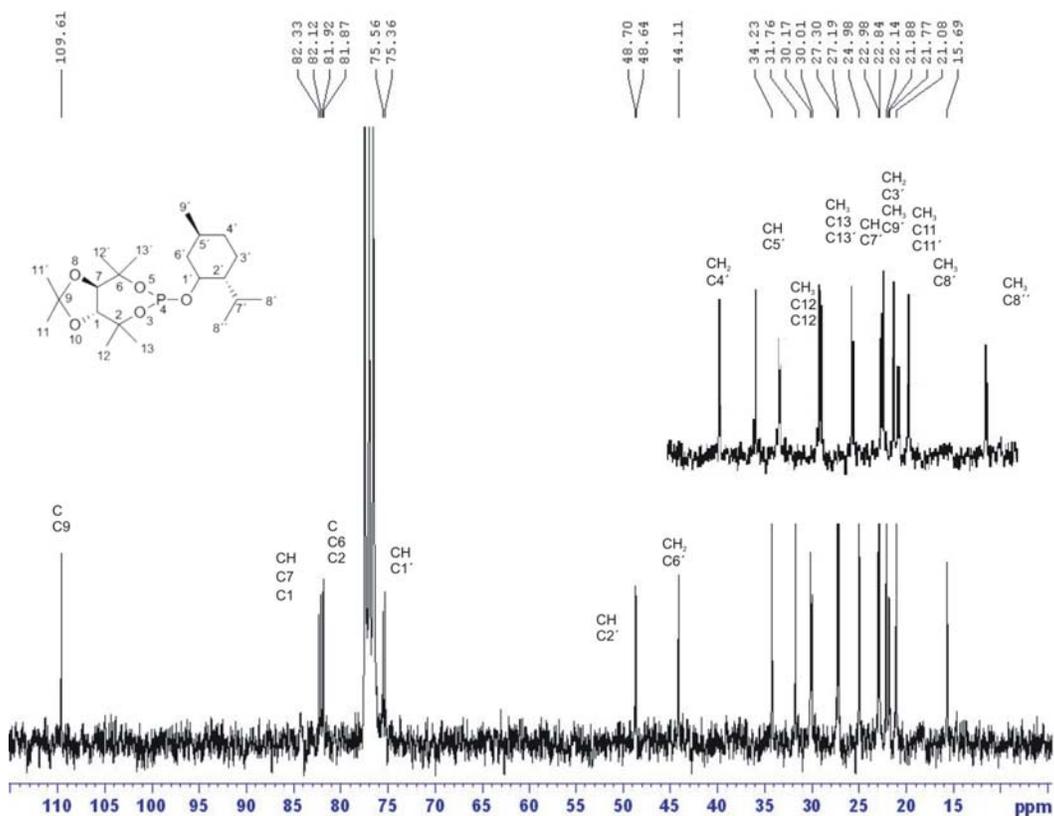
RMN-³¹P de L4



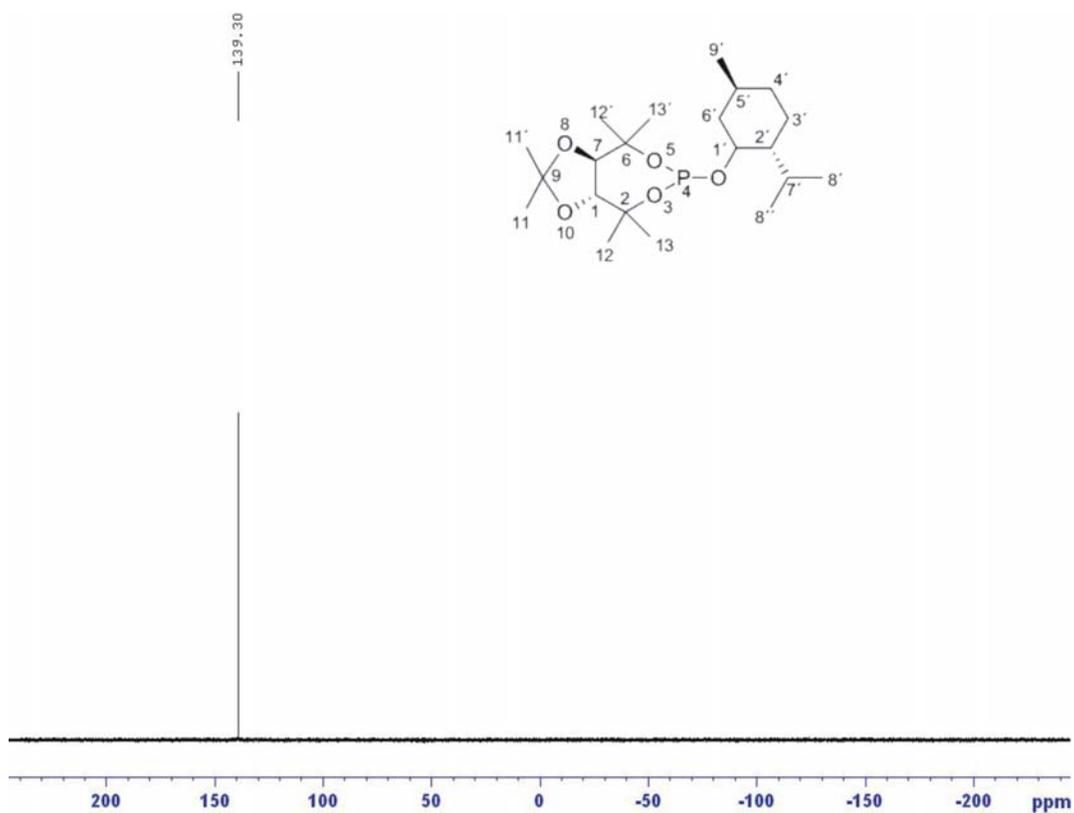
RMN-¹H de L5



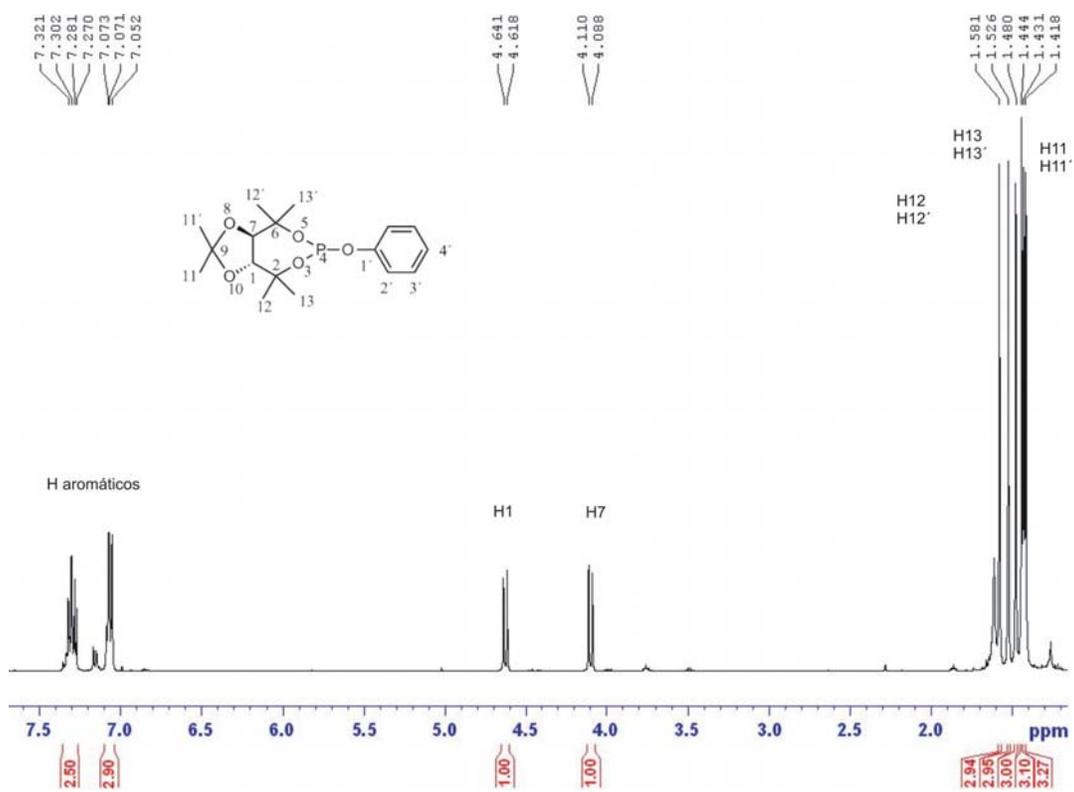
RMN-¹³C de L5



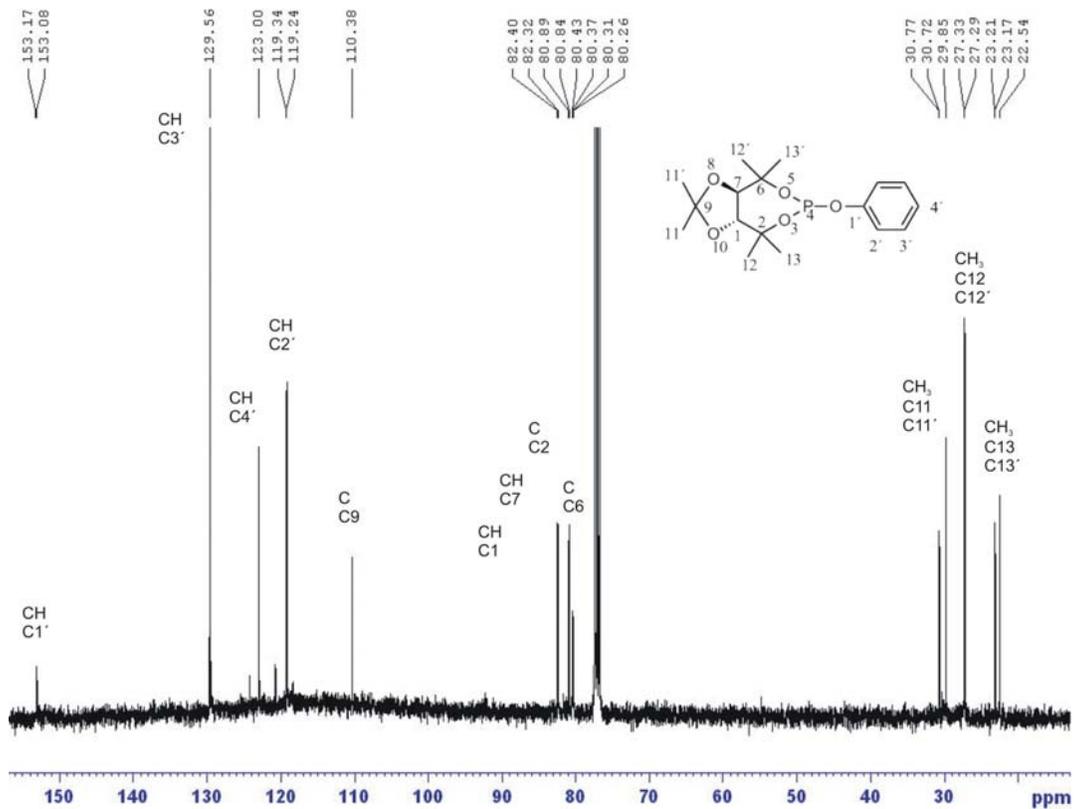
RMN-³¹P de L5



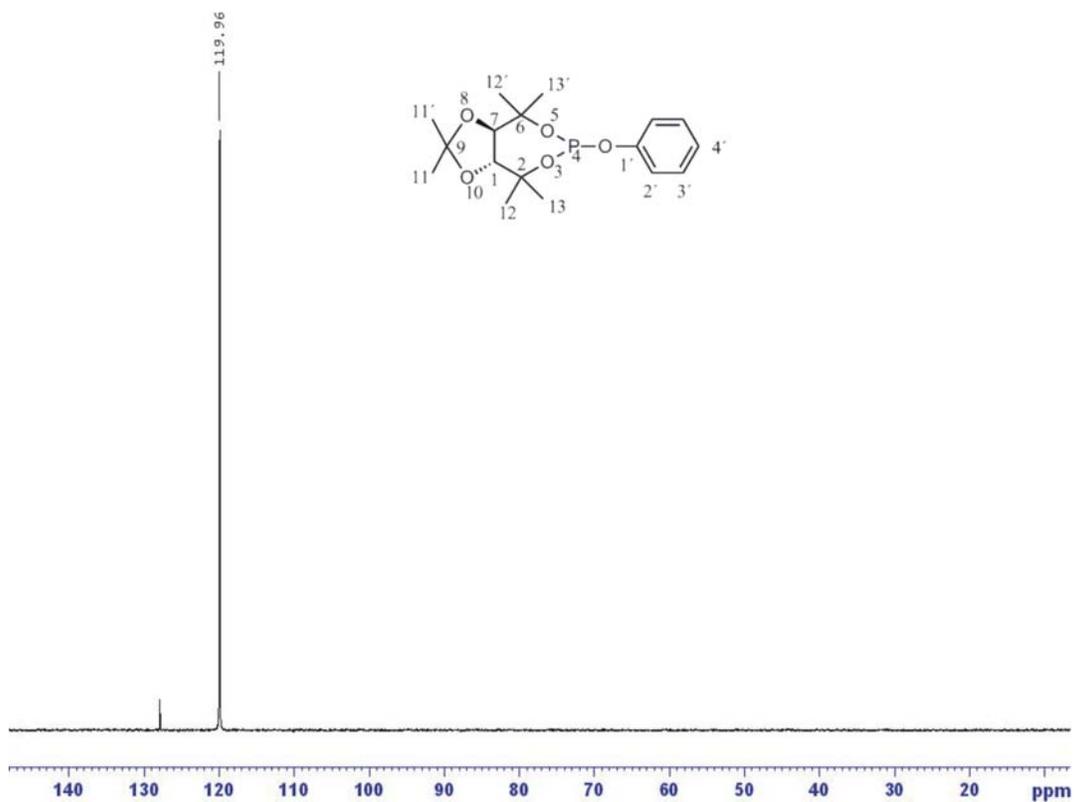
RMN-¹H de L6



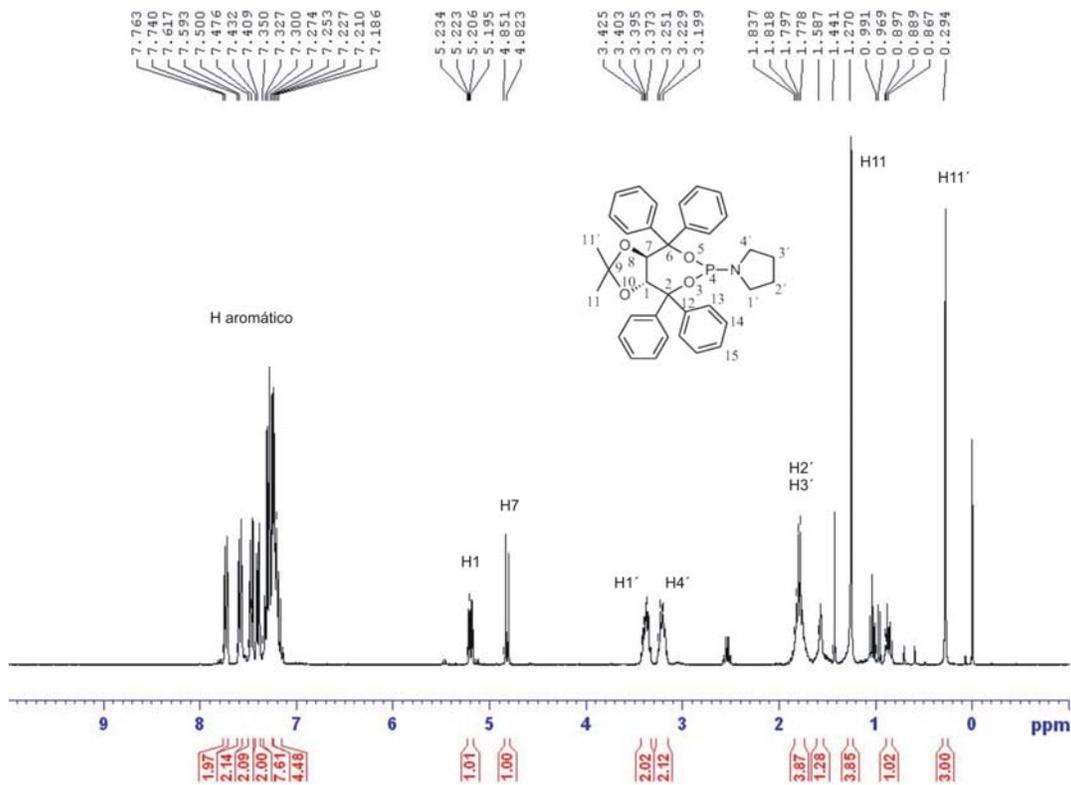
RMN-¹³C de L6



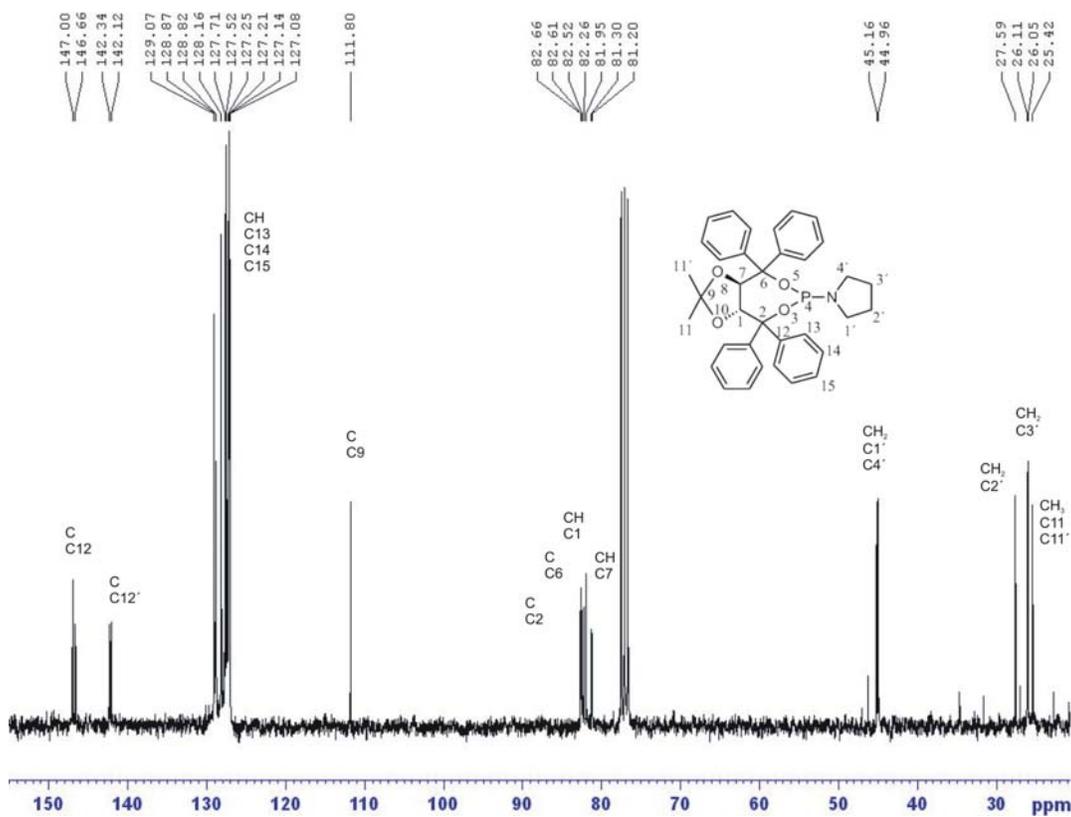
RMN-³¹P de L6



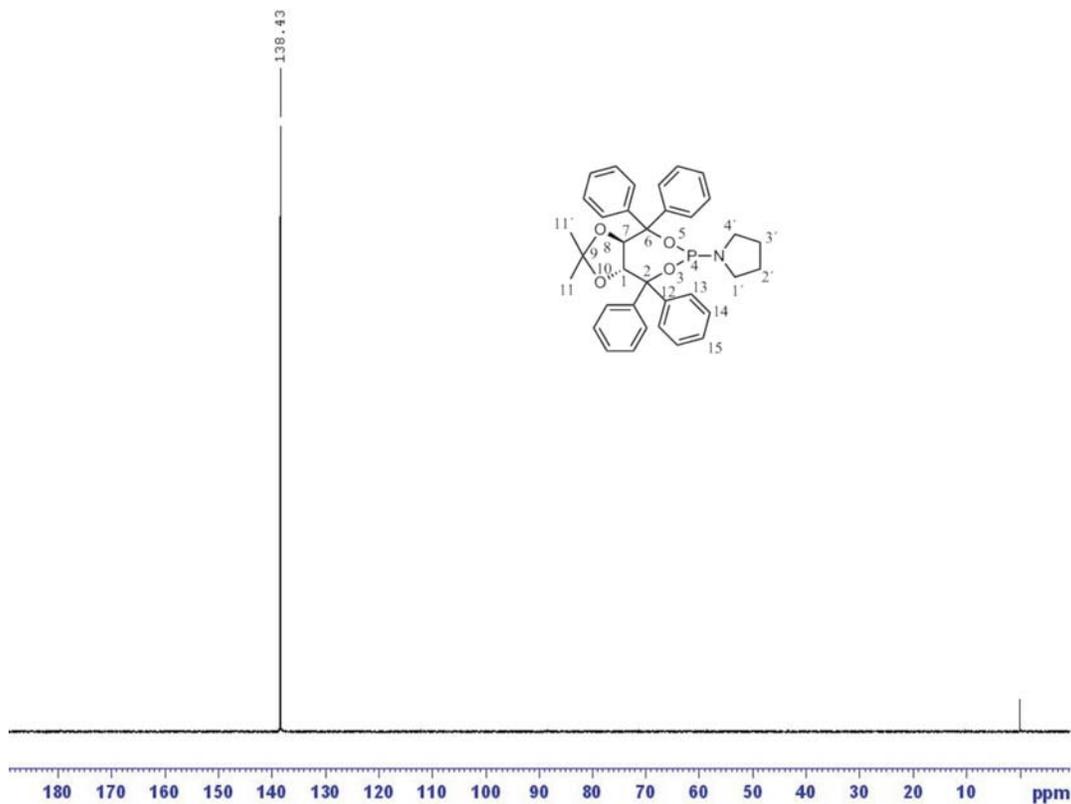
RMN-¹H de L7



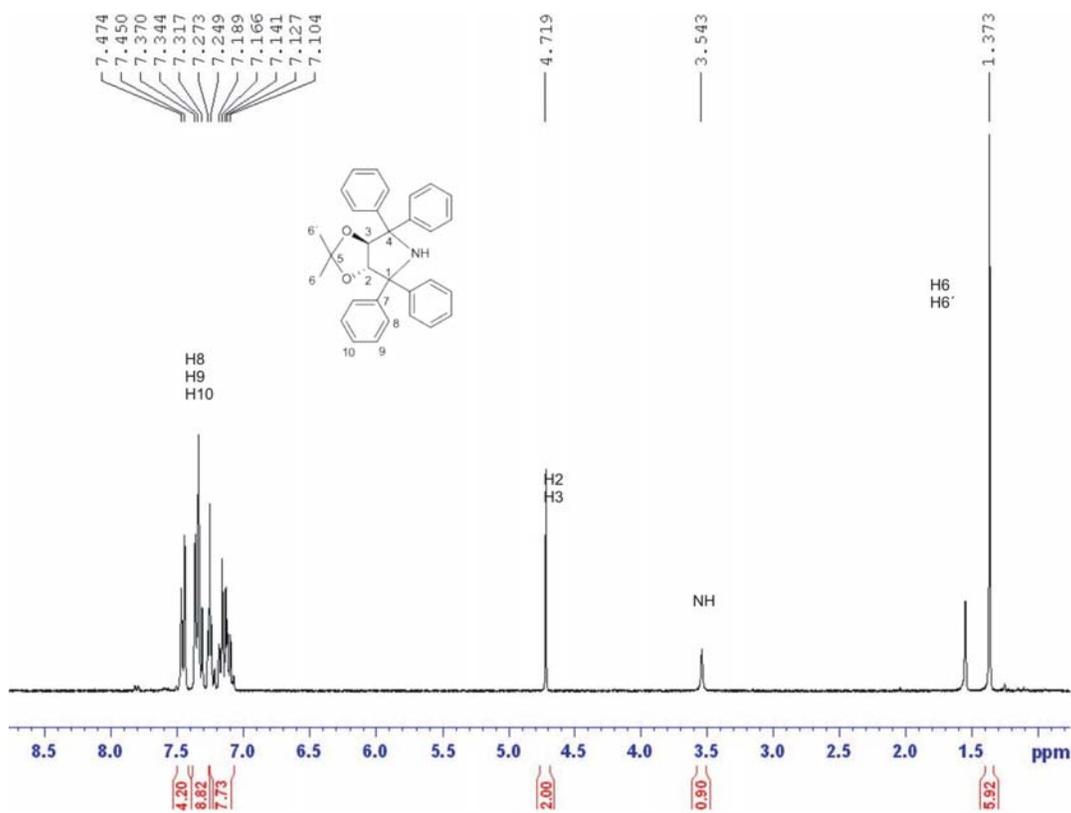
RMN-¹³C de L7



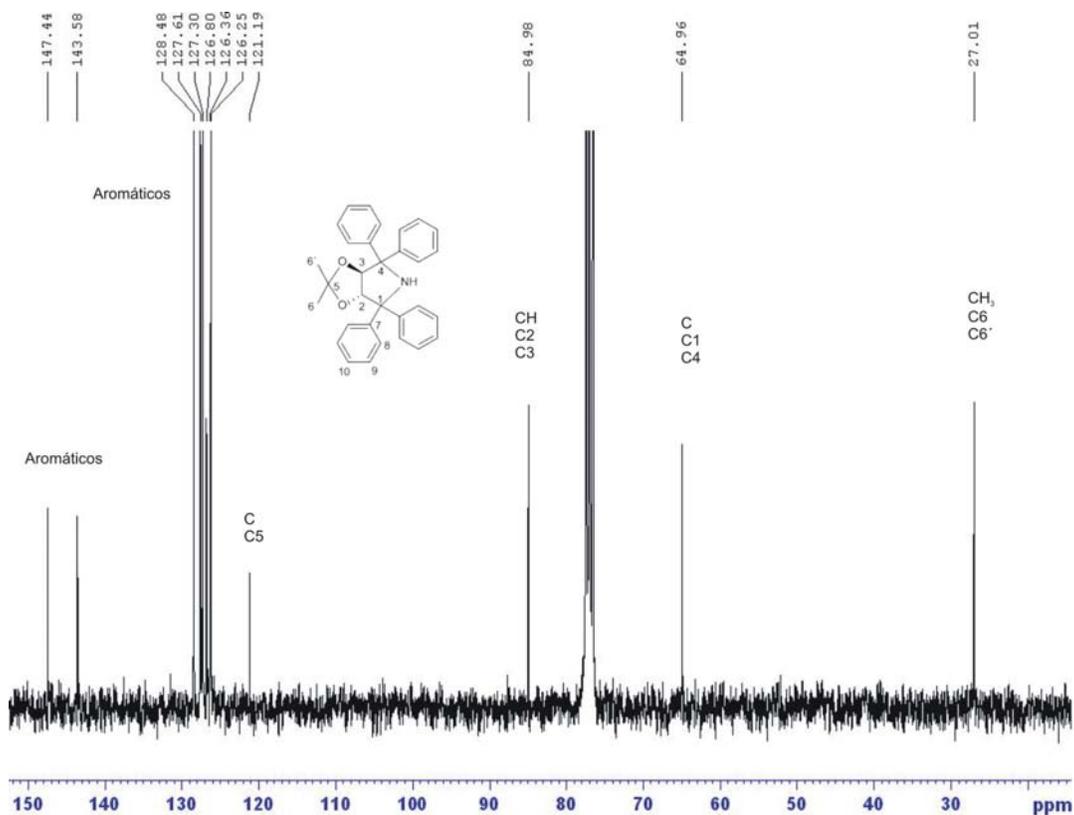
RMN-³¹P de L7



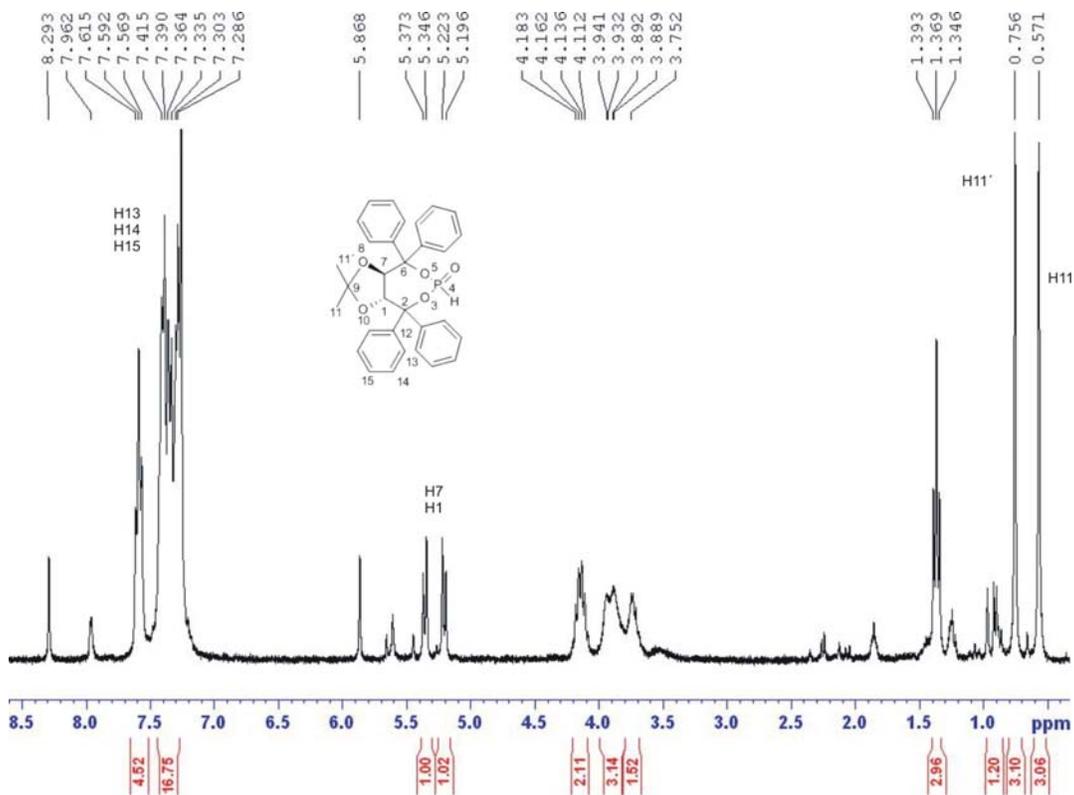
RMN-¹H de 203



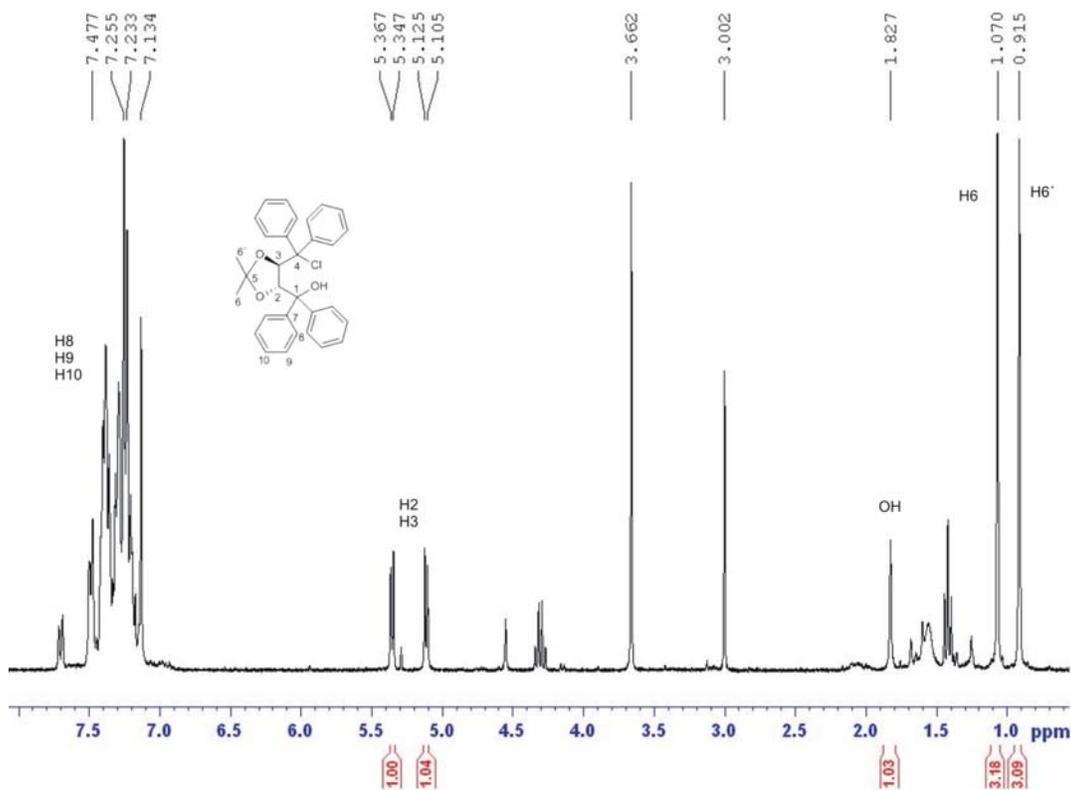
RMN-¹³C de 203



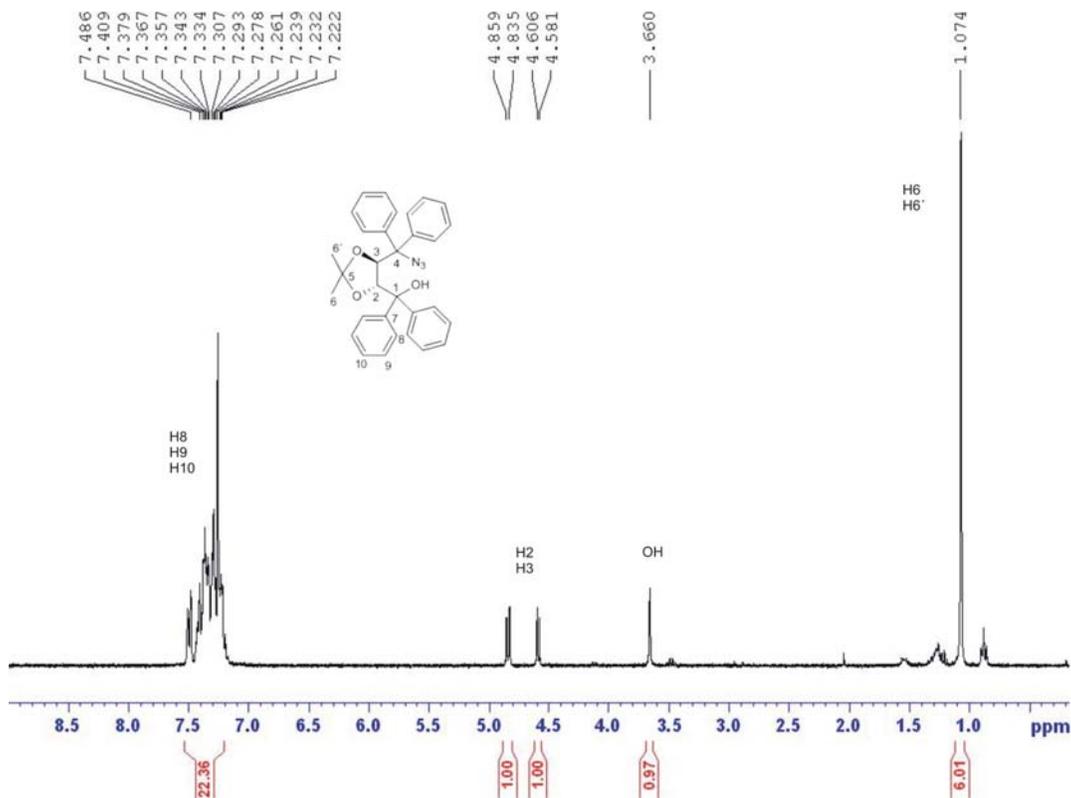
RMN-¹H de 216



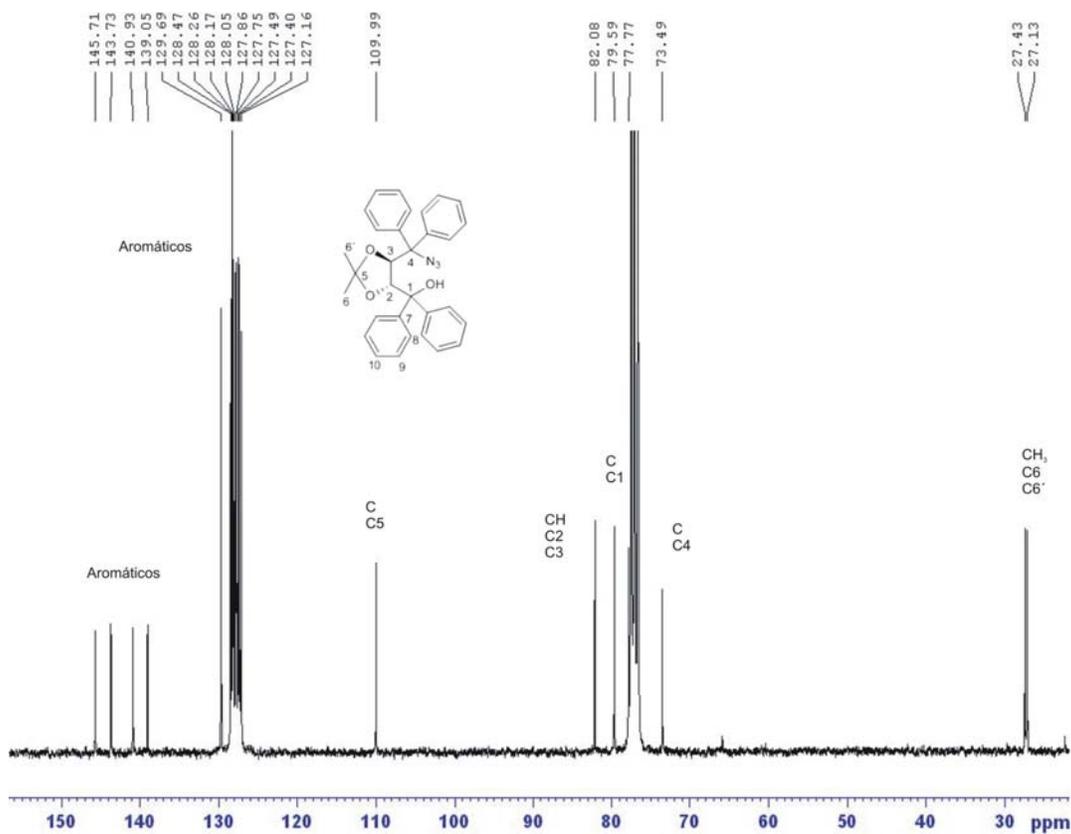
RMN-¹H de 217



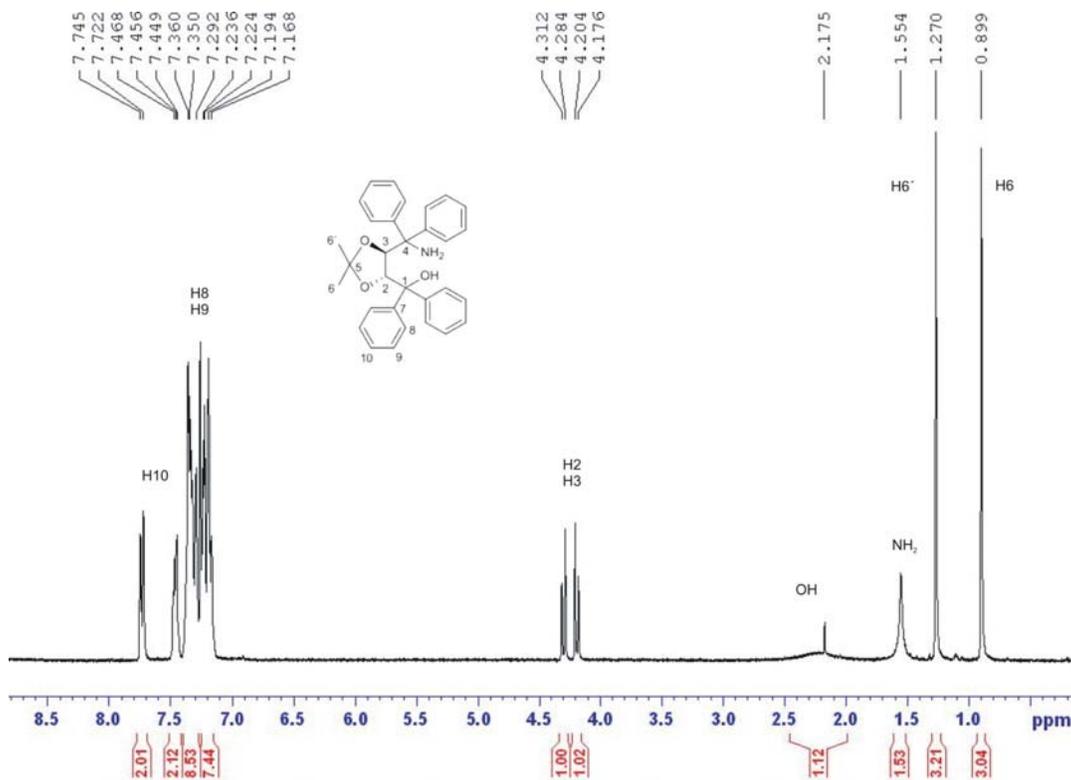
RMN-¹H de 218



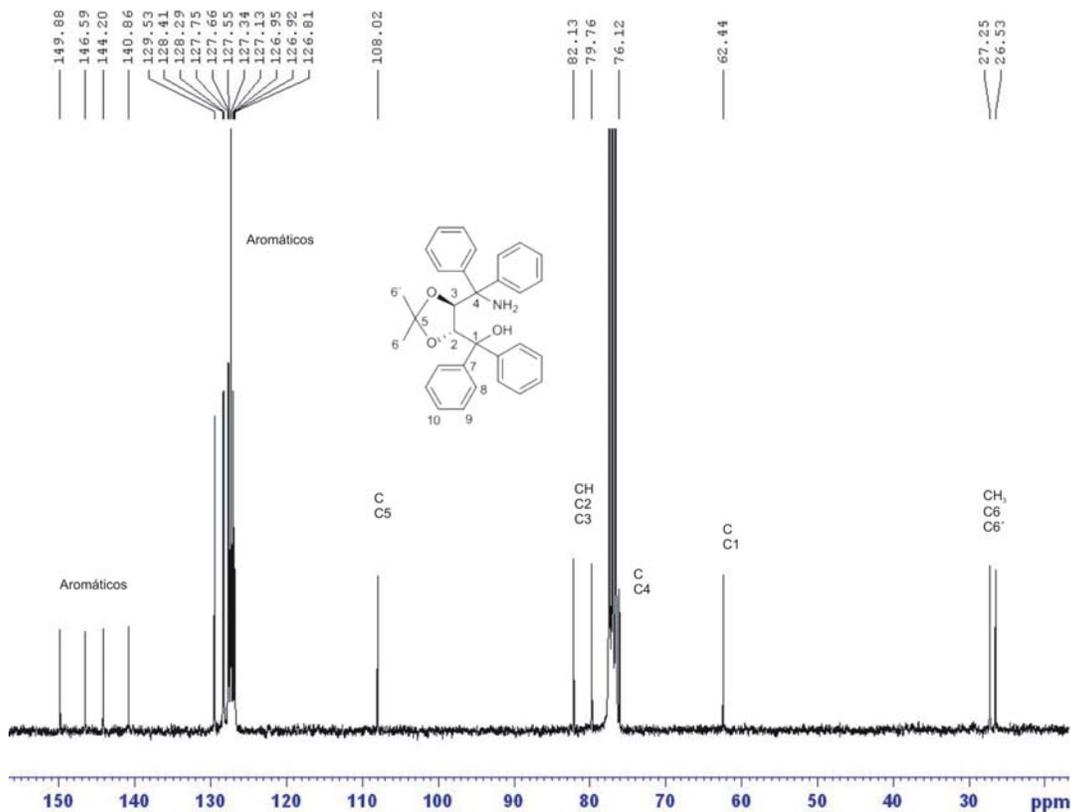
RMN-¹³C de **218**



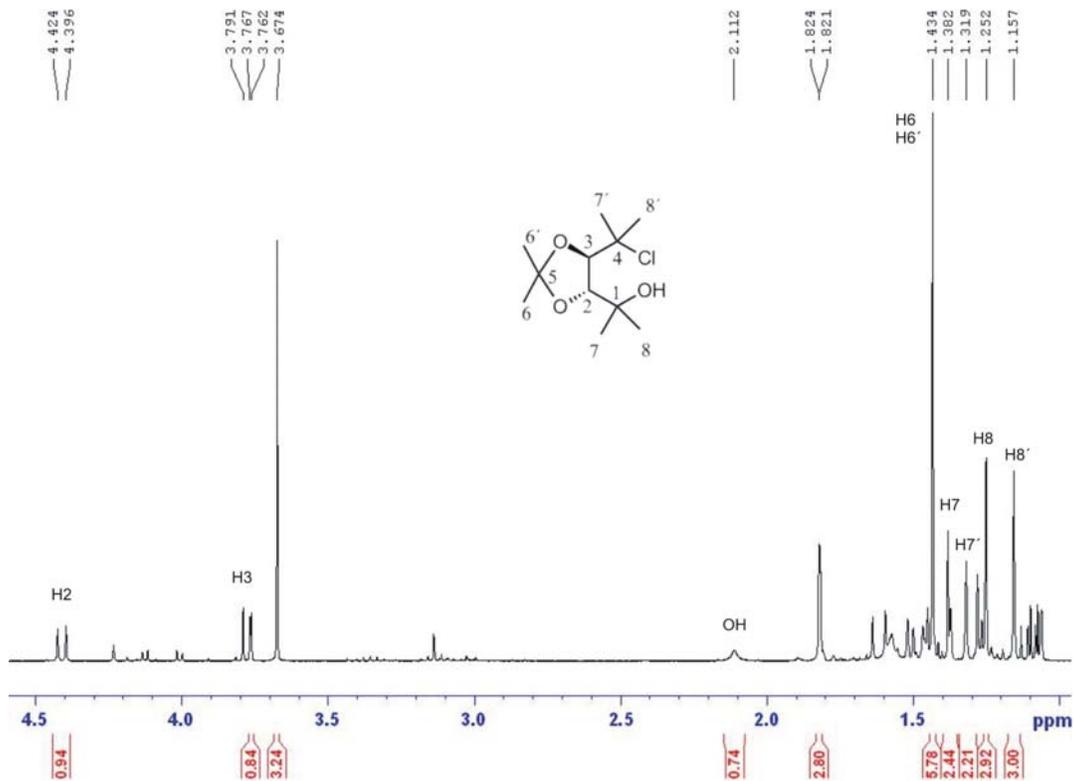
RMN-¹H de **219**



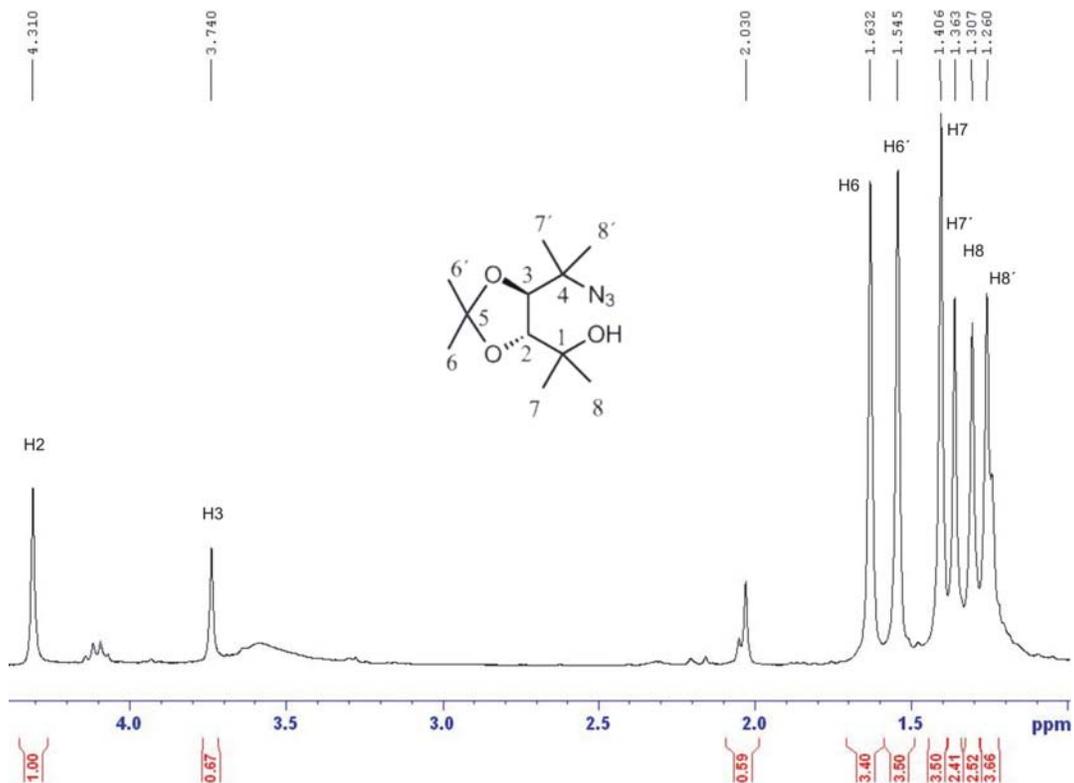
RMN-¹³C de 219



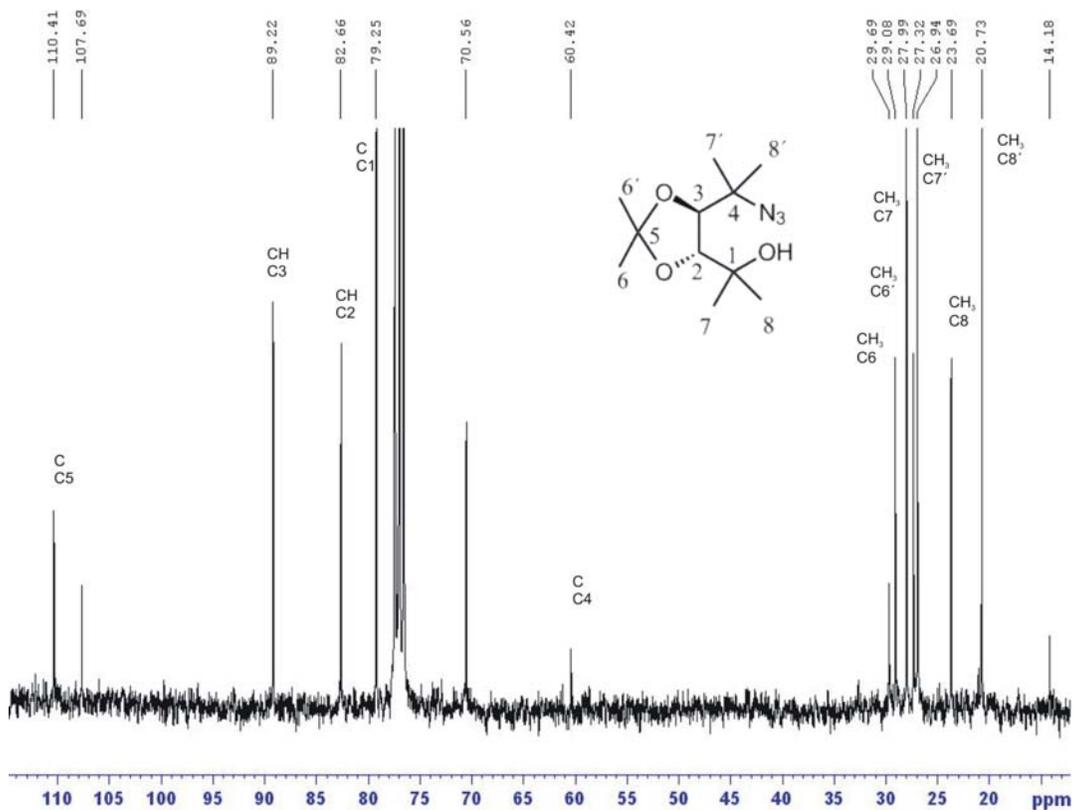
RMN-¹H de 223



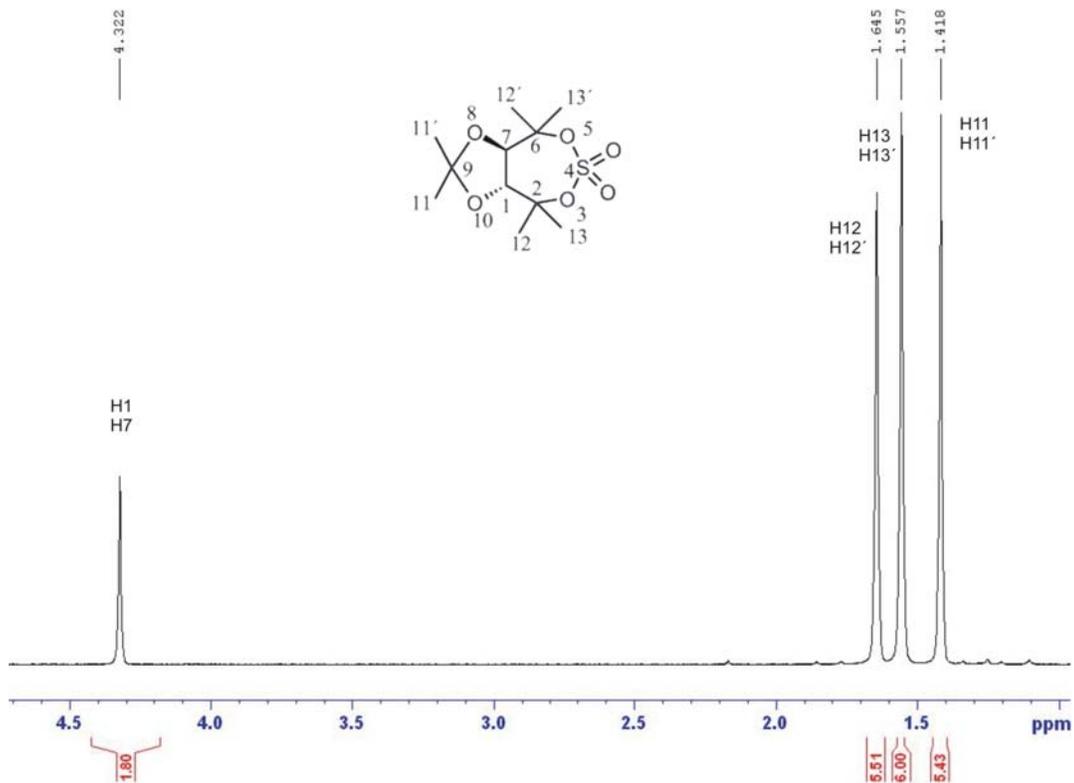
RMN-¹H de 225



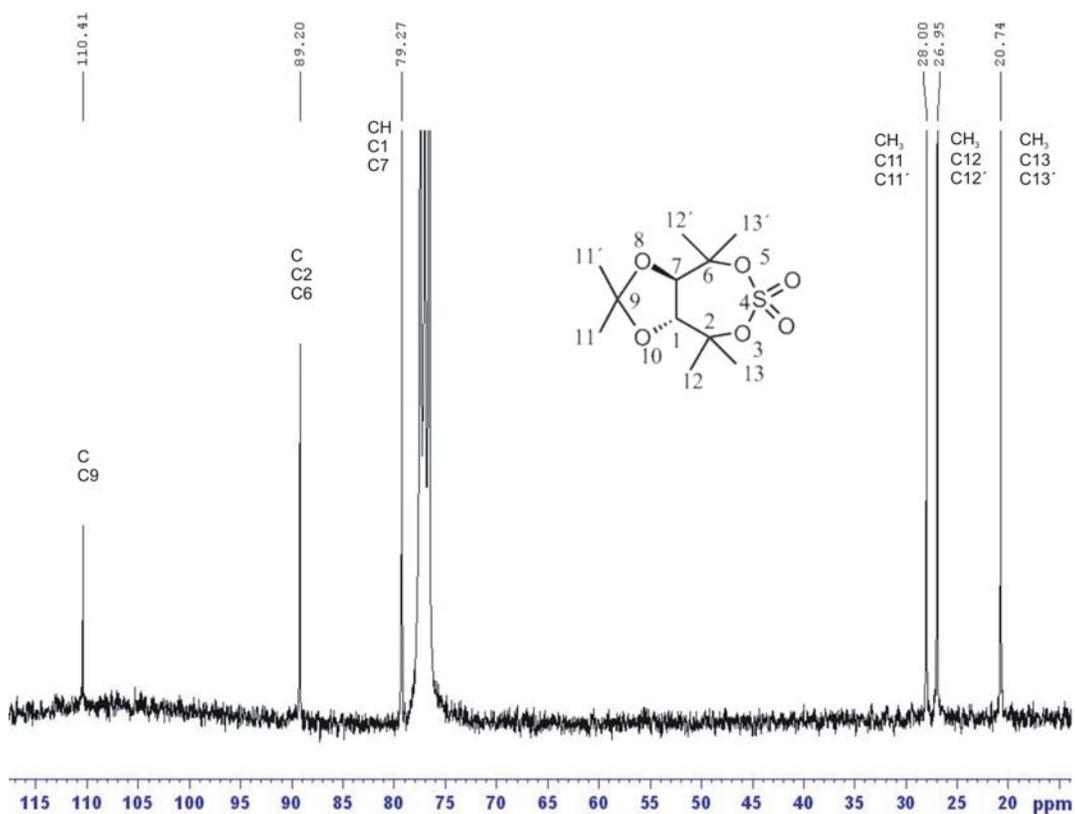
RMN-¹³C de 225



RMN-¹H de 227



RMN-¹³C de 227



BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- Ager, D. J.; de Vries, A. y de Vries, J. (2006) *Phosphoramidite controlled asymmetric hydrogenation with rhodium catalysis*. Plat. Metals Rev. 50: 54-63.
- Ahn, K. H.; Klassen, R. B.; Lippard, S. J. (1990) *Enantioselective conjugate addition of Grignard reagents to enones catalyzed by chiral cuprate complexes*. Organometallics. 9:3178-3181.
- Aitken, R. A.; Kilenyi, S. N. (1992) *Chirality*. En: *Asymmetric Synthesis*. (Eds. Aitken, R. A. y Kilenyi, S. N.) Chapman and Hall, USA, Colorado, p. 1-21.
- Al Herz, M. A.; Tsofigkas, A. N.; Simmons, M. J. H.; Wood, J. (2011) *Enantioselective hydrogenation of dimethylitaconate with immobilised rhodium-duphos complex in a recirculating fixed-bed reactor*. App. Catal. A: General. 396: 148-158.
- Alexakis, A.; Albrow, V.; Biswas, K.; D'Augustin, M.; Prieto, O.; Woodward, S. (2005b) *Highly enantioselective copper(I)-phosphoramidite-catalysed additions of organoaluminium reagents to enones*. Chem. Communications. 22:2843-2845.
- Alexakis, A.; Backvall, J. E.; Krause, N.; Pamies, O.; Dieguez, M. (2008) *Enantioselective copper-catalyzed conjugate addition and allylic substitution reactions*. Chem. Rev. 108: 2796-2823.
- Alexakis, A.; Benhaim, C. (2000) *Enantioselective copper-catalyzed conjugate addition of dialkyl zinc to nitro-olefins*. Org. Lett. 2:2579-2581.
- Alexakis, A.; Benhaim, C. (2002) *Enantioselective copper-catalysed conjugate addition*. Eur. J. Org. Chem. 19:3221-3236.
- Alexakis, A.; Benhaim, C. (2001) *Asymmetric conjugate addition to alkylidene malonates*. Tetrahedron Asymmetry. 12, 1151-1157.
- Alexakis, A.; Benhaim, C.; Fournioux, X.; Van Den Heuvel, A. D.; Leveque, J. M.; March, S.; Rosset, S. (1999) *Catalytic asymmetric conjugate addition on macrocyclic and acyclic enones. Synthesis of R-(-)-muscone*. Synlett. 11:1811-1813.
- Alexakis, A.; Benhaim, C.; Rosset, S.; Humam, M. (2002) *Dramatic improvement of the enantiomeric excess in the asymmetric conjugate addition reaction using new experimental conditions*. J. Am. Chem. Soc. 124:5262-5263.
- Alexakis, A.; Burton, J.; Vastra, J.; Benhaim, C.; Fournioux, X.; Van den Heuvel, A.; Que, J. M.; Maze, F.; Rosset, S. (2000) *Synthesis and application of chiral phosphorus ligands derived from TADDOL for the asymmetric conjugate addition of diethyl zinc to enones*. Eur. J. Org. Chem. 24: 4011-4027.

- Alexakis, A.; Burton, J.; Vastra, J.; Mangeney, P. (1997b) *Asymmetric conjugate addition of diethyl zinc to enones with chiral phosphine ligands*. *Tetrahedron Asymmetry*. 8:3987-3990.
- Alexakis, A.; Frutos, J.; Mangeney, P. (1993) *Chiral phosphorus ligands for the asymmetric conjugate addition of organocopper reagents*. *Tetrahedron Asymmetry*. 4:2427-2430.
- Alexakis, A.; Malan, C.; Lea, L.; Benhaim, C.; Fournioux, X. (2001) *Enantioselective copper-catalyzed SN2 substitution with Grignard reagents*. *Synlett*. 927–930.
- Alexakis, A.; Malan, C.; Lea, L.; Tissot-Croset, K.; Polet, D.; Falciola, C. (2006) *The copper catalyzed asymmetric allylic substitution*. *Asymm. Synthesis*. 60: 124-130.
- Alexakis, A.; Polet, D.; Benhaim, C.; Rosset, S. (2004) *Biphenol-based ligands for Cu-catalyzed asymmetric conjugate addition*. *Tetrahedron Asymmetry*. 15: 2199-2203.
- Alexakis, A.; Polet, D.; Bournaud, C.; Bonin, M.; Micouin, L. (2005a) *Phosphoramidite ligands for the enantioselective iridium-catalyzed asymmetric hydroboration of meso-bicyclic hydrazines*. *Tetrahedron Asymmetry*. 16: 3672-3675.
- Alexakis, A.; Rosset, S.; Allamand, J.; March, S.; Guillen, F.; Benhaim, C. (2001) *Novel biphenol phosphoramidite ligands for the enantioselective copper-catalyzed conjugate addition of dialkyl zincs*. *Synlett*. 9: 1375-1378.
- Alexakis, A.; Vastra, J.; Burton, J.; Benhaim, C.; Mangeney, P. (1998) *Asymmetric conjugate addition of diethyl zinc to enones with chiral phosphorus ligands derived from TADDOL*. *Tetrahedron Lett*. 43; 7869-7872.
- Alexakis, A.; Vastra, J.; Mangeney, P. (1997a) *Acceleration of the conjugate addition of diethyl zinc to enones by either Cu(OTf)₂ or trivalent phosphorus ligands*. *Tetrahedron Lett*. 38:7745-7748.
- Anderson, C. D.; Dudding, T.; Gordillo, R.; Houk, K. N. (2008) *Origin of enantioselection in hetero-Diels-Alder reactions catalyzed by naphthyl-TADDOL*. *Org. Lett*. 10: 2749-2752.
- Ansell, J.; Wills, M. (2002) *Enantioselective catalysis using phosphorus-donor ligands containing two or three P-N or P-O bonds*. *Chem. Soc. Rev*. 31: 259-268.
- Arago, D. F. (1811) *Mem. Cl. Sci. Math. Phys. Inst. Imp. Fr*. 12:115.
- Arai, N.; Akashi, M.; Sugizaki, S.; Ooka, H.; Inoue, T.; Ohkuma, T. (2010) *Asymmetric hydrogenation of bicyclic ketones catalyzed by BINAP/IPHAN-Ru(II) complex*. *Org. Lett*. 12: 3380-3383.

- Ariens, E. J. (1984) *Stereochemistry, a basis for sophisticated nonsense in pharmacokinetics and clinical pharmacology*. Eur. J. Clin. Pharmacol. 26: 663-668.
- Ariens, E. (1986) *Chirality in bioactive agents and its pitfalls*. Trends. Pharmacol. Sciences. 7:200-205.
- Ariens, E. J.; Wuis, E. W.; Veringa, E. J. (1988) *Stereoselectivity of bioactive xenobiotics. A pre-Pasteur attitude in medicinal chemistry, pharmacokinetics and clinical pharmacology*. Biochem. Pharmacol. 37:9-18.
- Arnold, L. A.; Imbos, R.; Mandoli, A.; De Vries, A. H. M.; Naasz, R.; Feringa, B. L. (2000) *Enantioselective catalytic conjugate addition of dialkylzinc reagents using copper-phosphoramidite complexes; ligand variation and non-linear effects*. Tetrahedron. 56:2865-2878.
- Bayer, A.; Murszat, P.; Thewalt, U.; Rieger, B. (2002) *Chiral mono- and bidentate ligands derived from D-mannitol and their application in rhodium(I)-catalyzed asymmetric hydrogenation reactions*. Eur. J. Inorg. Chem. 10: 2614-2624.
- Beck, A. K.; Gysi, P.; La Vecchia, L.; Seebach, D. (1999) *(4R,5R)-2,2-dimethyl- α,α',α' -tetra(naphth-2-yl)-1,3-dioxolane-4,5-dimethanol from dimethyl tartrate and 2-naphthyl-magnesium bromide*. Org. Synth. 76: 12-21.
- Bee, C.; Soo, B. H.; Hassan, A.; Iida, H.; Krische, M. J. (2008) *Diastereo- and enantioselective hydrogenative aldol coupling of vinyl ketones: Design of effective monodentate TADDOL-like phosphonite ligands*. J. Am. Chem. Soc. 130: 2746-2747.
- Belokon, Y. N.; Gugkaeva, Z. T.; Maleev, V. I.; Moskalenko, M. A.; North, M.; Tsaloev, A. T. (2010) *Bis-TADDOLs as bifunctional organocatalysts for trifluoromethylation of aldehydes and ring-opening of cyclohexene oxide with p-toluidine*. Tetrahedron Asymmetry. 21:1793-1796.
- Bennett, S. M. W.; Brown, S. M.; Muxworthy, J. P.; Woodward, S. (1999) *Copper-catalysed asymmetric conjugate addition of organometallic reagents to linear enones using thiourethane ligands*. Tetrahedron Lett. 40:1767-1770.
- Bernardi, A.; Karamfilova, K.; Boschin, G.; Scolastico, C. (1995) *Enantioselective Michael-Mukaiyama additions of silylketene acetals to 2-carboxycyclopentenones promoted by chiral Ti complexes*. Tetrahedron Lett. 36: 1363-1364.
- Berner, O. M.; Tedeschi, L.; Enders, D. (2002) *Asymmetric Michael additions to nitroalkenes*. Eur. J. Org. Chem. 12:1877-1894.
- Bernsmann, H.; van den Berg, M.; Hoen, R.; Minnard, A.; Mehler, G.; Reetz, M.; de Vries J. and Feringa B. (2004) *PipPhos and MorfPhos: Privileged monodentate*

phosphoramidite ligands for rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation. J. Org. Chem. 70: 943-951.

- Biot, J. B. (1812) Mem. Cl. Sci. Math. Phys. Inst. Imp. Fr. 13:1.
- Blanco, L.; Guibé-Jampel, E.; Rousseau, G. (1988) *Enzymatic resolution of racemic lactones*. Tetrahedron Lett. 29: 1915-1918.
- Blaser, H. U. (1992) *The chiral pool as a source of enantioselective catalysts and auxiliaries*. Chem. Rev. 92: 935-952.
- Blaser, H. U.; Spindler, F.; Studer, M. (2001) *Enantioselective catalysis in fine chemicals production*. App. Catal. A: General. 221: 119-143.
- Boaz, N. W.; Ponasik, Jr; Large, S. E.; Debenham, S. D. (2004) *Ferrocenylphosphine-amide ligands for palladium-catalyzed asymmetric allylation*. Tetrahedron Asymmetry. 15: 2151-2154.
- Bonache, M. A.; López, P.; Martín-Martínez, M.; García-López, M. T.; Cativiela, C.; González-Muñiz, R. (2006) *Stereoselective synthesis of amino acid-derived β -lactams. Experimental evidence for TADDOL as a memory of chirality enhancer*. Tetrahedron. 62: 130-138.
- Borghese, A.; Libert, V.; Zhang, T.; Alt, C. A. (2004) *Efficient fast screening methodology for optical resolution agents: Solvent effects are used to affect the efficiency of the resolution process*. Org. Proc. Res. And Develop. 8: 532-534.
- Brenna, E.; Fugranti, C.; Serra, S. (2003) *Enantioselective perception of chiral odorants*. Tetrahedron Asymmetry. 14: 1-42.
- Brown, E.; Penfornis, A.; Bayma, J.; Touet, J. (1991) *Asymmetric reductions of ketones using lithium aluminium hydride modified with N,N-dialkyl derivatives of (R)-(-)-2-aminobutan-1-ol*. Tetrahedron Asymmetry. 2: 339-342.
- Brown, H. C.; Park, W. S.; Cho, B. T.; Ramachandran, P. V. (1987) *Selective reductions. 40. A critical examination of the relative effectiveness of various reducing agents for the asymmetric reduction of different classes of ketones*. J. Org. Chem. 52: 5406-5412.
- Brown, H. C.; Zweifel, G. (1961) *Hydroboration as a convenient procedure for the asymmetric synthesis of alcohols of high optical purity*. J. Am. Chem. Soc. 83: 486-487.
- Carey, A. F.; Sundberg, R. J. (2007) *Stereochemistry, conformation and stereoselectivity*. En: *Advanced Organic Chemistry*. Springer, USA, Virginia, p. 119-250.

- Chinchilla, R.; Mazon, P.; Najera, C. (2000) *Asymmetric synthesis of [alpha]-amino acids using polymer-supported Cinchona alkaloid-derived ammonium salts as chiral phase-transfer catalysts*. *Tetrahedron Asymmetry*. 11: 3277-3281.
- Choi, H.; Hua, Z.; Ojima, I. (2004) *Highly enantioselective copper-catalyzed conjugate addition of diethylzinc to nitroalkenes*. *Org. Lett.* 6: 2689-2691.
- Christoffers, J.; Koripelly, G.; Rosiak, A.; Rasse, M. (2007) *Recent advances in metal-catalyzed asymmetric conjugate additions*. *Synthesis*. 9:1279-1300.
- Ciang, L.; Chan, A. S. C. (2002) *Copper-catalyzed highly enantioselective 1,4-conjugate addition of trimethylaluminum to 2-cyclohexenone*. *Tetrahedron Asymmetry*. 13:1393-1396.
- Clayden, J.; Greeves, N.; Warren, S.; Wothers, P. (2001) *Asymmetric synthesis*. En: *Organic Chemistry*. Oxford University Press, Inglaterra, Oxford, p. 1221-1248.
- Crosman, A.; Hoelderich, W. F. (2009) *Heterogeneously catalyzed asymmetric hydrogenation of α -arylamides over immobilized RhBPE and RhDUPHOS complexes*. *J. Catal.* 265: 229-237.
- Crossley, R. (1992) *The relevance of chirality to the study of biological activity*. *Tetrahedron*. 48:8155-8178.
- Cserepi-Szucs, S.; Toth, I.; Parkanyi, L.; Bakos, J. (1998) *Asymmetric hydroformylation of styrene using rhodium and platinum complexes of diphosphites containing chiral chelate backbones and chiral 1,3,2-dioxaphosphorinane moieties*. *Tetrahedron Asymmetry*. 9: 3135-3142.
- Dang, T. P.; Kagan, H. B. (1971) *The asymmetric synthesis of hydratropic acid and amino-acids by homogeneous catalytic hydrogenation*. *J. Chem. Soc. D*. 10: 481.
- D'Augustin, M.; Palais, L.; Alexakis, A. (2005) *Enantioselective copper-catalyzed conjugate addition to trisubstituted cyclohexenones: Construction of stereogenic quaternary centers*. *Angew. Chem. Int. Ed.* 44: 1376-1378.
- Debryne, D.; Moulin, M.; Thomassin, C. (1985) *Prilocaine in arthroscopy: Clinical pharmacokinetics and rational use*. *Clin. Pharmacol. Therapeut.* 38:549-553.
- Diéguez, M.; Pámies, O.; Claver, C. (2004) *Recent advances in Rh-catalyzed asymmetric hydroformylation using phosphite ligands*. *Tetrahedron Asymmetry*. 15: 2113-2122.
- Dieguez, M.; Pámies, O.; Ruiz, A.; Diaz, Y.; Castillon, S.; Claver, C. (2004) *Carbohydrate derivative ligands in asymmetric catalysis*. *Coord. Chem. Rev.* 248: 2165-2192.

- Drake, N. L. y Allen, P. *Benzalacetone*. Org. Synth. Coll. Vol. 1:77.
- Duursma, A.; Boiteau, J.; Lefort, L.; Boogers, J.; de Vries, A.; de Vries, J.; Minnaard, A.; Feringa, B. (2004) *Highly enantioselective conjugate additions of potassium organotrifluoroborates to enones by use of monodentate phosphoramidite ligands*. J. Org. Chem. 6: 8045-8052.
- Duursma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. (2002) *One-pot multi-substrate enantioselective conjugate addition of diethylzinc to nitroalkenes*. Tetrahedron. 58:5773-5778.
- Duursma, A.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. (2003) *Highly enantioselective conjugate addition of dialkylzinc reagents to acyclic nitroalkenes: A catalytic route to β^2 -amino acids, aldehydes, and alcohols*. J. Am. Chem. Soc. 125:3700-3701.
- Easson, L. H.; Stedman, E. (1933) *Studies on the relationship between chemical constitution and physiological action*. Biochem. J. 27:1257-1266.
- Eberhardt, L.; Armspach, D.; Harrowfield, J.; Matt, D. (2008) *BINOL-derived phosphoramidites in asymmetric hydrogenation: Can the presence of a functionality in the amino group influence the catalytic outcome?*. Chem. Soc. Rev. 37: 839-864.
- Escher, I. H.; Pfaltz, A. (2000) *New chiral oxazoline-phosphite ligands for the enantioselective copper-catalyzed 1,4-addition of organozinc reagents to enones*. Tetrahedron. 56: 2879-2888.
- Evans, D. A.; Bartroli, J; Shih, T. L. (1981) *Enantioselective Aldol condensations. 2. Erythro-selective chiral Aldol condensations via boron enolates*. J. Am. Chem. Soc. 103: 2127-2129.
- Fall, P. J; Szerlip, H. M. (2005) *Lactic acidosis: From sour milk to septic shock*. J. of Intensive Care Med. 20:255-271.
- Fan, Q. H.; Li, Y. M.; Chan, A. S. C. (2002) *Recoverable catalysts for asymmetric organic synthesis*. Chem. Rev.102: 3385-3466.
- Feringa, B. L. (2000) *Phosphoramidites: Marvellous ligands in catalytic asymmetric conjugate addition*. Acc. Chem. Res. 33: 346-353.
- Feringa, B. L.; Pineschi, M.; Arnold, L. A.; Imbos, R.; De Vries, A. H. M.(1997) *Highly enantioselective catalytic conjugate addition and tandem conjugate addition-aldol reactions of organozinc reagents*. Angew. Chem. Int. Ed. 36:2620-2623.
- Fitzi, R.; Seebach, D. (1988) *Resolution and use in α -aminoacid synthesis of imidazolidinone glycine derivatives*. Tetrahedron. 44: 5277-5292.

- Framery, E.; Andrioletti, B.; Lemaire, M. (2010) *Recent progress in homogeneous supported asymmetric catalysis: Example of the BINAP and the BOX ligands.* Tetrahedron Asymmetry. 21: 1110-1124.
- Gao, Y.; Sharpless, K. B. (1988) *Vicinal diol cyclic sulfates: Like epoxides only more reactive.* J. Am. Chem. Soc. 110: 7538-7539.
- Geisslinger, G.; Schuster, O.; Stock, K. P.; Loew, D.; Bach, G. L.; Brune, K. (1990) *Pharmacokinetics of S(+)- and R(-)-ibuprofen in volunteers and first clinical experience of S(+)-ibuprofen in rheumatoid arthritis.* Eur. J. Clin. Pharmacol. 38: 493-497.
- Gerbino, D. C.; Mandolesi, S. D.; Koll, L. C.; Podestá, J. C. (2005) *Synthesis of mono- and diunsaturated esters of TADDOL.* Synthesis. 15:2491-2496.
- Gilbert, J. B.; Price, V. E.; Geenstein, J. P. (1949) *Resolution of racemic phenylalanine, tyrosine, and tryptophan.* J. Biol. Chem. 180: 473-478.
- Gotor, V.; Alfenso, I.; García-Vlaides, E. (2000) *Asymmetric organic synthesis with enzymes,* Wiley-VHC, Alemania, Weinheim.
- Gaf, K. M.; Tabor, M. G.; Brown, M. L.; Paige, M. (2009) *Synthesis of (S)-jamaicamide C carboxylic acid.* Org. Lett. 11: 5382-5385.
- Greeves, N.; Pease, J. E.; Bowden, M. C.; Brown, S. M. (1996) *Enantioselective addition of organocerium reagents to aldehydes -effects of TADDOL ligand structure.* Tetrahedron Lett. 37: 2675-2678.
- Guillen, F.; Fiaud, J. C. (1999) *Enantiomerically pure 1,2,5-triphenylphospholane through the synthesis and resolution of the chiral trans-(2,5)-diphenylphospholanic acid.* Tetrahedron Lett. 40: 2939-2942.
- Handrosch, C.; Heinemann, F. W.; Kisch, H. (1999) *Serendipitous formation of the cyclic sulfite DIMTH(SO₃) by reaction of DIMTH(OH)₂ with SOCl₂.* Zeitschrift für Naturforschung. 54: 1015-1018.
- Hayashi, T.; Senda, T.; Ogasawara, M. (2000) *Rhodium-catalyzed asymmetric conjugate addition of organoboronic acids to nitroalkenes.* J. Am. Chem. Soc. 122:10716-10717.
- Helmchen, G.; Pfaltz, A. (2000) *Phosphinooxazolines - A new class of versatile, modular P,N-ligands for asymmetric catalysis.* Acc. Chem. Res. 33: 336-345.
- Hoen, R., van den Berg, M., Bernsmann, H., J. Minnaard, A., de Vries, J., y Feringa, B. L. (2004) *Catechol-Based Phosphoramidites: A New Class of Chiral Ligands for Rhodium-Catalyzed Asymmetric Hydrogenations.* Org. Letters. 6:1433-1436

- Hoen, R.; Boogers, J. A. F.; Bernsmann, H.; Minnaard, A. J.; Meetsma, A.; Tiemersma-Wegman, T. D.; De Vries, A. H. M.; De Vries, J. G.; Feringa, B. L. (2005) *Achiral ligands dramatically enhance rate and enantioselectivity in the Rh/phosphoramidite-catalyzed hydrogenation of α,β -disubstituted unsaturated acids*. *Angew. Chem. Int. Ed.* 44: 4209-4212.
- Hua, Z.; Vassar, V. C.; Ojima, I. (2003) *Synthesis of New Chiral Monodentate Phosphite Ligands and Their Use in Catalytic Asymmetric Hydrogenation*. *Org. Lett.* 5: 3831-3834.
- Imamoto, T. (2001) *New P-chirogenic diphosphines and their use in catalytic asymmetric reactions*. *Pure Appl. Chem.* 73: 373-376.
- Imbos, R.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. (2003) *Monodentate phosphoramidites; versatile ligands in catalytic asymmetric intramolecular Heck reactions*. *Dalton Trans.* 10: 2017-2023.
- Inch, T. D. (1984) *Formation of convenient chiral intermediates from carbohydrates and their use in synthesis*. *Tetrahedron.* 40: 3161-3213.
- Jerphagnon, T.; Renaud, J. L.; Bruneau, C. (2004) *Chiral monodentate phosphorus ligands for rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenation*. *Tetrahedron Asymmetry.* 15: 2101-2111.
- Jerphagnon, T.; Pizzuti, M. G.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. (2009) *Recent advances in enantioselective copper-catalyzed 1,4-addition*. *Chem. Soc Rev.* 38:1039-1075.
- Jiang, Y.; Xue, S.; Li, Z.; Deng, J.; Mi, A.; Chan, A. S. C. (1998) *Asymmetric synthesis. Part 29: Asymmetric hydroformylation of styrene catalyzed by chiral spiro diphosphite-rhodium(I) complexes*. *Tetrahedron Asymmetry.* 9: 3185-3189.
- Juaristi, E. (2007) *Quiralidad*. En: *En Introducción a la estereoquímica y al análisis conformacional*. (Ed. Juaristi, E.) Campos de la Rosa, Méjico. El Colegio Nacional, p.1-17.
- Kauffman, G. B. y Myers, R. D. (1998) *Pasteur's resolution of racemic acid: a sesquicentennial retrospect and a new translation*. *The Chem. Ed.* 3:1-18.
- Kaupp, G. (1994) *Resolution of racemates by distillation with inclusion compounds*. *Angew. Chem. Int. Ed.* 33: 728-729.
- Kawamura, K.; Fukuzawa, H.; Hayashi, M. (2008) *Novel N,N,P-tridentate ligands for the highly enantioselective copper-catalyzed 1,4-addition of dialkylzincs to enones*. *Org. Lett.* 10: 3509-3512.

- Keller, E.; Maurer, J.; Naasz, R.; Schader, T.; Meetsma, A.; Feringa, B. L. (1998) *Unexpected enhancement of enantioselectivity in copper(II) catalyzed conjugate addition of diethylzinc to cyclic enones with novTADDOL phosphorus amidite ligands.* Tetrahedron Asymmetry. 9:2409-2413.
- Kiyoshi, I.; Shunji, S.; Kazuo, A. (1992) *Design concepts for developing highly efficient chiral bisphosphine ligands in rhodium-catalyzed asymmetric hydrogenations.* Synlett. 169-178.
- Knowles, W. S.; Sabacky, M. J. (1968) *Catalytic asymmetric hydrogenation employing a soluble, optically active, rhodium complex.* Chem. Commun. 22: 1445-1446.
- Kotha, S. (1994) *Opportunities in asymmetric synthesis: An industrial prospect.* Tetrahedron. 50: 3639-3662.
- Krause, N. (1998) *Copper-Catalyzed Enantioselective Michael Additions: Recent Progress with New Phosphorus Ligands.* Angew. Chem. Int. Ed. 37:283-285
- Krause, N.; Hoffmann-Roder, A. (2001) *Recent advances in catalytic enantioselective Michael additions.* Synthesis. 2:171-196.
- Lam, H. W. (2011) *TADDOL-Derived Phosponites, Phosphites, and Phosphoramidites in Asymmetric Catalysis.* Synthesis. 13: 2011-2043.
- Legrand, S.; Luukinen, H.; Isaksson, R.; Inen, I.; Lindstrom, M.; Nicholls, I. A.; Unelius, C. R. (2005) *Synthesis, NMR conformational studies and host-guest behaviour of new (+)-tartaric acid derivatives.* Tetrahedron Asymmetry. 16: 635-640.
- Li, K.; Alexakis, A. (2006) *Asymmetric conjugate addition to α -halo enones: Dramatic effect of styrene on the enantioselectivity.* Angew. Chem. Int. Ed. 45: 7600-7603.
- Lowe, G.; Salamone, S. J. (1983) *Application of a lanthanide shift reagent in 17O N.M.R. spectroscopy to determine the stereochemical course of oxidation of cyclic sulphite diesters to cyclic sulphate diesters with ruthenium tetroxide.* J. Chem. Soc. Chem. Commun. 23: 1392-1394.
- Luchaco-Cullis, C. A.; Hoveyda, A. H. (2002) *Cu-catalyzed enantioselective conjugate addition of alkylzincs to cyclic nitroalkenes: Catalytic asymmetric synthesis of cyclic α -substituted ketones.* J. Am. Chem. Soc. 124:8192-8193.
- Luo, X.; Hu, Y.; Hu, X. (2005) *Diastereomeric phosphite-pyridine ligands for enantioselective 1,4-conjugate additions.* Tetrahedron Asymmetry. 16: 1227-1231.

- Malus, E. L. (1809) *Sur une propriété de la lumie`re réfléchie*. Mem. Soc. d'Arceuil. 2:143-158.
- Mampreian, D. M.; Hoveyda, A. H. (2004) *Efficient Cu-catalyzed asymmetric conjugate additions of alkylzinc reagents to aromatic and aliphatic acyclic nitroalkenes*. Org. Lett. 6:2829-2832.
- Mandoli, A.; Arnold, L. A.; De Vries, A. H. M.; Salvadori, P.; Feringa, B. L. (2001) *New bidentate chiral phosphoramidites in copper-catalyzed asymmetric 1,4-addition of diethylzinc to cyclic α,β -enones: Enantioselective tandem 1,4-addition-aldol reactions with 2-cyclopentenone*. Tetrahedron Asymmetry. 12: 1929-1937.
- Mewald, M.; Weickgenannt, A.; Frohlich, R.; Oestreich, M. (2010) *Expeditious synthesis of TADDOL-derived phosphoramidite and phosphonite ligands*. Tetrahedron Asymmetry. 21:1232-1237.
- Mikhel, I. S.; Bernardinelli, G.; Alexakis, A. (2006) *Chiral P-monodentate phosphoramidite and phosphite ligands for the enantioselective Pd-catalyzed allylic alkylation*. Inorg. Chim. A. 359: 1826-1836.
- Minnaard, A. J.; Feringa, B. L.; Lefort, L.; De Vries, J. G. (2007) *Asymmetric hydrogenation using monodentate phosphoramidite ligands*. Acc. Chem. Res. 40: 1267-1277.
- Mookherjee, B. D.; Patel, R. R.; Ledig, W. O. (1971) *Synthesis of dl-muscone from exaltone (cyclopentadecanone)*. J. Org. Chem. 36:4124-4125.
- Moteki, S. A.; Wu, D.; Chandra, K. L.; Sahadeva Reddy, D.; Takacs, J. M. (2006) *TADDOL-derived phosphites and phosphoramidites for efficient rhodium-catalyzed asymmetric hydroboration*. Org. Lett. 8: 3097-3100.
- Naeemi, Q.; Robert, T.; Kranz, D. P.; Velder, J.; Schmalz, H. G. (2011) *Chiral phosphine-phosphite ligands in the enantioselective 1,4-addition of Grignard reagents to α,β -unsaturated carbonyl compounds*. Tetrahedron Asymmetry. 22: 887-892.
- Nagasawa, T.; Kudo, N.; Hida, Y.; Ito, K.; Ohba, Y. (2001) *Syntheses of chiral solid catalysts using menthol and application to the asymmetric diels-alder reaction*. Bull. Chem. Soc. Jpn. 74: 989-990.
- Nanno, T.; Sakai, N.; Nozaki, K.; Takaya, H. (1995) *Asymmetric hydroformylations of sulfur-containing olefins catalyzed by BINAPHOS-Rh(I) complexes*. Tetrahedron Asymmetry. 6: 2583, 2591.
- Nicolaou, K. C.; Seitz, S. P.; Pavia, M. R.; Petasis, N. A. (1979) *Synthesis of macrocycles by intramolecular ketophosphonate reactions. Stereoselective construction*

of the "left-wing" of carbomycin B and a synthesis of dl-muscovone from oleic acid. *J. Org. Chem.* 44,4011-4013.

- Noyori, R. (1994) *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*. John Wiley & Sons. USA, Nueva York.
- Noyori, R.; Takaya, H. (1990) *BINAP: An efficient chiral element for asymmetric catalysis*. *Acc. Chem. Res.* 23: 345-350.
- Ohno, K.; Maeda, S. (2010) *A systematic study on the RuHCl-BINAP-catalyzed asymmetric hydrogenation mechanism by the global reaction route mapping method*. *J. Mol. Catal. A: Chem.* 324: 133-140.
- Pagenkopf, B. L.; Carreira, E. M. (1998) *Titanium fluoride complexes as catalysts for the enantioselective addition of Me₃Al to aldehydes*. *Tetrahedron Lett.* 39: 9593-9596.
- Palacios, F.; Vicario, J. (2006) *Copper-catalyzed asymmetric conjugate addition of diethylzinc to α,β -unsaturated imines derived from α -aminoacids. Enantioselective synthesis of γ -substituted α -dehydroaminoesters*. *Org. Lett.* 8: 5405-5408.
- Panella, L.; Alexandre, A. M.; Kruidhof, G. J.; Robertus, J.; Feringa, B. L.; De Vries, J. G.; Minnaard, A. J. (2006) *Enantioselective Rh-catalyzed hydrogenation of N-formyl dehydroamino esters with monodentate phosphoramidite ligands*. *J. Org. Chem.* 71: 2026-2036.
- Pasteur, L. (1848) *Memoire sur la relation qui peut exister entre la forme cristalline et la composition chimique, et sur la cause de la polarisation rotatoire*. *C. R. Acad. Sci. Paris.* 26:535-538.
- Patocka, J.; Dvorak, A. (2004) *Biomedical aspects of chiral molecules*. *J. Appl. Biomed.* 2:95-100.
- Pez, F.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. (2007) *Catalytic enantioselective conjugate addition with Grignard reagents*. *Acc. Chem. Res.* 40:179-188.
- Pfaltz, A. (1993) *Chiral semicorrins and related nitrogen heterocycles as ligands in asymmetric catalysis*. *Acc. Chem. Res.* 26: 339-345.
- Pfaltz, A.; Drury III, W. J. (2004) *Design of chiral ligands for asymmetric catalysis: From C₂-symmetric P,P- and N,N-ligands to sterically and electronically nonsymmetrical P,N-ligands*. *Proc. Nat. Acad. of Sc. U. S.A.* 101: 5723-5726.
- Preetz, A.; Drexler, H. J.; Schulz, S.; Heller, D. (2010) *BINAP: Rhodium-diolefin complexes in asymmetric hydrogenation*. *Tetrahedron Asymmetry.* 21: 1226-1231.

- Qian, C. T.; Gao, F. F.; Sun, J. (2000) *First application of amino-TADDOL derivatives in enantioselective addition of diethylzinc to aryl aldehydes: Effect of substituents on the nitrogen atom.* Tetrahedron Asymmetry. 11: 1733-1740.
- Raskatov, J. A.; Thompson, A. L.; Brown, J. M. (2010) *Asymmetric catalysis with 7-ring chelate diphosphines: DIOP, BINAP and conformational mobility.* Tetrahedron Asymmetry. 21: 1737-1744.
- Reetz, M. T.; Mehler, G. (2000) *Highly enantioselective Rh catalyzed hydrogenation reactions based on chiral monophosphite ligands.* Angew. Chem. Int. Ed. 39: 3889-90.
- Reetz, M. T.; Mehler, G. (2003) *Mixtures of chiral and achiral monodentate ligands in asymmetric Rh-catalyzed olefin hydrogenation: Reversal of enantioselectivity.* Tetrahedron Lett. 44: 4593-4596.
- Reetz, M. T.; Mehler, G.; Meiswinkel, A. (2004) *Mixtures of chiral monodentate phosphites, phosphonites and phosphines as ligands in Rh-catalyzed hydrogenation of N-acyl enamines: Extension of the combinatorial approach.* Tetrahedron Asymmetry. 15: 2165-2167.
- Reetz, M. T.; Mehler, G.; Meiswinkel, A.; Sell, T. (2002) *Enantioselective hydrogenation of enamides catalyzed by chiral rhodium-monodentate phosphite complexes.* Tetrahedron Lett. 43: 7941-7943.
- Reetz, M. T.; Sell, T. (2000) *Rhodium-catalyzed enantioselective hydrogenation using chiral monophosphonite ligands.* Tetrahedron Lett. 41: 6333-6336.
- Reetz, M. T.; Sell, T.; Meiswinkel, A.; Mehler, G. (2003) *A new principle in combinatorial asymmetric transition-metal catalysis: Mixtures of chiral monodentate P ligands.* Angew. Chem. Int. Ed. 42: 790-793.
- Reinhold, D. F.; Firestone, R. A.; Gaines, W. A.; Chamerda, J. M.; Sletzing, M. (1968) *Synthesis of L- α -methyldopa from asymmetric intermediates.* J. Org. Chem. 33: 1209-1213.
- Rentsch, K. M. (2002) *The importance of stereoselective determination of drugs in the clinical laboratory.* J. Biochem. Biophys. Methods. 54:1-9.
- Reyes, A.; Juaristi, E. (1995) *Use of (S)- α -methylbenzylamine in the resolution of racemic 2-octanol and α -methylbenzyl alcohol.* Synthetic Commun. 25: 1053-1058.
- Reynolds, G. P.; Elsworth, J. D.; Blau, K. (1978) *Deprenyl is metabolized to methamphetamine and amphetamine in man.* Br. J. Clin. Pharmacol. 6:542-544.

- Richards, R.; Tattersfield, A. E. (1985) *Bronchial β -adrenoceptor blockade following eyedrops of timolol and its isomer L-714,465 in normal subjects*. Br. J. Clin. Pharmacol. 20:459-462.
- Robert, T.; Abiri, Z.; Sandee, A. J.; Schmalz, H. G.; Reek, J. N. H. (2010a) *Phenol-derived chiral phosphine-phosphite ligands in the rhodium-catalyzed enantioselective hydrogenation of functionalized olefins*. Tetrahedron Asymmetry. 21: 2671-2674.
- Robert, T.; Abiri, Z.; Wassenaar, J.; Sandee, A. J.; Romanski, S.; Neudorfl, J. M.; Schmalz, H. G.; Reek, J. N. H. (2010b) *Asymmetric hydroformylation using Taddol-based chiral phosphine - Phosphite ligands*. Organometallics. 29: 478-483.
- Sakaki, J.; Schweizer, W. B.; Seebach, D. (1993) *Catalytic enantioselective hydrosilylation of aromatic ketones using rhodium complexes of TADDOL derived cyclic phosphonites and phosphites*. Helv. Chim. Acta. 76: 2654-2665.
- Schafer, H.; Seebach, D. (1995) *Enantioselective conjugate addition of primary dialkylzinc reagents to 2-aryl- and 2-heteroaryl-nitroolefins mediated by titanium-TADDOLates preparation of enantio-enriched 2-aryl-alkylamines*. Tetrahedron. 51:2305-2324.
- Schull, T. L.; Knight, D. A. (1999) *New chiral phosphine-phosphonites derived from (2R,3R)-dimethyl tartrate, (S)-binaphthol and (1R,2S)-ephedrine*. Tetrahedron Asymmetry. 10: 207-211.
- Secor, R. M. (1963) *Resolution of optical isomers by crystallization procedures*. Chem. Rev. 63: 297-309.
- Seebach, D.; Beck A.; Heckel, A. (2001) *TADDOLs, their derivatives, and TADDOL analogues: Versatile chiral auxiliaries*. Angew. Chem. Int. Ed. 40: 92-138.
- Seebach, D.; Beck, A. K.; Schmidt, B.; Wang, Y. M. (1994) *Enantio- and diastereoselective titanium-TADDOLate catalyzed addition of diethyl and bis(3-buten-1-yl) zinc to aldehydes a full account with preparative details*. Tetrahedron. 50: 4363-4384.
- Seebach, D.; Beck, A.; Hayakawa, M.; Jaeschke, G.; Kuhnle, F.; Nageli, I.; Pinkerton, A. B.; Rheiner, P. B.; Duthaler, R. O.; Rothe, P.; Weigrand, W.; Wunsch, R.; Dick, S.; Nesper, R.; Worle, M.; Gamlich, V. (1997) *TADDOLs on their way to late transition metal complexes-synthesis and crystal structure of N- and S- containing TADDOL-derived compounds*. Bull.Soc.Chim.Fr. 134: 315-331.
- Seebach, D.; Dahinden, R.; Marti, R. E.; Beck, A. K.; Plattner, D. A.; Kuhnle, F. N. M. (1995a) *On the Ti-TADDOLate-catalyzed Diels-Alder addition of 3-butenoyl-1,3-*

oxazolidin-2-one to cyclopentadiene. General features of Ti-BINOLate- and Ti-TADDOLate-mediated reactions. J. Org. Chem. 60: 1788-1799.

- Seebach, D.; Devaquet, E.; Ernst, A.; Hayakawa, M.; Kuhnle, F. N. M.; Schweizer, W. B.; Weber, B. (1995b) *Preparation of PdCl₂ complex of TADDOP the bis(diphenylphosphinite) of TADDOL: Use in enantioselective 1,3-diphenylallylations of nucleophiles and discussion of the mechanism.* Helv. Chim. Acta. 78:1636-1650.
- Seebach, D.; Hayakawa, M.; Sakaki, J.; Schweizer, W. B. (1993) *Derivatives of tetraaryl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4,5-dimethanol (TADDOL) containing nitrogen, sulfur, and phosphorus atoms. New ligands and auxiliaries for enantioselective reactions.* Tetrahedron. 49: 1711-1724.
- Seebach, D.; Pichota, A.; Beck, A. K.; Pinkerton, A. B.; Litz, T.; Karjalainen, J.; Gamlich, V. (1999) *Preparation of TADDOL derivatives for new applications.* Org. Lett. 1: 55-58.
- Shao, M. Y.; Gau, H. M. (1998) *Facile syntheses of TiCl₂ (TADDOLate;L₂), efficient asymmetric ethylation of PhCHO, and an unexpected rearrangement of the tetramethyl analogue of the TADDOL ligand.* Organometallics. 17: 4822-4827.
- Sieber, J. D.; Morken, J. P. (2008) *Asymmetric Ni-catalyzed conjugate allylation of activated enones.* J. Am. Chem. Soc. 130: 4978-4983.
- Smith, S. M.; Thacker, N. C.; Takacs, J. M. (2008) *Efficient amide-directed catalytic asymmetric hydroboration.* J. Am. Chem. Soc. 130: 3734-3735.
- Stangeland, E. L.; Sammakia, T. (1997) *New chiral ligands for the asymmetric copper catalyzed conjugate addition of Grignard reagents to enones.* Tetrahedron. 53:16503-16510.
- Su, L.; Li, X.; Chan, W. L.; Jia, X.; Chan, A. S. C. (2003) *Copper-catalyzed enantioselective conjugate addition of triethylaluminum to 2-cyclopentenone.* Tetrahedron Asymmetry. 14: 1865-1869.
- Takebayashi, S.; Dabral, N.; Miskolzie, M.; Bergens, S. H. (2011) *Experimental investigations of a partial Ru-O bond during the metal-ligand bifunctional addition in noyori-type enantioselective ketone hydrogenation.* J. Am. Chem. Soc. 133: 9666-9669.
- Tanaka, K.; Honke, S.; Urbanczyk-Lipkowska, Z.; Toda, F. (2000) *New chiral hosts derived from dimeric tartaric acid: Efficient optical resolution of aliphatic alcohols by inclusion complexation.* Eur. J. Org. Chem. 18: 3171-3176.
- Teichert, J. F.; Feringa, B. L. (2010) *Phosphoramidites: Privileged ligands in asymmetric catalysis.* Angew. Chem. Int. Ed. 49: 2486-2528.

- Tissot-Croset, K.; Polet, D.; Gille, S.; Hawner, C.; Alexakis, A. (2004) *Synthesis and use of a phosphoramidite ligand for the copper-catalyzed enantioselective allylic substitution. Tandem allylic substitution/ring-closing metathesis.* *Synthesis.* 15: 2586-2590.
- Tobert, J. A.; Cirillo, V. J.; Hitzenberger, G. (1981) *Enhancement of uricosuric properties of indacrinone by manipulation of the enantiomer ratio.* *Clin. Pharmacol. Therapeut.* 29:344-350.
- Tsuji, J.; Yamada, T.; Shimizu, I. (1980) *Syntheses of muscone and exaltone by three-carbon ring expansion.* *J. Org. Chem.* 45:5209-5211.
- Valleix, F.; Nagai, K.; Soeta, T.; Kuriyama, M.; Yamada, K. I.; Tomioka, K. (2005) *Chiral amidophosphane-copper-catalyzed asymmetric conjugate addition of dialkylzinc reagents to nitroalkenes.* *Tetrahedron.* 61: 7420-7424.
- Van den Berg, M.; Minnaard, A. J.; Schudde, E. P.; Van Esch, J.; De Vries, A. H. M.; De Vries, J. G.; Feringa, B. L. (2000) *Highly enantioselective rhodium-catalyzed hydrogenation with monodentate ligands.* *J. Am. Chem. Soc.* 122: 11539-11540.
- Versleijen, J. P. G.; Van Leusen, A. M.; Feringa, B. L. (1999) *Copper(I) phosphoramidite catalyzed asymmetric conjugate addition of dialkylzinc reagents to α,β -unsaturated nitroacetates; an enantioselective route to β -aryl-nitroalkanes.* *Tetrahedron Lett.* 40:5803-5806.
- Villacorta, G. M.; Pulla Rao, C.; Lippard, S. J. (1988) *Synthesis and reactivity of binuclear tropocoronand and related organocopper(I) complexes. Catalytic enantioselective conjugate addition of Grignard reagents to 2-cyclohexen-1-one.* *J. Am. Chem. Soc.* 110:3175-3182.
- Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. (1977) *Asymmetric hydrogenation. Rhodium chiral bisphosphine catalyst.* *J. Am. Chem. Soc.* 99: 5946-5952.
- Vuagnoux-D'Augustin, M.; Alexakis, A. (2007) *Influence of the double-bond geometry of the Michael acceptor on copper-catalyzed asymmetric conjugate addition.* *Eur. J. Org. Chem.* 35:5852-5860.
- Watanabe, H.; Onoda, T.; Kitahara, T.; Mori, K. (1997) *Synthesis of (+)-sorokinianin.* *Tetrahedron Lett.* 38: 6015-6018.
- Wen, J.; Zhao, J.; You, T. J. (2006) *Asymmetric pinacol coupling catalyzed by TADDOL-titanium complexes.* *Mol. Catal. A: Chem.* 245: 278-280.

- Wess, G.; Kessler, K.; Baader, E.; Bartmann, W.; Beck, G.; Bergmann, A.; Jetalla, H.; Bock, K.; Holzstein, G.; Kleine, H.; Schnierer, M. (1990) *Stereoselective synthesis of HR 780 a new highly potent HMG-COA reductase inhibitor*. Tetrahedron Lett. 31: 2545-2548.
- Worrall, D. E. *Nitrostyrene*. Org. Synth. Coll. Vol. 1:413.
- Xie, J. H.; Zhu, S. F.; Zhou, Q. L. (2011) *Transition metal-catalyzed enantioselective hydrogenation of enamines and imines*. Chem. Rev. 111: 1713-1760.
- Xie, Y.; Huang, H.; Mo, W.; Fan, X.; Shen, Z.; Shen, Z.; Sun, N.; Hu, B.; Hu, X. (2009) *Design and synthesis of new chiral pyridine-phosphite ligands for the copper-catalyzed enantioselective conjugate addition of diethylzinc to acyclic enones*. Tetrahedron Asymmetry. 20: 1425-1432.
- Xie, Y.; Huang, H.; Mo, W.; Fan, X.; Shen, Z.; Sun, N.; Hu, B.; Hu, X. (2009) *Design and synthesis of new chiral pyridine-phosphite ligands for the copper-catalyzed enantioselective conjugate addition of diethylzinc to acyclic enones*. Tetrahedron Asymmetry. 20:1425-1435.
- Yoon, T. P.; Jacobsen, E. N. (2003) *Privileged chiral catalysts*. Science. 299: 1691-1693.
- Yoshio, I.; Ariza, X.; Beck, A.; Bohác, A.; Grante, C.; Gawley, R.; Kuhnle, F.; Tuleja, J.; Wang, Y.; Seebach, D. (1994) *Preparation and structural analysis of several new tetraaryl-1,3-dioxolane-4,5-dimethanols (TADDOL'S) and TADDOL analogs, their evaluation as titanium ligands in the enantioselective addition of methyltitanium and diethylzinc reagents to benzaldehyde, and refinement of the mechanistic hypothesis*. Helv. Chim. Acta. 77: 2071-2109.
- Young, J. F.; Osborn, J. A.; Jardine, F. H.; Wilkinson, G. (1965) *Hydride intermediates in homogeneous hydrogenation reactions of olefins and acetylenes using rhodium catalysts*. Chem. Commun. 7: 131-132.
- Yu, R. T.; Rovis, T. (2006) *Enantioselective rhodium-catalyzed [2+2+2] cycloaddition of alkenyl isocyanates and terminal alkynes: Application to the total synthesis of (+)-lasubine II*. J. Am. Chem. Soc. 128: 12370-12371.
- Zaugg, H. E. (1955) *A mechanical resolution of dl-methadone base*. J. Am. Chem. Soc. 77: 2910.