

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica I



**HIDROXIAMIDAS VS. AMINO ALCOHOLES
COMO LIGANDOS PARA LA ADICIÓN
ENANTIOSELECTIVA DE REACTIVOS
ORGANOZÍNCICOS A ALDEHÍDOS.**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Tomás de las Casas Engel

Bajo la dirección de los doctores

Santiago de la Moya Cerero
Beatriz Lora Maroto

Madrid, 2011

ISBN:

© Tomás de las Casas Engel, 2010

I.3.2. Derivados de alcanfor como ligandos quirales

El primer ligando con un esqueleto carbonado quiral fue el (+)-DIOP **19** (Figura I.12), diseñado por Kagan y col. y empleado para catalizar la reacción de hidrogenación de dobles enlaces.⁵² En este ligando, la disposición espacial de los sustituyentes tiene el efecto de forzar el ligando hacia una única conformación, ayudando a la mejor transferencia de la información estereoquímica.

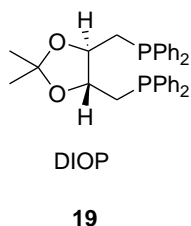


Figura I.12: (+)-DIOP, diseñado por Kagan y col.

Este ejemplo demostró la viabilidad de usar sustratos naturales con carbonos estereogénicos, fácilmente accesibles desde la *Chiral Pool*, simplificando enormemente la síntesis del ligando quiral. Una de las estructuras de la *Chiral Pool* más utilizadas para este fin es la del biciclo[2.2.1]heptano (norbornano), presente en el alcanfor

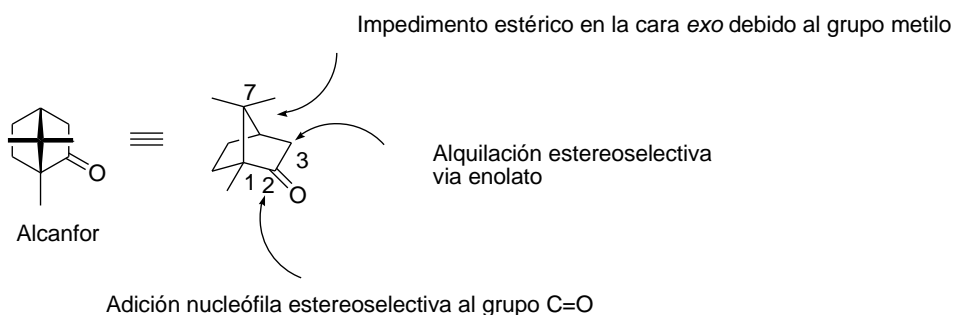


Figura I.13: Funcionalizaciones estereoselectivas mas frecuentes de alcanfor.

⁵² Anteriormente a este ligando la quiralidad se situaba en el átomo de fósforo, pensándose que si la quiralidad se situaba en el esqueleto carbonado estaría demasiado lejos del centro reactivo para ejercer una buena estereodiferenciación: Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1971**, 481.

(Figura I.13). Ambos enantiómeros de este terpeno son naturales y comerciales. Además, es posible funcionalizarlo en varias posiciones de manera altamente estereoselectiva, así como llevar a cabo fragmentaciones y reagrupaciones regio- y estereocontroladas en su esqueleto hidrocarbonado (Figura I.13). Por otro lado, debido a la rigidez del biciclo norbornánico, se consiguen excelentes estereodiferenciaciones en los procesos asimétricos en los que se emplean derivados de alcanfor como agentes de transferencia de quiralidad.

La importancia del esqueleto norbornánico como fuente de quiralidad se ha manifestado en un importante volumen de publicaciones que describen el empleo de derivados de alcanfor como auxiliares, reactivos, ligandos y catalizadores quirales.⁵³

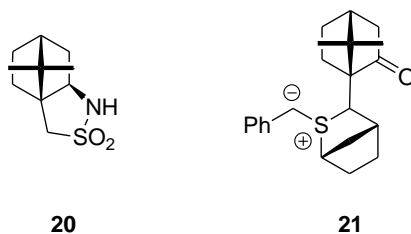


Figura I.14: Derivados de alcanfor empleados como ligando (**20**, sultama de Oppolzer) y como catalizador quiral (**21**, iluro de azufre de Aggarwal).

⁵³ Por ejemplo ver: (a) Hanessian, S. *Total Synthesis of Natural Products: The Chiron Approach*. Pergamon Press: New York, 1983. (b) Money, T. *Nat. Prod. Rep.* **1985**, 2, 253. (c) Oppolzer, W. *Tetrahedron* **1987**, 43, 1969. (d) Paquette, L. A.; Doherty, A. M. *Poliquinane Chemistry: Syntheses and Reactions*. Springer Verlag: Berlin, 1987. (e) Money, T. *Studies in Natural Products Chemistry*. Atta-ur-Rahmann. Elsevier: Amsterdam, 1989. (f) Noyori, R.; Kitamura, M. *Modern Synthetic Methods*. Springer: Berlin, 1989. (g) Ho, T.-L. *Enantioselective Synthesis: Natural Products from Chiral Terpenes*. John Wiley and Sons: New York, 1992. (h) Blaser, H.-U. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 935. (i) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*. John Wiley and Sons: New York, 1994. (j) Koskinen, A. *Asymmetric Synthesis of Natural Products*. John Wiley and Sons: Chichester, 1998. (k) Aggarwal, V. K.; Alonso, E.; Hynd, G.; Lydon, K. M.; Palmer, M. J.; Porcelloni, M.; Studly, J. R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, 40, 1430. (l) Paquette, L. A. *Handbook Reagents for Organic Synthesis: Chiral Reagents for Asymmetric Synthesis*. John Wiley & Sons: Chichester, 2003. (m) Aggarwal, V. K.; Vasse, J.-L. *Org. Lett.* **2003**, 5, 3987. (n) Aggarwal, V. K.; Richardson, J. *Chem. Commun.* **2003**, 2644. (o) Aggarwal, V. K.; Winn, C. L. *Acc. Chem. Res.* **2004**, 37, 611. (p) Aggarwal, V. K.; Fang, G. Y.; Schmidt, A. T. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 1642. (q) Berkessel, A.; Gröger, H. *Asymmetric Organocatalysis*. Wiley-VCH: Weinheim, 2005. (r) Langlois, Y.; Kouklovski, C. *Synlett* **2009**, 19, 3065. Ver también referencia 1f.

Además de los muy conocidos DAIB (**1**, Figura I.1) o MIB (**3**, Figura I.5), empleados en la adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos, existen otros muchos ejemplos del empleo de este tipo de derivados en otras reacciones asimétricas de interés, como la sultama de Oppolzer, **20** (Figura I.14),⁵⁴ empleada como auxiliar quiral, o el iluro de azufre de Aggarwal, **21** (Figura I.14) empleado como organocatalizador en la síntesis asimétrica de epóxidos a partir de aldehídos.^{53m-p}

I.4. Estudios de correlación estructura-actividad catalítica

Una parte importante en el desarrollo de ligandos quirales la constituyen los estudios de correlación estructura-actividad catalítica. Mediante estos estudios es posible determinar los factores estructurales que deben poseer los ligandos para ejercer una buena actividad catalítica, por lo que son herramientas importantes para el diseño optimizado de ligandos quirales. Además, estos estudios son muy útiles para plantear (o corroborar) los posibles mecanismos de actuación de los ligandos.

Sin embargo, son pocos los estudios realizados sobre la correlación estructura-actividad catalítica en adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos, posiblemente debido a la dificultad para la obtención de series suficientemente amplias de ligandos relacionados estructuralmente. Los estudios más interesantes se encuentran prácticamente restringidos a las series de ligandos basados en norbornano, fundamentalmente derivados de alcanfor, y en la mayoría de los casos a isoborneoles, por su fácil obtención.

Dentro de estos estudios, se puede distinguir dos grandes grupos: los dedicados a discernir la influencia de los efectos estéricos en la actividad catalítica, y los dedicados a la influencia de los efectos electrónicos en dicha actividad. A continuación se expone una breve revisión de los estudios de correlación estructura-actividad catalítica

54 En la bibliografía sintética pueden encontrarse numerosos ejemplos del uso de la sultama de Oppolzer. Una interesante revisión es: (a) Kim, B. H.; Curran, D. P. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 293. Otros ejemplos son: (b) Mizojiri, R.; Urabe, H.; Sato, F. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 2666. (c) Boulet, S. L.; Paquette, L. A. *Synthesis* **2002**, 895. (d) Naeslund, C.; Ghirmai, S.; Sjöberg, S. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 1181. (e) Isleyen, A.; Gonsky, C.; Ronald, R. C.; Garner, P. *Synthesis* **2009**, *8*, 1261.

realizados hasta la fecha.

I.4.1. Efectos estéricos

En nuestro grupo de investigación se han realizado estudios de correlación estructura-actividad catalítica, para ligandos derivados de alcanfor y fencona, en etilación enantioselectiva de benzaldehído; en concreto, se han estudiado β -, γ - y δ -amino alcoholes con esqueleto norbornánico.⁵⁵ Dentro de estos estudios se consideraron por un lado factores clave condicionados por la estructura del esqueleto carbonado y, por otro, por la tipología estructural de la agrupación funcional.

I.4.1.1. Influencia de la estructura del esqueleto carbonado

Como ya se ha mencionado anteriormente, los β -amino alcoholes constituyen uno de los grupos más numerosos de ligandos quirales empleados para la adición enantioselectiva de dialquilzinc a aldehídos, en especial los *N,N*-dialquilados. El papel catalítico de los β -amino alcoholes en esta reacción ha sido ampliamente estudiado y explicado en base al modelo de estados de transición propuesto por Noyori (véase apartado I.2). No obstante, los condicionantes mecanístico-funcionales del DAIB no siempre son extrapolables a otros amino alcoholes con diferente estructura.

En este sentido, nuestro grupo de trabajo ha realizado un gran esfuerzo sintético encaminado a la obtención de nuevos amino alcoholes norbornánicos análogos al DAIB, pero con distintos condicionantes estructurales. Algunos de estos amino alcoholes están representados en la Figura I.15.

55 (a) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Martínez-Ruiz, P.; Chicharro Villas, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1. (b) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Martínez-Ruiz, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1457. (c) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1959. (d) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 753. (e) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Lora Maroto, B. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 3055. (f) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Martínez-Ruiz, P.; Díaz Morillo, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 742. (g) García Martínez, A.; Teso Vilar, E.; García Fraile, A.; de la Moya Cerero, S.; Martínez-Ruiz, P.; Díaz Morillo, C. *Chirality* **2010**, *8*, 778.

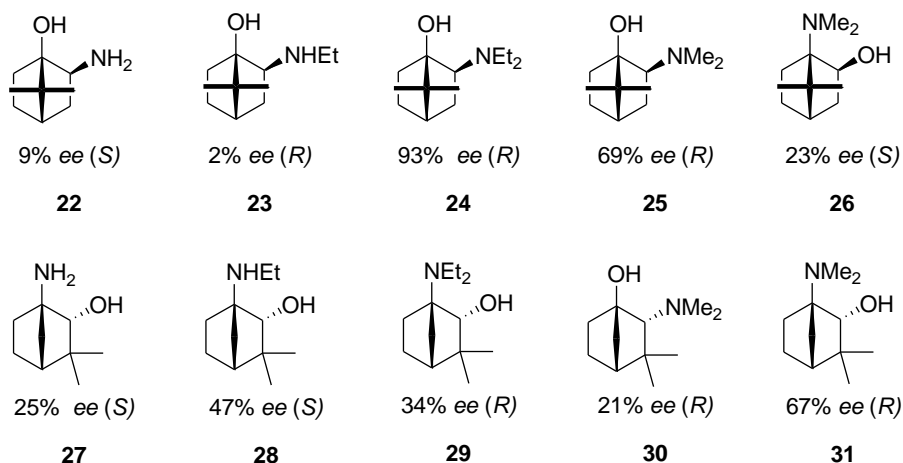


Figura I.15: Algunos β -amino alcoholes basados en norbornano, sintetizados y estudiados por García Martínez y col.⁵⁶

Todos ellos tienen como característica estructural común un esqueleto básico norbornánico *gem*-dimetilado (como el DAIB), y la situación de uno de los grupos coordinativos (hidroxilo o amino) en una posición cabeza de puente.⁵⁷ Se ha evaluado la actividad catalítica de estos ligandos en la adición de dietilzinc a benzaldehído, observándose un amplio intervalo de estereoselectividades y diferente curso estereoquímico (sentido preferente de la estereodiferenciación). El mejor resultado se ha obtenido para el amino alcohol derivado de fencona **24**, con el que se ha conseguido un 93% de *ee* en la etilación de benzaldehído (Figura I.15).

Las posiciones relativas de los grupos hidroxilo y amino en el esqueleto norbornánico, así como la sustitución alquílica del grupo amino y la posición del grupo *gem*-dimetilo, juegan un papel crucial en la transferencia de quiralidad.⁵⁸ Sin embargo, se ha demostrado que la combinación de estos factores no sigue la misma tendencia para todos los β -amino alcoholes estudiados. Así, para la serie de los ligandos dimetilados en la posición C7 (ver Figura I.13) la mayor enantioselectividad se consigue cuando el

56 Se indica el *ee* alcanzado en la etilación de benzaldehído. Entre paréntesis se indica el sentido preferente de la estereodiferenciación.

57 A diferencia de lo que sucede en el DAIB de Noyori, los grupo hidroxilo y amino no son totalmente coplanares en estos ligandos.

58 Por ejemplo, se ha observado que un aumento del grado de sustitución alquílica en el átomo de nitrógeno aumenta la efectividad del catalizador.

grupo hidroxilo ocupa la posición cabeza de puente y el grupo amino la posición C2-*exo*, mientras que para la serie dimetilada en la posición C3, sucede lo contrario.

I.4.1.2. Influencia de la tipología estructural de la agrupación funcional

La utilización de γ - y δ -amino alcoholes como ligandos quirales en procesos asimétricos ha sido menos estudiada que la de los β -amino alcoholes. En ambos casos, el átomo de zinc forma parte de un anillo más flexible (de 6 ó 7 miembros respectivamente) en el correspondiente quelato de zinc (Figura I.16).

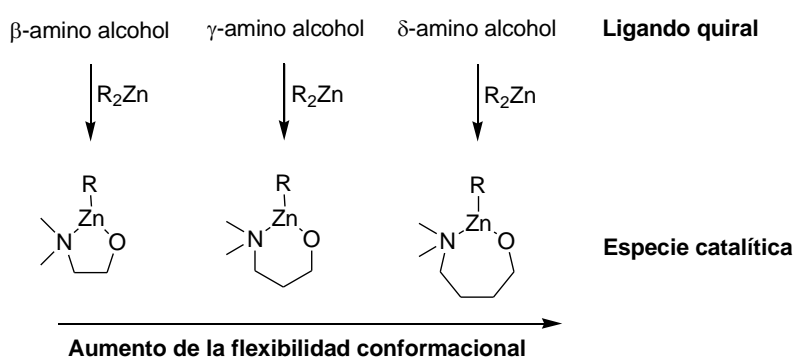
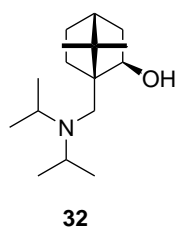


Figura I.16: Relación entre el tipo de ligando quiral y la flexibilidad de la especie catalítica.

Por este motivo, la rigidez del ligando juega un papel muy importante en la limitación de la libertad conformacional de tales especies catalíticas, en particular alrededor de los átomos de oxígeno y nitrógeno.



82% ee (*R*)

Figura I.17: γ -Amino alcohol derivado de isborneol desarrollado por Oppolzer y col.⁵⁶

El primer ejemplo de un γ -amino alcohol derivado del isoborneol empleado como ligando en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído fue descrito por Oppolzer en el año 1988, mostrando buena inducción asimétrica (Figura I.17).⁵⁰

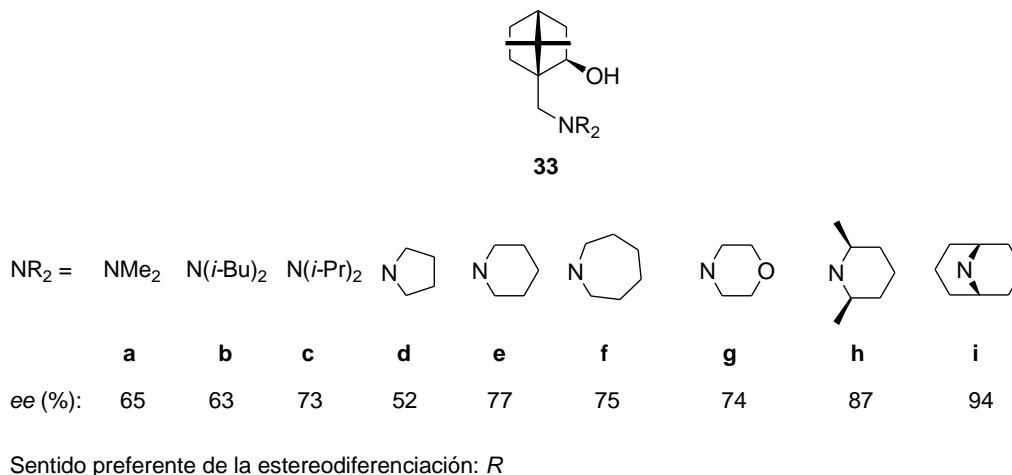


Figura I.18: γ -Amino alcoholes estudiados por Aoyama y col.⁵⁶

Recientemente, Aoyama y col. han preparado una serie de ligandos de este tipo a partir de ácido cetopínico y han evaluado su actividad catalítica consiguiendo excesos enantioméricos que van de moderados a excelentes (Figura I.18).⁵⁹ Esta serie permite estudiar la influencia del impedimento estérico alrededor del átomo de nitrógeno en la actividad catalítica.

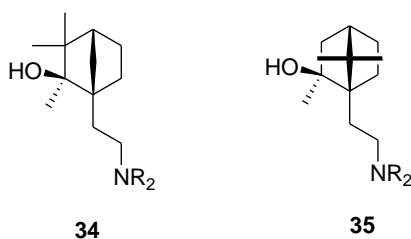


Figura I.19: δ -Amino alcoholes sintetizados por Fujita y col.

Por otro lado, Fujita y col. desarrollaron una estrategia sintética para la obtención de

⁵⁹ Hari, Y.; Aoyama, T. *Synthesis* **2005**, 4, 583.

δ -amino alcoholes *N,N*-dialquilados (Figura I.19), lo que les permitió posteriormente realizar un estudio acerca de la influencia de la sustitución alquímica en el átomo de nitrógeno, así como de la posición del grupo *gem*-dimetilo (C3 vs. C7), sobre la actividad catalítica de dichos ligandos.⁶⁰

Continuando en esta línea, en nuestro grupo de trabajo se prepararon series de δ -amino alcoholes quirales análogos a los descritos por Fujita, a partir de alcanfor o fencona, mediante una ruta sintética alternativa y sencilla que, adicionalmente, permite la variación de la sustitución y la configuración relativa del carbono hidroxílico en posición C2 del anillo norbornánico.^{55c-e} Dichos ligandos se probaron en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído, mostrando un amplio intervalo de efectividad catalítica (Figura I.20). Así, se comprobó que, en los ligandos que proceden de alcanfor, un mayor impedimento estérico, ejercido por el grupo unido al carbono hidroxílico (R, en la Figura I.20), produce una disminución brusca del *ee*.^{55c} Otras correlaciones análogas efectuadas atañen a la disposición *exo* vs. *endo*^{55d} del grupo hidroxilo o a la posición C3 vs. C7 del grupo *gem*-dimetilo.^{55e}

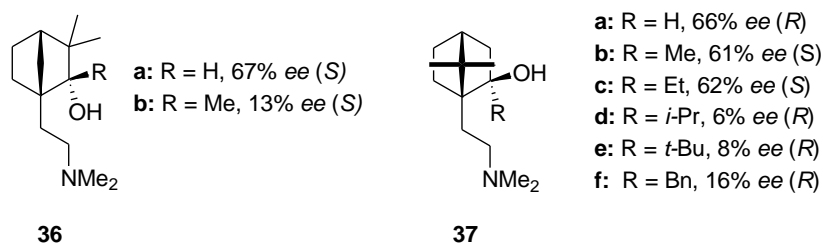


Figura I.20: δ -Amino alcoholes probados en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído por García Martínez y col.⁵⁶

La posibilidad de obtener β -, γ , y δ -amino isoborneoles ha permitido a nuestro grupo la realización de los primeros estudios sobre la influencia de la flexibilidad conformacional en la actividad catalítica.^{55f} Todas estas correlaciones, consideradas de

60 (a) Hanyu, N.; Mino, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 4587. (b) Hanyu, N.; Auki, T.; Mino, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 2971. (c) Hanyu, N.; Auki, T.; Mino, T.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4127. (d) Mino, T.; Hata, S.; Ohtaka, K.; Sakamoto, M.; Fujita, T. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 4837. (e) Fujita, T.; Hanyu, N.; Mino, T.; Sakamoto, M. *Synthesis* **2001**, 1846.

forma conjunta, están contribuyendo al conocimiento de cómo influyen los efectos estéricos en la actividad catalítica de estos sistemas y, por tanto, a la optimización del diseño de este tipo de herramientas quirales.⁶¹

I.4.2. Efectos electrónicos

Casi todos los estudios de correlación estructura-actividad catalítica realizados para la adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos versan sobre la influencia de los efectos estéricos de los ligandos. Sin embargo, los estudios sobre los efectos electrónicos son muy escasos y, aunque sí se han estudiado otros efectos directamente relacionados con ellos, como son la influencia del grupo de simetría (C_1 , C_2 y C_3) o de la polifuncionalización, que implican la presencia de otros grupos coordinativos en la estructura del ligando, éstos no han sido racionalizados de manera sistemática.

I.4.2.1. Influencia de la simetría

La presencia de un eje de simetría C_2 en un ligando quiral puede reducir el número de los posibles estados de transición diastereoméricos competitivos. Debido a esto, compuestos con esta simetría deberían exhibir mejores capacidades estereodiferenciadoras que sus análogos de simetría C_1 .⁶² Por otra parte, existen ventajas adicionales en el empleo de ligandos de simetría C_2 . Por ejemplo, se puede facilitar la síntesis del ligando mediante métodos como la dimerización de una unidad monomérica o la derivatización de un bloque de construcción quiral de simetría C_2 . Además, los

61 Por ejemplo ver: (a) Joshi, S. N.; Malhotra, S. V. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1763. (b) Scarpi, D.; Lo Galbo, F.; Occhiato, E. G.; Guarna, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1319. (c) de Oliveira, L. F.; Costa, V. E. U. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2583. (d) Grošelj, U.; Bevk, D.; Jakše, R.; Meden, A.; Stanovnik, B.; Svete, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2187. (e) Tanyeli, C.; Sünbül, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 2039. (f) Blay, G.; Fernández, I.; Hernández-Olmos, V.; Marco-Alexandre, A.; Pedro, R. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1953. (g) Roudeau, R.; Gómez Pardo, D.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2388. (h) Scarpi, D.; Lo Galbo, F.; Guarna, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1409.

62 Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581.

espectros de RMN, tanto del ligando como de los complejos se simplifican, al igual que el análisis mecanístico y la racionalización de resultados.

Así, no es sorprendente que desde la introducción del DIOP **19** (Figura I.12), hayan emergido numerosos ligandos quirales de estas características. En el desarrollo de este tipo de ligandos destacan los nitrogenados por su alta efectividad catalítica en diferentes reacciones asimétricas, como las semicorrinas,⁶³ las bis(oxazolinas)⁶⁴ y las 2,2'-bipiridinas.⁶⁵ Algunos ejemplos de ligandos de simetría C_2 derivados de alcanfor se muestran en la Figura I.21.^{65,66}

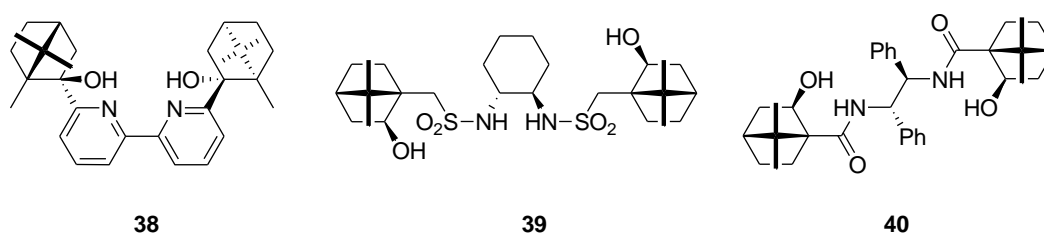


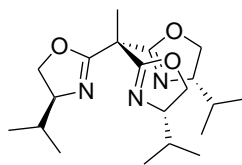
Figura I.21: Algunos ligandos quirales con simetría C_2 basados en alcanfor.

- 63 (a) Fritschi, H.; Leutenegger, U.; Pfaltz, A. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1986**, *25*, 1005. (b) Fritschi, H.; Leutenegger, U.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta.* **1988**, *71*, 1553. (c) Fritschi, H.; Leutenegger, U.; Siegmann, K.; Pfaltz, A.; Keller, W.; Kratky, C. *Helv. Chim. Acta.* **1988**, *71*, 1541. (d) Muller, D.; Umbricht, G.; Weber, B.; Pfaltz, A. *Helv. Chim. Acta.* **1991**, *74*, 232.
- 64 Algunos ejemplos interesantes son: (a) Evans, D. A.; Woerpel, K. A.; Hinman, M. M.; Faul, M. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 726. (b) Gant, T. G.; Noe, M. C.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 8745. (c) Uozumi, Y.; Kyota, H.; Kishi, E.; Kitayama, K.; Hayashi, T.; *Tetrahedron: Asymmetry* **1996**, *7*, 1603. (d) Guillemot, G.; Neuburger, M.; Pfaltz, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8960. (e) Nishiyama, H.; Ito, J.-I. *Chem. Rec.* **2007**, *7*, 159.
- 65 (a) Ito, K.; Tabuchi, S.; Katsuki, T. *Synlett* **1992**, 575. (b) Ito, K.; Katsuki, T. *Synlett* **1993**, 638. (c) Ito, K.; Katsuki, T. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 2661. (d) Kwong, H.-L. Lee, W.-S.; Chiu, W.-H.; Wong, W.-T. *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 1043. (e) Kwong, H.-L. Lee, W.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3791. (f) Rios, R.; Liang, J.; Lo, M. M. C.; Fu, G. C. *Chem. Commun.* **2000**, 377. (g) Lötscher, D.; Rupprecht, S.; Stoecki-Evans, H.; von Zelewsky, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4341. (h) Wong, H. L.; Tian, Y.; Chan, K. S. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 7723. (i) Malkov, A. V.; Bella, M.; Langer, V.; Kocovský, P. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3047. (j) Yeung, C.-T.; Teng, P.-F.; Yeung, H.-L.; Wong, W.-T.; Kwong, H.-L. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3859. (k) Piehler, T.; Luetzen, A. *J. Chem. Sci.* **2010**, *65*, 329.
- 66 (a) Hwang, C.-D.; Uang, B.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3979. (b) Prieto, O.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1629. (c) Chang, C.-W.; Yang, C.-T.; Hwang, C.-D.; Uang, B.-J. *Chem. Commun.* **2002**, 54. (d) Yus, M.; Ramón, D. J.; Prieto, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1103. (e) Ramón D. J.; Yus, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 284. (f) Yus, M.; Ramón, D. J. *Pure Appl. Chem.* **2005**, *77*, 2111. (g) Forrat, V. J.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2054. (h) Ramón, D. J.; Yus, M. *Synlett* **2007**, 2309. (i) Forrat, V.; Ramón D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2008**, *19*, 537. (j) Forrat, V.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, *20*, 65.

Entre éstos, merece destacarse la bis(hidroxisulfonamida) **39** (Figura I.21), desarrollada por Yus y col. y empleada con éxito en la adición de reactivos organozíncicos a cetonas en presencia de tetraisopropóxido de titanio.^{66b,d-j}

La influencia de la simetría C_3 está poco estudiada, en comparación con la simetría C_1 o C_2 . Sin embargo, este tipo de simetría es interesante por aparecer con frecuencia en enzimas, influyendo decisivamente en el reconocimiento molecular de sus sustratos.⁶⁷

Un ejemplo ilustrativo es el ligando de simetría C_3 , **13** (Figura I.9), utilizado con éxito por Du y col. en reacciones de alquilación de aldehídos. Gade y col. han diseñado de manera biomimética tris(oxazolinas), **41** (Figura I.22), empleadas en transesterificaciones, basándose en los centros de coordinación de muchas metaloenzimas de zinc, las cuales emplean ligandos tripodales de tris(histidina) como dadores de nitrógeno en la coordinación con el metal.⁶⁸



41

Figura I.22: Tris(oxazolina) de Gade de diseño biomimético.

I.4.2.2. Influencia de la polifuncionalización

El efecto de la polifuncionalización está íntimamente relacionado con la simetría, de manera que un aumento de la funcionalización suele conseguirse a expensas de un cambio del grupo de simetría, de C_1 a C_2 y C_3 (por ejemplo, ver ligandos piridínicos, **42** y **45**, en la Figura I.23), lo que complica la racionalización de la influencia de ambos efectos sobre la actividad catalítica, no existiendo estudios de correlación estructura-actividad catalítica que demuestren el papel individual de ambos condicionantes

⁶⁷ Gibson, S. E.; Castaldi, M. P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4718.

⁶⁸ (a) Dro, C.; Bellemin-Laponnaz, S.; Welter, R.; Gade, L. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 4479. (b) Parkin, G. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 699.

estructurales.

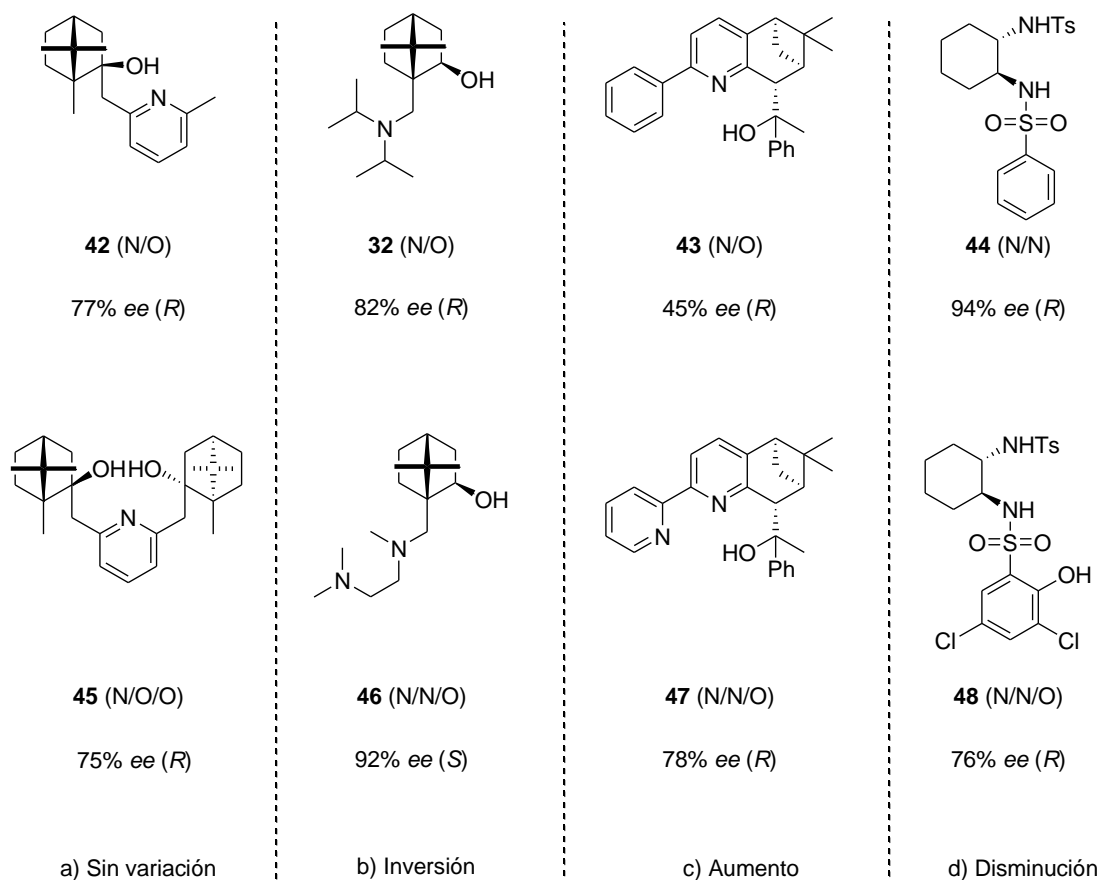


Figura I.23: Ligandos bidentados frente a ligandos tridentados.⁵⁶

Desde que Noyori describió el DAIB, se han descrito numerosos ligandos bidentados, la mayoría del tipo N/O, y estudiado su comportamiento catalítico en la adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos. Por otro lado, los ligandos tridentados han sido mucho menos estudiados. Sería de esperar que un ligando tridentado confiriera mayor rigidez al quelato de zinc que un bidentado y, por tanto, incrementara la enantioselectividad de la reacción. Sin embargo, esto no siempre es así, siendo el papel que juega el tercer punto de coordinación más complicado y desconocido.

Así, los pocos estudios existentes de comparación entre ligandos bi- y tridentados

muestran tendencias diferentes, desde no observarse variación (caso a, Figura I.23),⁶⁹ hasta resultar enantioselectividades opuestas (caso b, Figura I.23),⁵⁰ pasando por aumento (caso c, Figura I.23)⁷⁰ o disminución del *ee* (caso d, Figura I.23).⁷¹

Oppolzer y col. propusieron un modelo de estados de transición para el ligando tridentado **46** (Figura I.24).⁵⁰ Este modelo difiere del propuesto por Noyori para el DAIB, **1**, utilizado con éxito para una gran variedad de amino alcoholes. El modelo de Oppolzer supone la existencia de especies en las que el átomo de zinc del catalizador se encuentra pentacoordinado y no tetracoordinado, lo que produce una diferencia estructural que conduce a que la pareja de estados de transición diastereoméricos más estable sea la *sin* y no la *anti*, a diferencia de lo que ocurre con el ligando bidentado **32**.

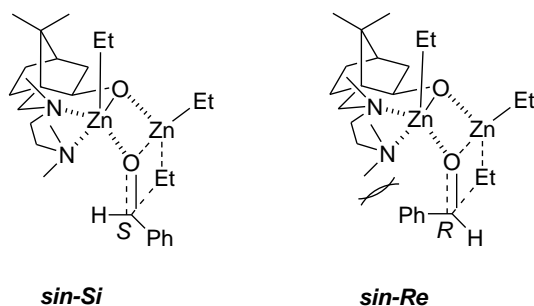


Figura I.24: Modelo de estados de transición propuesto por Oppolzer para zinc pentacoordinado con los anillos (6/4/4) en disposición *sin* para el ligando **46**.

El modelo de Oppolzer predice el *S* como sentido preferente de la estereodiferenciación, ya que el estado de transición *sin-Re* está inestabilizado por una interacción estérica entre el fenilo y los grupos alquilo del segundo átomo de nitrógeno (ver Figura I.24).

De manera análoga, Hoshino y col.³⁹ proponen, como estado de transición para el ligando tridentado **4** (Figura I.5), una especie bimetálica de zinc, en la que el átomo de zinc catalítico está también pentacoordinado, y que predice el *S* como sentido preferente

69 Le Goanvic, D.; Holler, M.; Pale, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 119.

70 Collomb, P.; Zelewsky, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3911.

71 Bisai, A.; Singh, P. K.; Singh, V. K. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 598.

de la estereodiferenciación (Figura I.25).

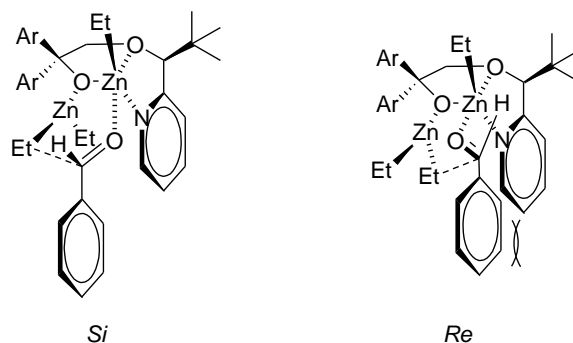


Figura I.25: Modelo de estados de transición para el ligando 4 de Hoshino.

Además de estudios comparativos entre ligandos bi- y tridentados se han realizado otros estudios, como el llevado a cabo por Martens y Brunet, sobre el efecto de la polioxigenación en β -amino alcoholes derivados de cisteína, metionina y leucina.⁷² Los autores observaron una inversión en el sentido de la estereodiferenciación al variar el número de oxígenos adicionales en los ligandos. A partir de estudios computacionales proponen que el mecanismo de reacción propuesto por Noyori sólo es aplicable cuando el resto oxigenado es el morfolino. Sin embargo para ciclos mayores, con más oxígenos, los cálculos computacionales no concuerdan con los datos experimentales, por lo que concluyen que deben existir otros efectos, aparte de los estéricos, que afectan a la estereoselectividad, no quedando claro en estos casos cuál es el mecanismo de la reacción.

72 (a) Kossemjans, M.; Pennemann, H.; Martens, J.; Juanes, O.; Rodríguez-Ubis, J. C.; Brunet, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4123. (b) Juanes, O.; Rodríguez-Ubis, J. C.; Brunet, E.; Pennemann, H.; Kossemjans, M.; Martens, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3323.

II. OBJETIVOS Y PLAN DE TRABAJO

Los antecedentes anteriormente comentados reflejan el interés de la reacción de adición enantioselectiva de reactivos organozínicos a aldehídos promovida por ligandos quirales (véase apartado I.1.) y la importancia de desarrollar nuevos ligandos quirales para dicho proceso que mejoren las prestaciones de los ya establecidos (véase apartado I.3.).

En base a este interés, nos hemos propuesto como objetivo principal de esta tesis doctoral el desarrollo de nuevos ligandos quirales para la comentada reacción que, pudiendo ser altamente eficaces, fueran también sostenibles económicamente desde el punto de vista de su obtención.

La importancia de los aminoisoborneoles derivados de alcanfor como ligandos quirales en este proceso asimétrico (véase el apartado I.3.2), unido al precedente descrito por Noyori sobre el uso de 10-amino-10-oxoisoborneoles fácilmente obtenibles a partir de ácido cetopínico (ver apartado I.3.1), nos llevó a plantearnos la posibilidad de optimizar el diseño de estos 10-amino-10-oxoisoborneoles, con objeto de mejorar su moderada eficiencia catalítica y conseguir, de esta forma, que dicha tipología estructural pudiera servir al objetivo planteado.

Para desarrollar dicha optimización resultan imprescindibles los estudios de correlación estructura-actividad catalítica en 10-amino-10-oxoisoborneoles, hasta ahora inéditos. Por otro lado, estos estudios deben ser comparados con los relativos a los de los 10-aminoisoborneoles relacionados estructuralmente, que ya han sido iniciados por varios autores (ver apartado I.4), aunque con sorprendente escasez de información sobre la influencia de los efectos electrónicos (p.e. influencia de la polifuncionalización), en comparación con la de los estéricos (véase el apartado I.4). Por ello, nos hemos planteado los siguientes subobjetivos:

1. Completar el estudio de la influencia de los efectos electrónicos y estéricos, derivados de la variación en el grado de funcionalización (ligandos N/O vs. ligandos N/O/O y N/N/O) y grupo de simetría (C_1 vs. C_2 y C_3), en la actividad catalítica de 10-aminoisoborneoles.

2. Estudiar la influencia de la variación del grupo funcional (amido vs. amino) en la actividad catalítica (10-amino vs. 10-amino-10-oxoisoborneoles).

3. Diseñar 10-amino-10-oxoisoborneoles altamente efectivos, que puedan ser utilizados como ligandos económicamente sostenibles.

En base a estos subobjetivos, el plan de trabajo planteado para su consecución se desarrolla en las siguientes actividades: (1) *síntesis* de nuevos ligandos norbornánicos derivados de ácido cetopínico con las estructuras adecuadas a los objetivos que se pretende alcanzar (*vide supra*), (2) *evaluación de la actividad catalítica* de dichos ligandos, (3) *establecimiento de correlaciones estructura-actividad catalítica* y, (4) *diseño optimizado de ligandos*.

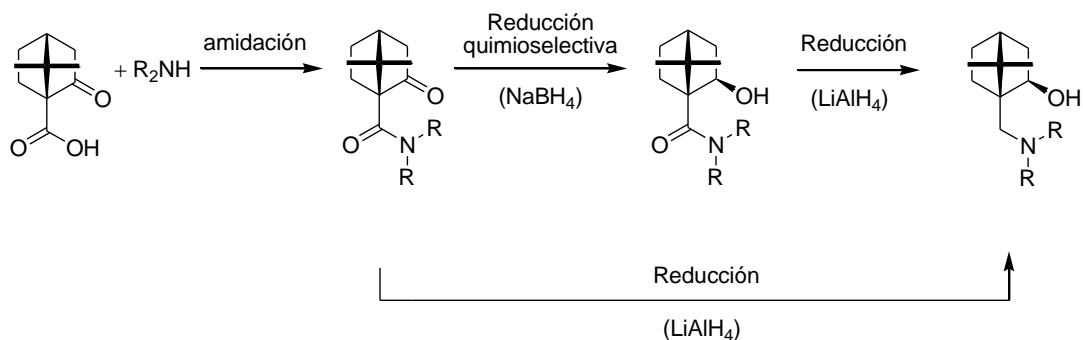
II.1. Síntesis de ligandos derivados de ácido (1S)-cetopínico objeto de estudio: 10-aminoisoborneoles y 10-amino-10-oxoisoborneoles de simetría C_1 , C_2 y C_3

La síntesis de los ligandos de simetría C_1 puede desarrollarse fácilmente y en serie a partir de ácido (1S)-cetopínico comercial (Esquema II.1). Así, la acilación estándar de distintas aminas secundarias de tipo R_2NH ($R =$ alquilo), utilizando carbodiimida como activante, debe conducir a las correspondientes cetopinamidas. Seguidamente, la reducción estereocontrolada con $LiAlH_4$ deberá conducir a los correspondientes 10-aminoisoborneoles (ligandos N/O de tipo amino alcohol), mientras que la reducción de dichas cetoamidas con $NaBH_4$ deberá conducir de forma estereocontrolada a los correspondientes 10-amino-10-oxoisoborneoles (ligandos O/O de tipo hidroxiamida).

La utilización de aminas secundarias heterofuncionalizadas, como morfolina (ya estudiada por Aoyama en el caso del correspondiente 10-aminoisoborneol) (véase **33g** en la Figura I.18 en el apartado I.4.1.2) o 4-metilpiperazina, permitiría estudiar la presencia de otros grupos funcionales coordinativos en el correspondiente ligando (oxígeno extra en el caso de la morfolina, nitrógeno extra en el caso de la 4-metilpiperazina).

La sustitución, en ruta sintética del Esquema II.1, de las aminas secundarias R_2NH por diaminas secundarias simétricas del tipo $(RNH)_2A$, donde A es un espaciador alquílico simétrico, o por triaminas secundarias simétricas del tipo $(RNH)_3B$, donde B

es un espaciador alquílico simétrico, permitirá la obtención de los correspondientes ligandos de simetría C_2 y C_3 (Figura II.1).



Esquema II.1: Procedimiento estándar para la preparación de los ligandos derivados de ácido (1S)-cetopínico objeto de estudio ($R =$ alquilo).

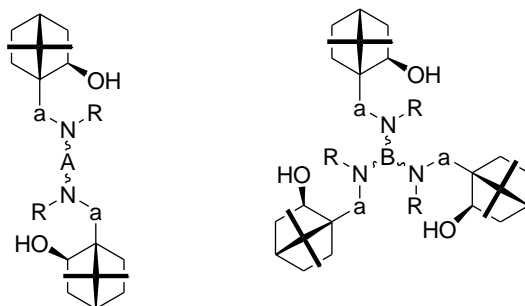


Figura II.1. Ligandos de simetría C_2 y C_3 . A y B espaciadores alquílicos simétricos; $a = CO$ o CH_2 . $R =$ alquilo.

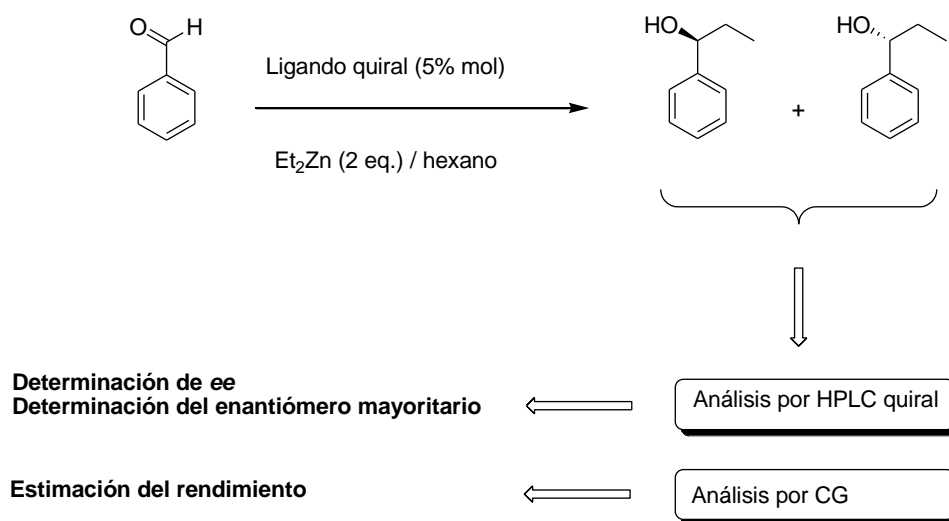
No se descarta el empleo de aminas primarias o con elementos quirales adicionales (por ejemplo *cis*-1,2-ciclohexanodiamina o *trans*-1,2-ciclohexanodiamina).

II.2. Evaluación de la actividad catalítica

Los ligandos quirales obtenidos se probarán como catalizadores en la reacción de adición de dietilzinc a benzaldehído (Esquema II.2), en condiciones estándar, con objeto de poder establecer posteriores comparaciones. La actividad catalítica de los ligandos se medirá en términos del grado de estereodiferenciación conseguido (*ee* alcanzado), del sentido de dicha estereodiferenciación (configuración del enantiómero mayoritario

obtenido) y del rendimiento químico alcanzado. La determinación del *ee* y de la configuración del enantiómero mayoritario puede realizarse fácilmente mediante análisis por HPLC quiral, mientras que la determinación del rendimiento puede realizarse por CG; dicha técnica permite una estimación bastante precisa del rendimiento químico del proceso, lo que posibilita llevar a cabo las pruebas catalíticas con gasto mínimo de ligando quiral.

No se descartan posibles optimizaciones para las condiciones de la reacción test (otros disolventes, temperaturas, etc.); así como la posible utilización de otros cocatalizadores metálicos, como el $\text{Ti}(i\text{-PrO})_4$ o el BuLi. Tampoco se descarta el probar dichos ligandos para la etilación de otros aldehídos.



Esquema II.2: Esquema de la metodología estándar para la evaluación de la actividad catalítica de los ligandos obtenidos.

II.3. Establecimiento de correlaciones estructura-actividad catalítica

Se intentarán establecer correlaciones empíricas estructura-actividad catalítica sencillas para aquellos ligandos que se encuentren relacionados estructuralmente. Dichas correlaciones permitirán conocer la influencia que ejercen, en la actividad catalítica del mismo, los factores estéricos y electrónicos (grupo de simetría y polifuncionalización), o el tipo de agrupación funcional presente en el ligando.

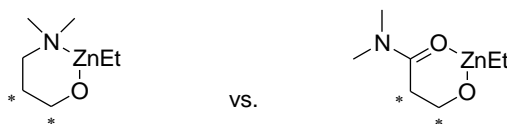


Figura II.2: Modelo de quelatos catalíticos para 10-aminoisoborneoles y 10-amino-10-oxoisoborneoles.

La actividad catalítica de los 10-aminoisoborneoles se intentará racionalizar en base a los modelos de catalizador (Figura II.2) y estados de transición controladores del proceso propuestos por Noyori para el DAIB, **1**, (véase el apartado I.2), y que han sido utilizados previamente con éxito para otros 10-aminoisoborneoles (véase el apartado I.4).

La actividad catalítica de los 10-amino-10-oxoisoborneoles se intentará racionalizar en base al modelo de catalizador propuesto por Oppolzer para el 10-amino-10-oxoisoborneol **15** (véase la Figura II.2 y el apartado I.3.1.), donde el grupo amino de éste (nitrógeno coordinativo), ha sido sustituido por un grupo amido terciario (oxígeno coordinativo) (véase **17** en la Figura I.11 del apartado I.3.1.).

Por último, la actividad catalítica de los ligandos polifuncionalizados se intentará racionalizar en base a catalizadores que propongan un índice de coordinación superior del átomo de zinc (por ejemplo pentacoordinación), en el sentido de lo propuesto por Oppolzer en un caso previo (véase Figura I.24, apartado I.4.2.2.).

II.4. Diseño optimizado de ligandos

Con la información obtenida en el apartado anterior, se diseñarán nuevos 10-amino-10-oxoisoborneoles con estructuras óptimas para conseguir una alta eficiencia catalítica. Estos nuevos ligandos serán obtenidos y probados mediante procedimientos análogos a los descritos en los apartados II.1 y II.2.

III. RESULTADOS

III.1. N/N/O versus N/O/O and N/O amino isoborneols in the enantioselective ethylation of benzaldehyde

(Tetrahedron: Asymmetry **2008**, *19*, 269)

[doi:10.1016/j.tetasy.2008.01.012](https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.01.012)

III.2. Polyoxygenated ketopinic acid-derived γ -amino alcohols in the enantioselective diethylzinc addition to benzaldehyde

(*Tetrahedron: Asymmetry* **2009**, 20, 2655)

[doi:10.1016/j.tetasy.2009.11.010](https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2009.11.010)

III.3. Hydroxyamide-catalyzed enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde in absence of titanium

(Tetrahedron: Asymmetry **2008**, *19*, 646)

[doi:10.1016/j.tetasy.2008.02.025](https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.02.025)

III.4. Hydroxyamides versus amino alcohols in the enantioselective addition of diethylzinc to benzaldehyde

(Tetrahedron: Asymmetry **2008**, *19*, 2003)

[doi:10.1016/j.tetasy.2008.08.008](https://doi.org/10.1016/j.tetasy.2008.08.008)

III.5. Ketopinic acid derived bis(hydroxyamides) as cheap chiral ligands for the enantioselective ethylation of aromatic aldehydes

(Eur. J. Org. Chem. **2010**, 9, 1717)

[doi:10.1002/ejoc.200901391](https://doi.org/10.1002/ejoc.200901391)

III.6. Resultados adicionales

III.6.1. Extensión del estudio de los efectos electrónicos en ligandos polifuncionales

En el apartado III.2. se ha puesto de manifiesto la influencia que la polioxigenación del resto amínico produce en la actividad catalítica de los 10-aminoisoborneoles. Con objeto de estudiar la posible extensión de esta influencia en 10-amino-10-oxoisoborneoles, se han sintetizado las hidroxiamidas **1a-1c** (Figura III.1), relacionadas estructuralmente con los mencionados amino alcoholes polioxigenados estudiados en el apartado III.2.

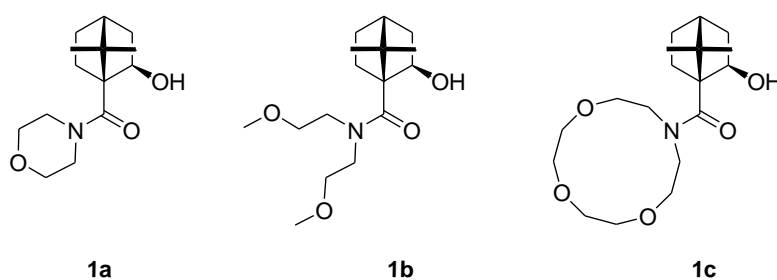
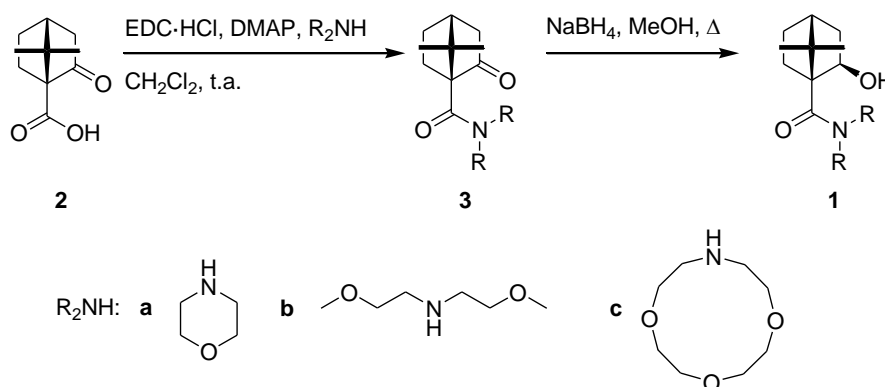


Figura III.1: Hidroxiamidas polioxigenadas.

Las hidroxiamidas **1a-1c** se han obtenido a partir de ácido (1*S*)-cetopínico (**2**) según la ruta sintética descrita en el Esquema III.1. La preparación de las cetoamidas



Esquema III.1: Síntesis de ligandos polioxigenados **1a-1c**.

intermedias **3**, mediante activación con EDC·HCl / DMAP,¹ se encuentra descrita en el apartado III.2. La reducción quimio y estereoselectiva del grupo carbonilo cetónico de **3** con NaBH₄ / MeOH, según el procedimiento habitual descrito en esta memoria para la obtención de otras hidroxiamidas análogas (véase apartado III.5.4), conduce a los ligandos **1a-1c** con buenos rendimientos globales (75-82%) y diastereoselectividades cercanas al 100%. La actividad catalítica de los nuevos ligandos oxigenados se evaluó en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído, obteniéndose los resultados mostrados en la Tabla III.1.

Tabla III.1: Actividad de los ligandos **1a-1c** en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.^a

Entrada	Ligando	1-Fenilpropan-1-ol		
		Rto. (%) ^b	ee (%) ^c	Configuración
1	1a	94	82	<i>R</i>
2	1b	98	78	<i>R</i>
3	1c	98	78	<i>R</i>

^a Relación de equivalentes de benzaldehído/dietilzinc/ligando: 1/2/0.05. 1 mL adicional de hexano, 5 h, t.a. ^b Determinado mediante CG. ^c Determinado mediante HPLC quiral (columna Chiralpak IC).

Como puede observarse en la Tabla III.1, no se aprecia variación en la actividad catalítica de las hidroxiamidas **1a-1c** por influencia del distinto grado de polioxigenación en el resto amínico, a diferencia de lo que ocurría para los γ -amino alcoholes relacionados estructuralmente (véase apartado III.2).

Esta diferencia de comportamiento puede explicarse en función de los modelos de catalizador utilizados en esta memoria, tanto para 10-aminoisoborneoles, como para 10-amino-10-oxoisoborneoles (ver respectivamente los quelatos de zinc **4** y **5** representados

1 La DMAP no sólo actúa como base, liberando a la carbodiimida de su hidrocloreuro, sino también como catalizador del proceso. Así, cuando se sustituye la DMAP por trietilamina (más barata) la reacción ocurre más lentamente.

en la Figura III.2), lo que viene a avalar la validez de dichos modelos.

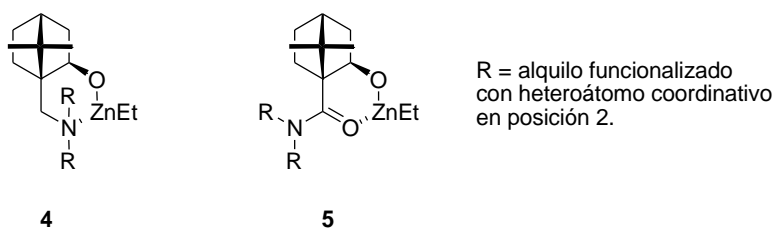


Figura III.2: Distinta localización de los heteroátomos coordinativos adicionales que porta el resto amínico, respecto a las posiciones catalíticas, en los catalizadores **4** y **5**.

Así, para los catalizadores derivados de 10-aminoisoborneol, **4**, la quelatación del alcóxido de zinc por el átomo de nitrógeno posibilita el acercamiento de los átomos de oxígeno que porta el resto amínico a las posiciones donde se produce la activación catalítica (enlace Zn-O), mientras que, en los catalizadores derivados de 10-amino-10-oxoisoborneol, **5**, al efectuarse la quelatación del zinc a través del grupo carbonilo, se aleja al resto amínico de dichas posiciones, haciéndose nula la influencia de los grupos funcionales adicionales (en este caso átomos de oxígeno) que pueda portar dicho resto.

III.6.2. Síntesis y evaluación de bis(hidroxiamidas) de simetría pseudo- C_2

Hasta el momento, el mejor diseño para un ligando quiral basado en hidroxiamida corresponde a la bis(hidroxiamida) **6** (Figura III.3), de simetría C_2 , con la que se consigue un 90% de *ee* y 97% de rendimiento para etilación enantioselectiva de benzaldehído (ver apartado III.5). Desgraciadamente, si se incluye el factor velocidad de reacción, la eficacia de este ligando basado en hidroxiamida se encuentra bastante alejada de la de ciertos amino alcoholes análogos. Así, como ejemplo, el TOF_{*xee*} de **6** es 0.57 veces el del (-)-MIB de Nugent (ver la Tabla 5 en el apartado III.5.2).

La velocidad de la reacción catalítica podría aumentarse diseñando nuevas estructuras para el ligando quiral que condujeran a estados de transición controlantes del proceso catalítico de menor energía. En este sentido, y puesto que la actividad catalítica de **6** ha sido explicada sobre la hipótesis de la formación de un quelato dialcoxídico de

zinc, en el que el metal se sitúa en una posición centrada en la estructura catalítica, obligando al resto de piperazina a adoptar una conformación de pseudo-bote de alta energía (ver **14** en la Figura 8 del apartado III.3), el uso de espaciadores diamínicos más flexibles debería conducir a quelatos catalíticos y estados de transición menos impedidos y, por tanto, de menor energía, lo que se traduciría en un aumento de la velocidad de reacción. De esta manera se aumentaría el término TOF de la ecuación TOF_{ee} , mejorándose así la eficacia del catalizador, siempre y cuando el *ee* se mantuviera o aumentase. Sin embargo, no disponemos de datos para predecir cómo afecta la comentada variación estructural al *ee*.

Lo que sí sabemos hasta ahora es que, para conseguir una buena actividad catalítica en bis(hidroxiamidas), el espaciador diamínico debe estar suficientemente restringido desde el punto de vista conformacional (espaciador basado en diamina simétrica cíclica) y no debe separar a los dos restos amídicos a una distancia superior a la de dos átomos de carbono, espaciador basado en 1,2-etanodiamina (ver apartado III.5). Teniendo en cuenta estos requisitos estructurales, homopiperazina (1,4-diazepano) podría ser un buen sustituto de piperazina como espaciador diamínico en bis(hidroxiamidas) (comparar **7** vs. **6** en la Figura III.3), con objeto de conseguir un aumento de velocidad de reacción por su mayor flexibilidad. Sin embargo, el uso de este espaciador podría presentar un efecto negativo en cuanto a la enantioselectividad, ya que hará perder al correspondiente quelato catalítico la, en principio ventajosa, simetría C_2 (ver apartado III.5), doblando el número de estados de transición diastereoméricos posibles implicados en el proceso.

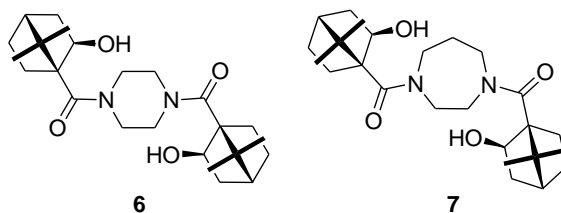


Figura III.3: Ligandos quirales derivados de ácido (1*S*)-cetopínico basados en bis(hidroxiamida).

La síntesis del ligando **7** se llevó a cabo siguiendo el procedimiento estándar descrito

en el Esquema 3 del apartado III.5, utilizando homopiperazina comercial como diamina simétrica de partida (75% de rendimiento para la etapa de amidación y 98% de rendimiento, con diastereoselectividad cercana al 100%, para la etapa de reducción, ver datos experimentales en el apartado III.6.4.).

La evaluación de la actividad catalítica del ligando **7** se muestra en la Tabla III.2, que incluye, como término de comparación, el dato previo referente a la etilación de benzaldehído mediante el uso del ligando **6**.

Tabla III.2: Actividad catalítica de **7** en etilación enantioselectiva de varios aldehídos.

Entrada	Aldehído	L ^a	Et ₂ Zn ^b (eq.)	t (h)	Alcohol	
					Rto. (%) ^c	ee (%) ^d
1	Benzaldehído ^e	6	2.0	4	91	88 (<i>R</i>)
2	Benzaldehído	7	1.1	1	98	93 (<i>R</i>)
3	Benzaldehído	7	1.1	0.5	96	93 (<i>R</i>)
4	Benzaldehído	7^f	1.1	2	93	90 (<i>R</i>)
5	2-Clorobenzaldehído	7	1.1	1	91	92 (<i>R</i>)
6	4-Clorobenzaldehído	7	1.1	1	94	93 (<i>R</i>)
7	2-Metilbenzaldehído	7	1.1	1	83	92 (<i>R</i>)
8	4-Metilbenzaldehído	7	1.1	1	81	92 (<i>R</i>)
9	2-Metoxibenzaldehído	7	1.1	1	97	92 (<i>R</i>)
10	4-Metoxibenzaldehído	7	1.1	1	68	92 (<i>R</i>)
11	<i>trans</i> -Cinnamaldehído	7	1.1	2	97	74 (<i>R</i>)
12	Hexanal	7	1.1	2	85	74 (<i>R</i>) ^g
13	Ciclohexanocarbaldehído	7	1.1	2	63	80 (<i>R</i>) ^g

^a 2% equivalentes de ligando respecto del aldehído. ^b Et₂Zn 1.0 M en hexano. No se empleó disolvente adicional. ^c Determinado por CG. ^d Determinado por HPLC quiral (Chiralpak IC o IA). ^e Ver sección III.5. ^f 0.5% equivalentes de ligando respecto al aldehído. ^g Determinado por evaluación cromatográfica de los correspondientes benzoatos.

De acuerdo con nuestra previsión, la utilización de **7** permite la etilación enantioselectiva de benzaldehído de forma más rápida que **6** (1 h vs. 4 h, ver entradas 1

y 2 de la Tabla III.2) y, a pesar de la comentada pérdida de simetría C_2 , con mayor eficiencia (98% vs. 91% de rendimiento, y 93% vs. 88% de *ee*). Además, esta mayor actividad se consigue empleando tan sólo un ligero exceso de dietilzinc (1.1 equivalentes vs. 2.0 equivalentes, ver entradas 1 y 2 en la Tabla III.2),² siendo muy destacable el hecho de poder rebajar la carga catalítica a niveles de 0.5% equivalentes de ligando respecto al aldehído, manteniéndose la actividad catalítica, con el coste de aumentar el tiempo de reacción (comparar las entradas 2 y 4 de la Tabla III.2).

La actividad, al pasar de ligando basado en piperazina a ligando basado en homopiperazina, se sigue manteniendo cuando se ensayan otros aldehídos distintos de benzaldehído, destacándose sustancialmente la mejora en el caso de los aldehídos alifáticos, para los que se obtenían pobres resultados mediante el uso de **6** (comparar los resultados de la Tabla III.2 con los de la Tabla 4 del apartado III.5).

Tabla III.3: Eficiencia de los ligandos **6**, **7** y MIB en la etilación de benzaldehído.^a

Ligando	1-Fenilpropan-1-ol		TON	TOF (h ⁻¹)	TOF _{xee}	TOF _{xee} relativo
	Rto. (%) ^b	<i>ee</i> (%) ^c				
7	71	92 (<i>R</i>)	142	284	26128	0.72
6	50	88 (<i>R</i>)	100	200	17600	0.49
MIB	98	92 (<i>R</i>)	196	392	36064	1.00

^a Relación de equivalentes de benzaldehído/dietilzinc/ligando: 1/1.1/0.005. 0.5 h, t.a. ^b Determinado por CG. ^c Determinado por HPLC quirral (Chiralpack IC).

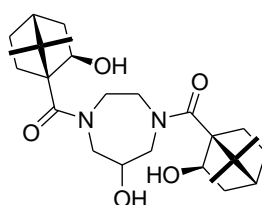
Por tanto, el uso de homopiperazina como espaciador en bis(hidroxiámidas) conduce a un aumento de la actividad catalítica tanto en lo referente a la velocidad del proceso como a la enantioselectividad conseguida. Para cuantificar conjuntamente ambas variables, velocidad y *ee*, calculamos el TOF_{xee} de los ligandos **6** y **7**, en comparación con el MIB de Nugent en las nuevas condiciones de reacción (1.1. equivalentes de

2 El sentido de la estereodiferenciación (*R* en todos los casos) puede explicarse en base a la formación de un estado de transición pro-*R* favorecido análogo al propuesto para el ligando **6** (ver **20** en la Figura 7 del apartado III.5.2).

dietilzinc y sin uso de disolvente adicional). Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla III.3 e indican un aumento sustancial de efectividad catalítica del ligando **7** cuando se compara con **6** (TOF_{xee} aumenta un 47% al pasar de un ligando a otro), y con MIB (TOF_{xee} alcanza un valor de 0.72 veces el exhibido por MIB).

La alta actividad catalítica conseguida con el ligando de simetría pseudo- C_2 , **7**, nos llevó a plantearnos el posible diseño de catalizadores reutilizables basados en este ligando, tomando como ventaja su simetría pseudo- C_2 , proporcionada por el resto de homopiperazina. Así, en dicho catalizador reutilizable, el ligando **7** estaría anclado a una posible matriz sólida (polímero o nanopartícula) a través de la posición C6 del resto de homopiperazina, manteniendo así la efectiva simetría pseudo- C_2 en el quelato catalítico de zinc.

El anclaje a la matriz sólida podría realizarse a través de un heteroátomo aportado por algún grupo funcional reactivo (hidroxilo, amino, etc.), que estaría a su vez unido de alguna manera (directa o indirectamente a través de una cadena hidrocarbonada) a la posición C6 de la homopiperazina. Este resto adicional funcionalizado, localizado en la homopiperazina, no debería modificar la actividad catalítica del ligando **7**, tal y como se ha demostrado al estudiar la influencia que la presencia de heteroátomos adicionales localizados en el resto amínico de 10-amino-10-oxisborneoles tiene en la actividad catalítica de estos ligandos (ver apartados III.4 y III.6.1).

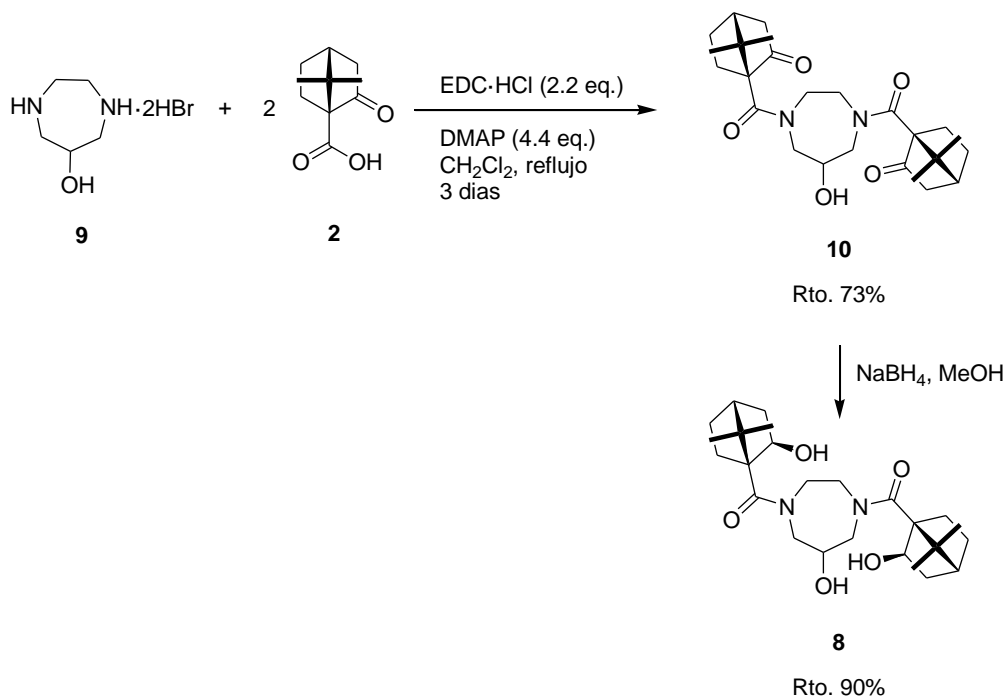


8

Figura III.4: Ligando de simetría pseudo- C_2 basado en **7** con grupo funcional adicional para el anclaje.

En base a esta idea, diseñamos el ligando **8** (Figura III.4), como una variación

estructural adecuada y sintéticamente factible del ligando **7**, para permitir su anclaje a una matriz sólida (por ejemplo una resina de Merrifield)³ a través del grupo hidroxilo adicional localizado en el espaciador diamínico.



Esquema III.2: Síntesis de ligando **8**.

La síntesis del ligando **8**, que requiere la previa preparación de 1,4-diazepan-6-ol,⁴ se encuentra descrita en el Esquema III.2, y consiste en una ligera variación del procedimiento habitual para la obtención de bis(hidroxiamidas) (ver Esquema 3 del apartado III.5) al utilizar el bis(hidrobromuro) de la amina como sustrato de partida en vez de la correspondiente amina libre.⁵ Los rendimientos para las etapas clave de amidación y reducción en la preparación de **8** son análogos a los obtenidos para otras

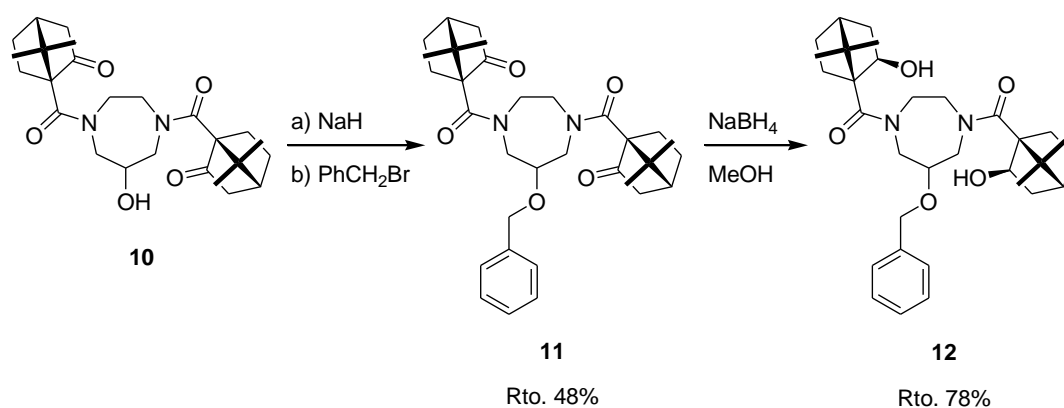
3 (a) Kelsen, V.; Pierrat, P.; Gros, P. C. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 10693. (b) Chen, C.-A.; Wu, K.-H.; Gau, H.-M. *Polymer* **2008**, *49*, 1512. (c) Trindade, A. F.; Gois, P. M. P.; Afonso, C. A. M. *Chem. Rev.* **2009**, *109*, 418.

4 Romba, J.; Kuppert, D.; Morgenstern, B.; Neis, C.; Steinhäuser, S.; Weyhermüller, T.; Hegetschweiler, K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 314, y referencias allí citadas.

5 Al ser la reacción en medio básico se pueden ahorrar pasos sintéticos empleando el hidrobromuro y mayor cantidad de base (DMAP).

bis(hidroxiamidas), manteniéndose la diastereoselectividad cercana al 100% en la etapa de reducción.

Una vez sintetizado el ligando **8**, procedimos a la preparación del ligando *O*-bencilado **12**, mediante un proceso de eterificación, como modelo previo de procedimiento sintético para el anclaje de **8** a matrices sólidas del tipo de las resinas de Merrifield, así como modelo para observar la influencia que la introducción de un resto bencilo pueda tener en la actividad catalítica. La *O*-bencilación de **8** se llevo a cabo en el intermedio **10** para evitar posibles problemas de polialquilación en el caso de haber utilizado directamente **8**, tal y como se muestra en el Esquema III.3.⁶



Esquema III.3: Síntesis de **12**.

La actividad catalítica del ligando **12**, en etilación enantioselectiva de benzaldehído, resultó análoga a la del ligando **7** (compárense las entradas 1-5 en la Tabla III.4), lo que demuestra la validez de la aproximación sintética anteriormente expuesta para la generación de ligandos reutilizables de tipo bis(hidroxiamida) basados en 1,4-diazepan-6-ol.

En este punto hay que mencionar la actividad catalítica del ligando trihidroxilado **8**, que también resulta extremadamente parecida a la del ligando **7**, a pesar del grupo hidroxilo adicional, que podría interferir generando quelatos de zinc catalíticos competitivos (comparar entradas 1 con 2 y 3 en la Tabla III.4). Este resultado demuestra la baja

⁶ Se intentó mejorar el rendimiento de la reacción de *O*-bencilación empleando exceso de NaH, pero los resultados fueron peores, ya que se obtiene mayor cantidad de productos secundarios.

influencia de la funcionalización de la posición 6 de la homopiperazina en la actividad catalítica de las bis(hidroxiamidas) basadas en ella y, por tanto, la ventaja de su utilización para el diseño de catalizadores reutilizables.

Tabla III.4: Evaluación de la actividad catalítica de los ligandos **7**, **8** y **12** en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.^a

Entrada	Ligando	t (h)	1-Fenilpropan-1-ol	
			Rto. (%) ^b	ee (%) ^c
1	7	1	98	93 (<i>R</i>)
2	8	2	84	87 (<i>R</i>)
3	8	5	99	90 (<i>R</i>)
4	12	1	97	93 (<i>R</i>)
5	12	2	>99	93 (<i>R</i>)

^a Relación de equivalentes de benzaldehído/dietilzinc/ligando: 1/1.1/0.02. t.a. ^b Determinado mediante CG. ^c Determinado mediante HPLC quiral (columna Chiralpak IC).

III.6.3. Síntesis y evaluación de bis(hidroxiamidas) quirales basadas en ácidos distintos del cetopínico

Hasta este momento, todos los estudios recogidos en esta memoria respecto a la actividad catalítica de hidroxiamidas quirales en adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos, se han restringido a isoborneoles derivados del ácido cetopínico (ver apartados III.3, III.4, III.5, III.6.1 y III.6.2), estudiándose, mediante variaciones estructurales aportadas por el resto amínico, la influencia del grupo de simetría de ligando (C_1 vs. C_2 y C_3 , ver apartados III.3 y III.4), la presencia de grupos coordinativos adicionales (ver apartados III.4 y III.6.1), la presencia de centros estereogénicos adicionales (ver apartado III.5) o el grado de separación entre los restos quirales aportados por el ácido cetopínico (ver apartado III.5).

A pesar de la bondad estereodiferenciadora que se espera de los ligandos quirales derivados de alcanfor (ver apartado I.3.2.), pensamos que sería interesante estudiar

cómo influye el uso de otros restos hidroxiaácido, distintos del hasta ahora estudiado, en la actividad catalítica de las hidroxiamidas quirales (influencia de la flexibilidad conformacional de dichos restos, distinta disposición relativa de los grupos funcionales hidroxilo y ácido carboxílico, etc.). Para llevar a cabo este estudio se ha elegido la pequeña batería de bis(hidroxiamidas) basadas en piperazina **13-16** representadas en la Figura III.5. Estas hidroxiamidas pueden compararse con la bis(hidroxiamida) **6** (Figura III.3), derivada de ácido cetopínico, con la que hemos obtenido excelentes resultados en cuanto a actividad catalítica. En este estudio se ha incluido también la bis(hidroxiamida) comercial **17**, en la que es un resto de bis(hidroxiácido) quiral el que actúa como espaciador.

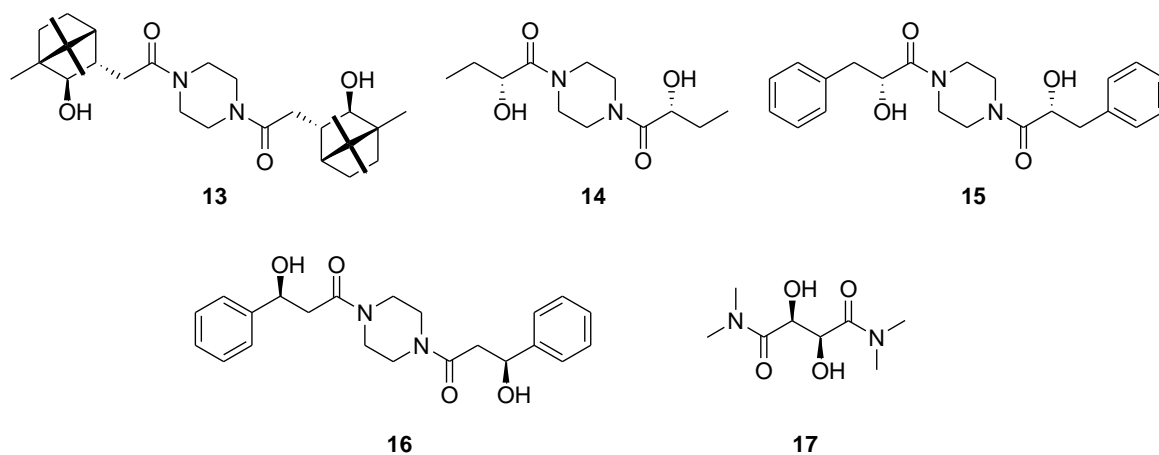


Figura III.5: Bis(hidroxiamidas) basadas en ácidos quirales distintos del (1*S*)-cetopínico.

Las bis(hidroxiamidas) **13-16** pueden obtenerse fácilmente mediante amidación estándar del correspondiente hidroxiaácido con piperazina, utilizando activación mediante empleo de EDC. En el caso de las amidas **14** y **15**, con centros estereogénicos lábiles, se ha empleado 1-hidroxibenzotriazol (HOBt) como aditivo en el proceso de amidación, con objeto de evitar la posible epimerización de dichos centros.⁷ Los

⁷ El HOBt se emplea para evitar la racemización y mejorar el rendimiento en la síntesis de péptidos. Reacciona, formando ésteres, con grupos acilo activados (por ejemplo el ácido carboxílico y la

rendimientos químicos en la obtención de las amidas **14-16** han sido bajos o moderados (20-82%, ver apartado III.6.4.2), probablemente como consecuencia de la baja eficacia en las etapas de extracción, debida a la alta solubilidad en agua de estos ligandos.

Tabla III.5: Evaluación de la actividad catalítica de los ligandos **6** y **13-17** en la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído.^a

Entrada	Ligando	t (h)	1-Fenilpropan-1-ol	
			Rto. ^b (%)	ee ^c (%)
1	6	5	97	90 (<i>R</i>)
2	13	5	96	0
3	14	5	45	54 (<i>R</i>)
4	14	24	96	62 (<i>R</i>)
5	15	5	60	50 (<i>R</i>)
6	15	24	98	60 (<i>R</i>)
7	16	5	24	2 (<i>R</i>)
8	16	24	61	14 (<i>R</i>)
9	17	5	40	60 (<i>S</i>)
10	17	24	85	58 (<i>S</i>)

^a Relación de equivalentes de benzaldehído/dietilzinc/ligando: 1/2/0.05. 1mL adicional de hexano, 5 h, t.a.

^b Determinado mediante CG. ^c Determinado mediante HPLC quiral (columna Chiralpak IC).

La Tabla III.5 muestra la evaluación de la actividad catalítica de estas bis(hidroxiimidias) **13-17** en comparación con la previamente estudiada **6**. Como puede observarse, la comparación entre las bis(β -hidroxiimidias) **6** y **16** (entradas 1, 7 y 8) muestra que la sustitución del resto derivado de ácido cetopínico en **6** por el resto derivado de ácido 3-fenil-3-hidroxiopropiónico en **16** conduce a una pérdida sustancial de actividad catalítica. Esto puede ser explicado en base a la mayor flexibilidad conformacional del correspondiente quelato catalítico, de seis eslabones, de **16** respecto

carbodiimida), que reaccionan a temperatura ambiente con la amina para formar la amida: Sheehan, J. C.; Hess, G. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, *77*, 1067.

al de **6** (nótese que en el caso de **6** la disposición relativa de los grupos hidroxilo y carbonilo se mantiene fija en una estructura norbornánica con dos zonas, *exo* y *endo*, bien diferenciadas desde el punto de vista topológico). Además la diferenciación estérica producida por el norbornano es mucho mayor que la producida por el fenilo, siendo dicha diferenciación un factor muy importante en la actividad catalítica de los ligandos (ver apartado I.4.1.1.).

Por otro lado, la aproximación de los grupos hidroxilo, al pasar de la bis(β -hidroxiamida) **16** a las bis(α -hidroxiamidas) **14** y **15**, mejora sustancialmente la actividad catalítica (comparar entradas 3-8 en la Tabla III.5). Esto estaría de acuerdo con la formación de metalaciclos de cinco eslabones, en lugar de seis eslabones, con menor flexibilidad conformacional y, por tanto, mayor capacidad de estereodiferenciación (véase Figura I.16 en el apartado I.4.1.2).

Estos metalaciclos de cinco eslabones también podrían generarse en el caso de la bis(α -hidroxiamida) **17** que, a pesar de su diferente tipología estructural, conduce a actividades catalíticas muy parecidas a las mostradas por las bis(α -hidroxiamidas) **14** y **15** (comparar las entradas 3-6, 9 y 10 en la Tabla III.5).

La bis(γ -hidroxiamida) **13** promueve la adición con alto rendimiento pero nula enantioselectividad (ver entrada 2 en la Tabla III.5). Esto puede ser explicado mediante la formación de un metalaciclo de siete eslabones, más flexible y por tanto menos estereodiferenciador, y en el que el resto norbornánico se sitúa más alejado del centro reactivo reduciéndose la transferencia de información quiral.

III.6.4. Parte experimental

III.6.4.1. Consideraciones generales

Las consideraciones generales están descritas en la parte experimental del apartado III.5.

III.6.4.2. Síntesis de amidas

El procedimiento experimental para la síntesis de amidas está descrito en la parte experimental del apartado III.5.

III.6.4.2.1. (1S)-7,7-Dimetil-1-[(morfolin-4-il)carbonil]norbornan-2-ona (**3a**)

Sobre la preparación y caracterización estructural de este compuesto ver el apartado III.2.

III.6.4.2.2. (1S)-1-[[Bis(2-metoxietil)amino]carbonil]-7,7-dimetilnorbornan-2-ona (**3b**)

Sobre la preparación de este compuesto ver el apartado III.2. $[\alpha]_D^{20}$ -24.5 (c 0.55, CHCl_3). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 3.70-3.31 (m, 8H), 3.31 (s, 6H), 2.46 (ddd, $J = 18.4, 4.7, 2.6$ Hz, 1H), 2.33-2.19 (m, 1H), 2.16-1.91 (m, 3H), 1.88 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 1.47-1.36 (m, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.16 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 212.9 (C), 169.9 (C), 72.0 (CH_2), 70.8 (CH_2), 68.1 (C), 59.2 (CH_3), 51.1 (C), 48.7 (CH_2), 47.1 (CH_2), 44.6 (CH_2), 43.5 (CH), 28.2 (CH_2), 27.4 (CH_2), 21.8 (CH_3), 21.2 (CH_3) ppm. FTIR, ν : 1741 (f), 1632 (f), 1119 (f) cm^{-1} . EM (ESI) m/z (%): 320 (100), 298 (1). HRMS (FTMS-ESI) m/z : 298.2026 (Calcd. para $\text{C}_{16}\text{H}_{28}\text{NO}_4$: 298.2013).

III.6.4.2.3. (1S)-7,7-Dimetil-1-[(1,4,7-trioxa-10-azaciclododecan-10-il)carbonil]norbornan-2-ona (**3c**)

Sobre la preparación de este compuesto ver el apartado III.2. P.f.: 85-87°C. $[\alpha]_D^{20}$ -19.3 (c 0.460, CHCl_3). ^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz), δ : 3.99-3.24 (m, 16H), 2.48 (ddd, $J = 18.4, 4.4, 2.7$ Hz, 1H), 2.35-1.93 (m, 4H), 1.89 (d, $J = 18.4$ Hz, 1H), 1.48-1.37 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.18 (s, 3H) ppm. ^{13}C RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 213.1 (C), 170.2 (C), 71.7 (CH_2), 71.5 (CH_2), 71.0 (CH_2), 70.7 (CH_2), 68.3 (C), 51.2 (C), 49.9 (CH_2), 48.3 (CH_2), 44.2 (CH_2), 43.5 (CH), 28.4 (CH_2), 27.5 (CH_2), 22.0 (CH_3), 21.2 (CH_3) ppm. FTIR, ν : 1738 (mf), 1626 (mf), 1119 (f) cm^{-1} . EM (ESI) m/z (%): 362 (100), 340 (1). HRMS (FTMS-ESI) m/z : 340.2115 (Calcd. para $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{NO}_5$: 340.2118).

III.6.4.2.4. 1,4-Bis{[(1*S*)-7,7-dimetil-2-oxonorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepan-6-ol (**10**)

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4.2, se hizo reaccionar 131 mg (0.7 mmol) de ácido (1*S*)-cetopínico con 152 mg (0.8 mmol) de hidrocloreuro de EDC, 193 mg (1.6 mmol)⁸ de DMAP y 100 mg (0.35 mmol) de hidrobromuro de 1,4-diazacicloheptan-6-ol. Tras la reacción⁹ se aislaron 117 mg (73%) de **10** como sólido blanco. P.f.: 225-226 °C. $[\alpha]_D^{20}$ 0 (*c* 0.75, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 4.75-3.17 (m, 9H), 2.98 (sa, 1H), 2.51 (d, *J*=18.4 Hz, 2H), 2.40-1.83 (m, 10H), 1.54-1.38 (m, 2H), 1.30-1.11 (m, 12H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 212.7 (C=O), 170.7 (N-C=O), 67.8 (CH-OH), 67.5 (C), 54.7 (CH₂), 51.9 (CH₂), 50.8 (C), 43.6 (CH₂), 43.1 (CH), 43.0 (CH), 29.6 (CH₂), 27.9 (CH₂), 27.6 (CH₂), 27.1 (CH₂), 27.0 (CH₂), 21.3 (CH₃), 20.7 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3404.3 (d), 1738.4 (f), 1621.8 (f) EM (ESI) *m/z* (%): 443 (64), 479 (100). HRMS (FTMS-ESI) *m/z*: 443.2609 (calcd. para C₂₅H₃₅N₂O₅: 443.2546).

III.6.4.2.5. 1,4-Bis{[(1*R*,2*R*,3*S*)-2-hidroxi-1,7,7-trimetilnorborn-3-il]acetil}piperazina (**13**)

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4.2, se hizo reaccionar 100 mg (0.48 mmol) de ácido [(1*R*,2*R*,3*S*)-2-hidroxi-1,7,7-trimetilnorborn-3-il]acético con 108 mg (0.56 mmol) de hidrocloreuro de EDC, 72 mg (0.56 mmol) de DMAP, y 20 mg (0.24 mmol) de piperazina. Tras la reacción se aislaron 92 mg (82%) de **13** como sólido blanco. P.f.: 220-221 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -14.1 (*c* 0.085, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 3.72-3.39 (m, 10H), 3.10 (d, *J*= 3.27, 2H), 2.55-2.40 (m, 4H), 2.40-2.24 (m, 2H), 1.64-1.44 (m, 6H), 1.29-1.16 (m, 2H), 1.13 (s, 6H), 1.03-0.92 (m, 2H), 0.90 (s, 6H), 0.85 (s, 6H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 172.8 (C=O), 85.6 (CH-OH), 49.4 (C), 49.1 (CH), 47.7 (C), 45.4 (CH), 45.0 (CH₂), 41.3 (CH₂), 35.5 (CH₂), 34.9 (CH₂), 20.8 (CH₂), 20.5 (CH₃), 19.7 (CH₃), 11.4 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3462.0 (d), 1626.5 (f), 1473.1 (f) cm⁻¹. EM (ESI) *m/z* (%): 475 (2), 971 (100). HRMS

8 En este caso se emplea exceso de base al emplear el hidrobromuro de la amina.

9 En este caso el tiempo de reacción fue de 72 h en lugar de 24 h.

(FTMS-ESI) m/z : 497.3374 (calcd. para $C_{28}H_{46}N_2NaO_4$: 497.3350).

III.6.4.2.6. 1,4-Bis[(*R*)-2-hidroxi-butanoil]piperazina (**14**)

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4.2, se hizo reaccionar 100 mg (0.96 mmol) de ácido (*R*)-2-hidroxi-butanoico con 200 mg (1.05 mmol) de hidrocloreuro de EDC, 130 mg (1.05 mmol) de DMAP, 10 mg (0.10 mmol) de 1-hidroxi-benzotriazol (HOBt)⁷ y 40 mg (0.5 mmol) de piperazina. Tras la reacción y purificación por cromatografía en columna empleando diclorometano/acetato de etilo (1/1) y luego acetato de etilo, se aislaron 27 mg (20%) de **14** como sólido blanco. P.f.: 71-72 °C. $[\alpha]_D^{20} +6$ (c 0.195, $CHCl_3$). 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz), δ : 4.33 (sa, 2H), 4.01-2.90 (m, 10H), 1.80-1.60 (m, 2H), 1.60-1.41 (m, 2H), 0.99 (t, 6H) ppm. ^{13}C RMN ($CDCl_3$, 75 MHz), δ : 173.2 (C=O), 68.9 (CH-OH), 44.6 (CH₂-N), 42.2 (CH₂-N), 28.0 (CH₂), 9.1 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3420.2 (d), 1636.1 (f). EM (ESI) m/z (%): 259 (1), 281 (100). HRMS (FTMS-ESI) m/z : 259.1645 (calcd. para $C_{12}H_{23}N_2O_4$: 259.1652).

III.6.4.2.7. 1,4-Bis[(*R*)-3-fenil-2-hidroxi-propanoil]piperazina (**15**)

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4.2, se hizo reaccionar 100 mg (0.6 mmol) de ácido (*R*)-3-fenil-2-hidroxi-propiónico con 130 mg (0.7 mmol) de hidrocloreuro de EDC, 80 mg (0.7 mmol) de DMAP, 10 mg (0.1 mmol) de HOBt⁷ y 26 mg (0.3 mmol) de piperazina. Tras la reacción y purificación por cromatografía en columna en hexano/acetato de etilo (1/2), se aislaron 58 mg (50%) de **15** como sólido blanco. P.f.: 157-158 °C. $[\alpha]_D^{20} -23$ (c 0.13, $CHCl_3$). 1H RMN ($CDCl_3$, 300 MHz), δ : 7.45-7.03 (m, 10H), 4.60 (dd, $J= 6.6, 6.6$ Hz, 1H), 4.51 (dd, $J= 6.6, 6.6$ Hz, 1H), 3.84-2.49 (m, 14H) ppm. ^{13}C RMN($CDCl_3$, 75 MHz), δ : 172.5 (C=O), 136.1 (C), 129.4 (CH), 128.7 (CH), 127.2 (CH), 68.7 (CH-OH), 44.4 (CH₂-N), 44.2 (CH₂-N), 42.62 (CH₂-N), 42.57 (CH₂-N), 41.7 (CH₂) ppm. FTIR, ν : 3397.2 (d), 1635.7 (f). EM (ESI) m/z (%): 381 (89), 417 (100). HRMS (FTMS-ESI) m/z : 381.1819 (calcd para $C_{22}H_{25}N_2O_4$: 381.1820)

III.6.4.2.8. 1,4-Bis[(*S*)-3-fenil-3-hidroxiopropanoil]piperazina (**16**)

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4.2, se hizo reaccionar 100 mg (0.6 mmol) de ácido (*S*)-3-fenil-3-hidroxiopropiónico con 130 mg (0.7 mmol) de hidrocloreuro de EDC, 80 mg (0.7 mmol) de DMAP, 10 mg (0.1 mmol) de HOBt⁷ y 26 mg (0.3 mmol) de piperazina. Tras la reacción y purificación por cromatografía en columna en acetato de etilo, se aislaron 70 mg (60%) de **16** como sólido blanco. P.f.: 154-156 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -99 (*c* 0.1, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 7.38-7.12 (m, 10H), 5.08 (dd, *J* = 7.2, 5.1, 2H), 3.93-3.0.6 (m, 10H), 2.71-2.48 (m, 4H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 170.7 (C=O), 142.7 (C) 128.5 (CH), 127.7 (CH), 125.6 (CH), 70.4 (CH-OH), 45.0 (CH₂-N), 44.9 (CH₂-N), 41.9 (CH₂-N), 41.8 (CH₂-N), 41.1 (CH₂) ppm. FTIR, ν : 3404.4 (d), 1620.2 (f). EM (ESI) *m/z* (%): 405 (72), 787 (100). HRMS (FTMS-ESI) *m/z*: 405.1777 (calcd. para C₂₂H₂₆N₂NaO₄: 405.1785).

III.6.4.2.9. *N,N'*-Bis{[(1*S*)-7,7-dimetil-2-oxonorborn-1-il]carbonil}diazepano (**18**)

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4.2, se hizo reaccionar 151 mg (0.83 mmol) de ácido (1*S*)-cetopínico con 176 mg (0.91 mmol) de hidrocloreuro de EDC, 111 mg (0.91 mmol) de DMAP y 41 mg (0.41 mmol) de homopiperazina. Tras la reacción y purificación por cromatografía en columna en acetato de etilo, se aislaron 131 mg (75%) de **20** como sólido blanco. P.f.: 136-138 °C. $[\alpha]_D^{20}$ +19 (0.155, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 4.27-3.20 (m, 7H), 2.52-2.47 (m, 2H), 2.36-1.56 (m, 12H), 1.45 (dd, *J* = 8.4, 16.9; 2H), 1.35.0.77 (m, 13H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 212.4, 212.0, 168.9, 168.3, 67.4, 50.7, 49.1, 48.5, 46.9, 44.0, 43.6, 43.0, 28.3, 28.0, 27.1, 21.3, 20.7 ppm. FTIR, ν : 1783.4 (f), 1621.1 (f) EM (ESI) *m/z* (%): 429 (2), 879 (100). HRMS (FTMS-ESI) *m/z*: 429.2751 (calcd. para C₂₅H₃₇N₂O₄: 429.2748).

III.6.4.3. 6-(Benciloxi)-1,4-bis{[(1*S*)-7,7-dimetil-2-oxonorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepano (**11**)

En un matraz de 50 mL equipado con un agitador magnético y con septum de goma, bajo atmósfera de argón, se disuelve **10** (100 mg, 0.225 mmol) en 5 mL de THF. Se añade NaH (10 mg, 0.248 mmol, 60% en aceite mineral) y se agita durante 15 minutos, se añade bromuro de bencilo (38 mg, 0.225 mmol) y se agita la reacción a temperatura ambiente toda la noche. Finalizada la reacción, se hidroliza por adición gota a gota de H₂O (5 mL), se diluye en acetato de etilo (10 mL) y se lava la fase orgánica con H₂O (10 mL) y con disolución saturada de NaCl (10 mL), se seca la fase orgánica sobre MgSO₄, se filtra y, tras eliminación del disolvente, se purifica el crudo de reacción por cromatografía en columna en hexano/acetato de etilo [(5/1) a (1/1)] para obtener 57 mg (48%) de **11** como aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20}$ -219.2 (*c*, 0.75, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz), δ : 7.42-7.22 (m, 5H), 4.76 (d, *J*= 11.7 Hz, 1H), 4.67-4.42 (m, 2H), 4.33 (dd, *J*= 14.2, 6.3 Hz, 1H), 4.23-3.11 (m, 5H), 3.04-2.85 (m, 2H), 2.60-1.71 (m, 11H), 1.67-1.36 (m, 2H), 1.30-1.02 (m, 1H), 1.24 (s, 3H), 1.17 (s, 3H), 1.10 (s, 3H), 1.06 (s, 3H) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 175 MHz), δ : 212.1 (C=O), 211.4 (C=O), 169.4 (N-C=O), 168.0 (N-C=O), 138.0 (C_{Ar}), 128.7 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 127.9 (CH_{Ar}), 72.1 (CH-O), 71.2 (CH₂-O), 67.1 (C), 66.9 (C), 54.2 (CH₂), 50.6 (C), 50.5 (C), 47.3 (CH₂), 46.4 (CH₂), 46.2 (CH₂), 43.34 (CH₂), 43.30 (CH₂), 42.7 (CH), 28.1(CH₂), 27.2 (CH₂), 27.09 (CH₂), 26.99 (CH₂), 21.17 (CH₃), 21.16 (CH₃), 20.9 (CH₃), 20.5 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 1738.9 (f), 1626.4 (f). EM (ESI) *m/z* (%): 533 (50), 569 (100). HRMS (FTMS-ESI) *m/z*: 533.2994 (calcd. para C₃₂H₄₁N₂O₅: 533.3021).

III.6.4.4. Reducción de cetoamidas con NaBH₄

El procedimiento experimental para la reducción de hidroxiamidas con NaBH₄ está descrito en la parte experimental del apartado III.5.

III.6.4.4.1. (1*S*,2*R*)-7,7-Dimetil-1-[(morfolin-4-il)carbonil]norbornan-2-ol (**1a**)

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4.4, se hizo reaccionar 150 mg (0.6 mmol) de **3a** con 91 mg (2.4 mmol) de NaBH₄. Tras la reacción y purificación por cromatografía en columna en hexano/acetato de etilo (1/1), se obtuvieron 133 mg (88%) de **1a** como sólido blanco. P.f.: 163-165°C. $[\alpha]_D^{20} -10.1$ (*c* 0.975, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 4.16 (dd, *J* = 7.9, 4.3 Hz, 1H), 3.75-3.64 (m, 8H), 2.06-1.75 (m, 5H), 1.65 (dd, *J* = 4.3, 4.3 Hz, 1H), 1.53-1.45 (m, 1H), 1.38 (s, 3H), 1.19-1.11 (m, 1H), 1.15 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 171.9 (C), 78.0 (CH), 67.0 (CH₂), 60.6 (C), 50.6 (C), 44.81 (CH₂), 44.76 (CH), 41.5 (CH₂), 29.9 (CH₂), 27.0 (CH₂), 22.1 (CH₃), 21.6 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3508 (d), 3376 (ancha, d), 1738 (mf), 1117 (f) cm⁻¹. EM (ESI) *m/z* (%): 252 (100). HRMS (FTMS-ESI) *m/z*: 252.1600 (calcd. para C₁₄H₂₂NO₃: 252.1605).

III.6.4.4.2. (1*S*,2*R*)-1-[[Bis(2-metoxietil)amino]carbonil]-7,7-dimetilnorbornan-2-ol (**1b**)

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4.4, se hizo reaccionar 150 mg (0.5 mmol) de **3b** con 76 mg (2.0 mmol) de NaBH₄. Tras la reacción y purificación por cromatografía en columna en hexano/acetato de etilo (1/1), se obtuvieron 147 mg (97%) de **1b** como aceite incoloro. $[\alpha]_D^{20} +12.3$ (*c* 0.81, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 4.40 (sa, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.67-3.28 (m, 8H), 3.32 (s, 6H), 1.94-1.85 (m, 2H), 1.82-1.71 (m, 2H), 1.54 (dd, *J* = 4.2, 4.2 Hz, 1H), 1.50-1.45 (m, 1H), 1.34 (s, 3H), 1.15-1.06 (m, 1H), 1.11 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 173.1 (C), 76.9 (CH), 70.8 (CH₂), 69.5 (CH₂), 61.2 (C), 58.8 (CH₃), 50.4 (C), 47.5 (CH₂), 45.5 (CH₂), 44.6 (CH), 39.7 (CH₂), 29.6 (CH₂), 27.2 (CH₂), 22.3 (CH₃), 21.1 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3446 (ancha, d), 1628 (mf), 1115 (f) cm⁻¹. EM (ESI) *m/z* (%): 621 (100), 322 (73). HRMS (FTMS-ESI) *m/z*: 322.1979 (calcd. para C₁₆H₂₉NNaO₄: 322.1989).

III.6.4.4.3. (1*S*,2*R*)-7,7-Dimetil-1-[(1,4,7-trioxa-10-azaciclododecan-10-il)carbonil]nor-

bornan-2-ol (**1c**)

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4.4, se hizo reaccionar 150 mg (0.4 mmol) de **3c** con 61 mg (1.6 mmol) de NaBH₄. Tras la reacción y purificación por cromatografía en columna en hexano/acetato de etilo (1/1), se obtuvieron 149 mg (99%) de **1c** como sólido blanco. P.f.: 115-116°C. $[\alpha]_D^{20}$ -15.6 (*c* 0.390, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 4.74 (d, *J* = 4.8 Hz, 1H), 4.54-4.29 (m, 1H), 4.21 (dd, *J* = 4.3, 4.3 Hz, 1H), 4.11-3.94 (m, 1H), 3.74-3.44 (m, 12H), 3.02-2.62 (m, 2H), 2.02-1.90 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.59-1.51 (m, 2H), 1.36 (s, 3H), 1.26-1.11 (m, 1H), 1.16 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 174.1 (C), 76.4 (CH), 69.0 (CH₂), 60.8 (C), 50.6 (C), 49.1 (CH₂), 44.7 (CH), 39.9 (CH₂), 29.9 (CH₂), 27.5 (CH₂), 22.6 (CH₃), 21.0 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3457 (ancha, d), 1627 (mf), 1128 (f) cm⁻¹. EM (ESI) *m/z* (%): 364 (100), 342 (1). HRMS (FTMS-ESI) *m/z*: 342.2268 (calcd. para C₁₈H₃₂NO₅: 342.2275).

III.6.4.4.4. 1,4-Bis{[(1*S*,2*R*)-7,7-dimetil-2-hidroxinorborn-1-il]carbonil}diazepano (**7**)

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4.4, se hizo reaccionar 75 mg (0.18 mmol) de **18** con 79 mg (2.1 mmol) de NaBH₄. Tras la reacción y purificación por cromatografía en columna comenzando en hexano/acetato de etilo (1/1) y luego acetato de etilo, se obtuvieron 78 mg (99%) de **7** como sólido blanco. P.f.: 217-219 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -105.0 (*c* 0.21, CHCl₃). ¹H NMR (CDCl₃, 700 MHz), δ : 4.33-4.14 (m, 4H, CH-N y CH-OH), 4.11 (d, *J* = 5.6 Hz, 1H, CH-OH), 3.35-3.24 (m, 1H, CH-N), 3.17-3.08 (m, 2H, CH-N), 3.02 (dd, *J* = 12.97, 12.97 Hz, 1H, CH-N), 2.94-2.25 (br s, 2H, OH), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.88-1.79 (m, 2H), 1.79-1.64 (m, 5H), 1.63-1.51 (m, 4H), 1.38 (s, 3H, CH₃), 1.37 (s, 3H, CH₃), 1.34-1.15 (m, 1H), 1.12-0.97 (m, 1H), 1.08 (s, 3H, CH₃), 1.09-1.00 (m, 1H), 1.00 (s, 3H, CH₃) ppm. ¹³C NMR (CDCl₃, 175 MHz), δ : 174.2 (N-C=O), 172.7 (N-C=O), 77.4 (CH-OH), 76.5 (CH-OH), 61.2 (C), 60.2 (C), 50.7 (C), 50.4 (C), 49.3 (CH₂-N), 48.4 (CH₂-N), 45.4 (CH₂-N), 44.9 (CH), 44.7 (CH), 43.6 (CH₂-N), 41.9 (CH₂), 40.9 (CH₂), 29.6 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.2

(CH₂), 26.9 (CH₂), 26.8 (CH₂), 22.1 (CH₃), 21.9 (CH₃) ppm. FTIR, ν : 3420.6 (br, w), 1608.8 (s) cm⁻¹. MS (ESI), m/z (%): 433 ([M+1]⁺, 8), 887 ([2M+23]⁺, 100). HRMS (ESI), m/z : 433.3073 (calcd. para C₂₅H₄₁N₂O₄: 433.3061).

III.6.4.4.5. 1,4-Bis{[(1*S*,2*R*,4*R*)-7,7-dimetil-2-hidroxinorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepan-6-ol (**8**)

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4.4, se hizo reaccionar 100 mg (0.2 mmol) de **10** con 61 mg (1.6 mmol) de NaBH₄. Tras la reacción y purificación por cromatografía en columna comenzando en hexano/acetato de etilo (1/1) y luego acetato de etilo, se obtuvieron 90 mg (90%) de **8** como sólido blanco. P.f.: descompone a 220 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -219.2 (*c* 0.75, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 4.81-3.83 (m, 7H), 3.31-2.67 (m, 4H), 2.06-0.76 (m, 17H), 1.37 (s, 3H), 1.34 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.94 (s, 3H) ppm. ¹³C RMN (CDCl₃, 75 MHz), δ : 175.4 (C=O), 175.2 (C=O), 77.4 (CH-OH), 76.5 (CH-OH), 71.3 (CH-OH), 61.5 (C), 61.3 (C), 54.3 (CH₂), 50.6 (C), 50.2 (C), 48.6 (CH₂), 47.4 (CH₂), 46.2 (CH₂), 44.9 (CH), 44.7 (CH), 41.3 (CH₂), 39.9 (CH₂), 29.6 (CH₂), 28.9 (CH₂), 26.8 (CH₂), 26.6 (CH₂), 22.1 (CH₃), 21.8 (CH₃), 21.5 (CH₃), 21.4(CH₃) ppm. FTIR, ν : 3396.6 (d), 1606.9 (f) EM (ESI) m/z (%): 447 (61), 493 (100). HRMS (FTMS-ESI) m/z : 447.2869 (calcd. para C₂₅H₃₉N₂O₅: 447.2865).

III.6.4.4.6. 6-(Benciloxi)-1,4-bis{[(1*S*,2*R*)-7,7-dimetil-2-hidroxinorborn-1-il]carbonil}-1,4-diazepano (**12**)

De acuerdo con el procedimiento general descrito en el apartado III.6.4.4, se hizo reaccionar 120 mg (0.2 mmol) de **11** con 61 mg (1.6 mmol) de NaBH₄. Tras la reacción y purificación por cromatografía en columna comenzando en hexano/acetato de etilo (1/1) y luego acetato de etilo, se obtuvieron 103 mg (85%) de **12** como sólido blanco. P.f.: 98-99 °C. $[\alpha]_D^{20}$ -131.0 (*c*, 0.155, CHCl₃). ¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz), δ : 7.55-7.21 (m, 5H), 5.05-2.03 (v m, 13H), 2.02-1.17 (v m, 16H), 1.16-0.87 (m, 8H) ppm. ¹³C

RMN (CDCl_3 , 75 MHz), δ : 173.8 (N-C=O), 172.8 (N-C=O), 138.6 (C_{Ar}), 129.0 (CH_{Ar}), 128.2 (CH_{Ar}), 128.0 (CH_{Ar}), 77.8 (CH-O), 76.3 (CH-O), 72.9 (CH-O), 71.3 ($\text{CH}_2\text{-O}$), 61.2 (C), 59.9 (C), 54.3 (CH_2), 53.6 (CH_2), 50.5 (C), 50.4 (C), 48.1 (CH_2), 46.3 (CH_2), 45.2 (CH_2), 44.9 (CH), 44.7 (CH), 41.9 (CH_2), 40.8 (CH_2), 29.4 (CH_2), 29.2 (CH_2), 26.8 (CH_2), 22.0 (CH_3), 21.8 (CH_3), 21.7 (CH_3) ppm. FTIR, ν : 3454.2 (d), 1617.7 (f) EM (ESI) m/z (%): 561 (100), 1099 (34). HRMS (FTMS-ESI) m/z : 539.3477 (calcd. para $\text{C}_{32}\text{H}_{47}\text{N}_2\text{O}_5$: 539.3479).

III.6.4.5. Reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído

El procedimiento general para la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído está descrito en la parte experimental del apartado III.5.

La determinación cromatográfica del exceso enantiomérico en los casos de la etilación de hexanal y ciclohexanocarbaldehído requirió la previa transformación de los alcoholes obtenidos en los correspondientes benzoatos. Esta derivatización se realizó mediante acilación estandar con cloruro de benzoilo en piridina.

IV. DISCUSIÓN GENERAL

En este apartado se muestran de forma integrada los aspectos más relevantes del trabajo recogido en esta memoria, valorándose de forma crítica los resultados obtenidos y la consecución de los objetivos propuestos.

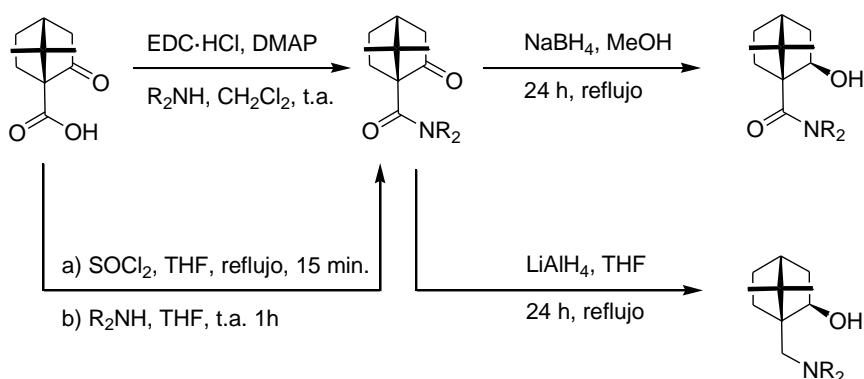
En base a los antecedentes descritos en el apartado I y a los objetivos planteados en el apartado II, nos propusimos desarrollar nuevos ligandos quirales para la adición enantioselectiva de reactivos organozínicos a aldehídos que fueran no solamente efectivos, sino también sostenibles económicamente. En relación a este interés se han obtenido y estudiado series de 10-aminoisoborneoles (γ -amino alcoholes) y 10-amino-10-oxoisoborneoles (β -hidroxiamidas) relacionados estructuralmente y que pueden ser obtenidos fácilmente a partir de ácido (1*S*)-cetopínico, un derivado de (1*R*)-alcanfor. Estas series han permitido estudiar la influencia de ciertos factores estructurales clave en la actividad catalítica, como son el grado de funcionalización del ligando, el tipo de grupo de simetría al que pertenece el ligando, el tipo de agrupación funcional implicada en la actividad catalítica, etc. Estos estudios han permitido el diseño racionalizado de un ligando de obtención económica y alta efectividad catalítica, basado en la agrupación funcional hidroxiamida (ligando O/O), así como la modificación estructural de este ligando con objeto de mejorar su actividad y permitir su reutilización.

IV.1 Síntesis de series de ligandos relacionados estructuralmente

Los isoborneoles estudiados han sido obtenidos según el procedimiento sintético descrito en el Esquema IV.1 para el caso de los ligandos de simetría C_1 . La sustitución en dicho esquema de las monoaminas R_2NH , por di o triaminas conduce a los correspondientes ligandos polifuncionalizados de simetría C_2 , pseudo- C_2 o C_3 desarrollados.

Tras una primera etapa de amidación del ácido (1*S*)-cetopínico, generalmente empleando aminas comerciales, se generan las correspondientes cetoamidas intermedias con buenos rendimientos en la mayoría de los casos. Esta amidación puede llevarse a cabo mediante dos procedimientos: (1) en dos pasos, mediante formación previa de cloruro de ácido cetopínico, y posterior reacción con la amina (procedimiento estándar

utilizado con anterioridad por otros autores para la preparación de cetopinamidas de simetría C_1 ¹ y, (2) en una única etapa, mediante activación del ácido por empleo conjunto de carbodiimida / DMPA. Este segundo procedimiento ha resultado especialmente ventajoso para la preparación de poli(hidroxiámidas), amidación con di y triaminas, por los mejores rendimientos a los que conduce y la mayor pureza de la amida obtenida que, en la mayoría de los casos, no suele requerir etapas adicionales de purificación.



Esquema IV.1: Síntesis de β -hidroxiamidas y γ -amino alcoholes.

La carbodiimida elegida ha sido EDC, por la ventaja que confiere su resto aminado en su eliminación, tras la reacción, mediante simple lavado ácido-base. En una segunda etapa la cetopinamida intermedia es sometida, bien a reducción de ambos grupos funcionales mediante tratamiento estándar con hidruro de litio y aluminio, para conducir a los correspondientes γ -amino alcoholes, bien a reducción quimioselectiva del grupo cetónico con borohidruro sódico, para conducir a las correspondientes β -hidroxiamidas. En ambos casos, la formación del correspondiente isoborneol resultó altamente diastereoselectiva, especialmente en el caso de los poli(isoborneoles); no obstante, en todos los casos es posible obtener el diastereómero mayoritario puro tras la correspondiente purificación.

1 (a) Oppolzer, W.; Radinov, R. H. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 5645. (b) Hari, Y.; Aoyama, T. *Synthesis* **2005**, 4, 583.

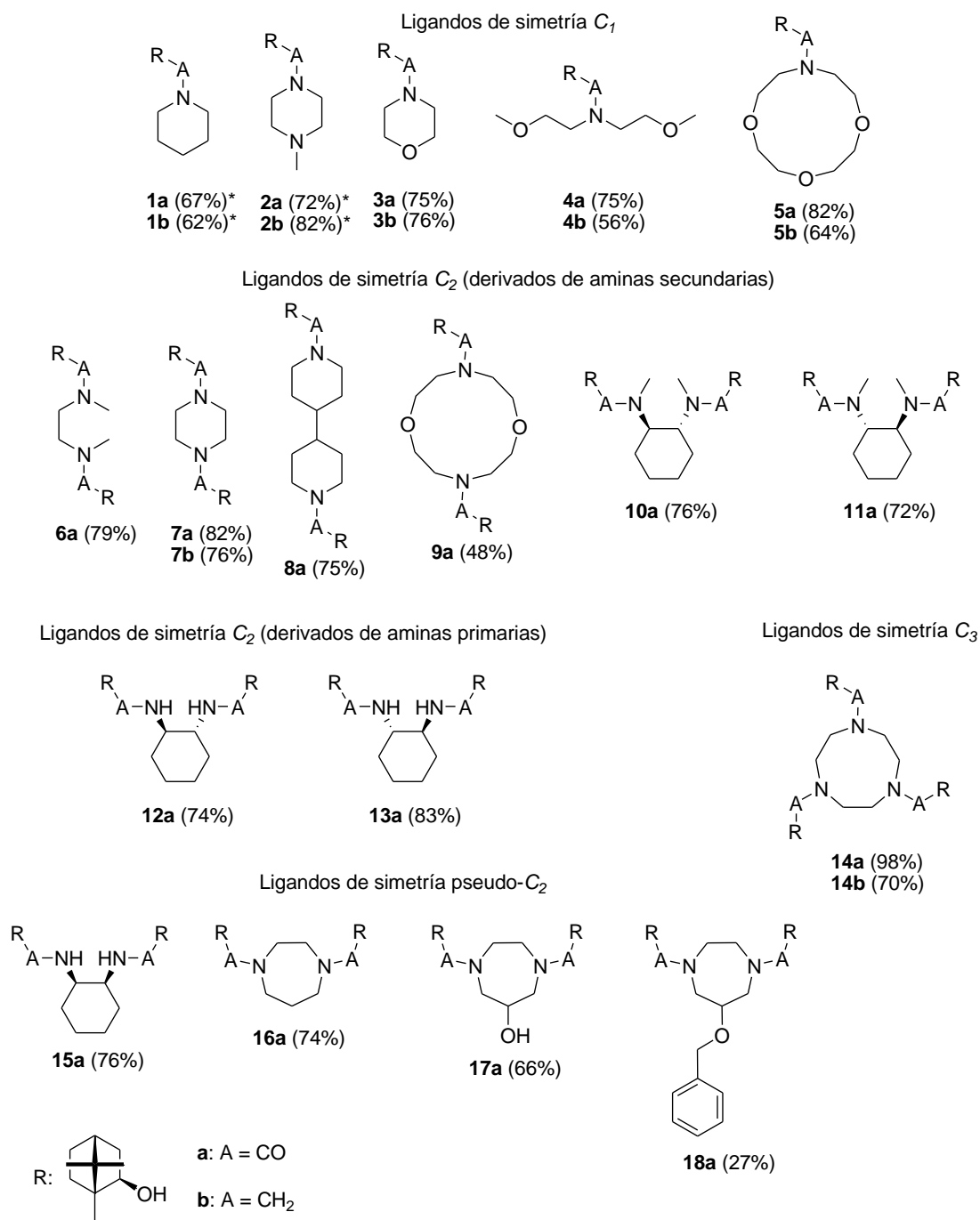


Figura IV.1: Ligandos estudiados y rendimiento global alcanzado en su preparación. * Empleo del cloruro de ácido en la amidación.

La Figura IV.1 muestra los isoborneoles obtenidos, así como los rendimientos globales alcanzados en sus respectivas síntesis. En todos los casos se emplearon aminas

comerciales, como producto de partida junto con el ácido (1*S*)-cetopínico, con la excepción de los ligandos **17a** y **18a** que requirieron la preparación previa de 1,4-diazepan-6-ol.²

Los rendimientos globales alcanzados para los ligandos basados en β -hidroxiamida se encuentran comprendidos entre el 66% de **17a** y el 83% de **13a**. Excepción a este comportamiento lo muestran los ligandos **14a**, **9a** y **18a** (98, 48 y 27% de rendimiento global respectivamente). El alto rendimiento obtenido para **14a** podría ser atribuido a la alta insolubilidad de esta poliamida, que evita pérdidas de masa por solubilidad en agua durante las operaciones de extracción líquido-líquido de las etapas de aislamiento. El rendimiento moderado para **9a** podría ser achacado al carácter altamente complejante del anillo de diazaéter corona que porta (por ejemplo, adsorción en los desecantes utilizados en las etapas de aislamiento). Por otro lado, el bajo rendimiento para **18a** se debe a la baja eficiencia de la reacción de *O*-bencilación (ver apartado III.6.2).

En cuanto a la preparación de ligandos basados en γ -amino alcohol, los rendimientos globales se encuentran comprendidos entre el 56% de **4b** y el 82% de **2b**, encontrándose en el límite inferior los ligandos polioxigenados **4b** y **5b**, probablemente debido a pérdidas de estos ligandos, por su mayor solubilidad en agua, en las operaciones de extracción líquido-líquido de las etapas de aislamiento.

Con los isoborneoles descritos en la Figura IV.1 han podido construirse series de ligandos relacionados estructuralmente, con las que poder estudiar distintos efectos estructurales en la actividad catalítica de los mismos. Así, la serie de isoborneoles de simetría C_1 formada por los ligandos **1-5**, permite estudiar el efecto que produce la presencia de grupos coordinativos adicionales en el resto amínico del ligando en la actividad catalítica, así como la distinta influencia de este efecto dependiendo del tipo de ligando, amino alcohol vs. hidroxiamida. La serie formada por los ligandos **1**, **7** y **14** permite estudiar la influencia conjunta de la polifuncionalización y el tipo de grupo de simetría, al pasar de ligandos de simetría C_1 a C_2 y C_3 , así como, una vez más, la distinta influencia de este efecto en función del tipo de ligando, amino alcohol vs.

2 Romba, J.; Kuppert, D.; Morgenstern, B.; Neis, C.; Steinhäuser, S.; Weyhermüller, T.; Hegetschweiler, K. *Eur. J. Inorg. Chem.* **2006**, 314, y referencias allí citadas.

hidroxiamida. La serie formada por los ligandos **6a-11a** permite estudiar la influencia del espaciador diamínico (longitud, flexibilidad conformacional y presencia de centros estereogénicos adicionales) en la actividad catalítica de bis(hidroxiamidas), mientras que la serie formada por los ligandos **10a-13a** permite comparar la actividad catalítica de bis(hidroxiamidas) con grupo amido aprótico con las análogas con amido prótico. Finalmente, la serie formada por los ligandos **12a, 13a y 15a** permite estudiar la influencia de la configuración relativa de los elementos estereogénicos del espaciador diamínico en la actividad catalítica del ligando.

El estudio de todas estas series (mostrado a continuación en el apartado IV.2) ha permitido definir a la bis(hidroxiamida) derivada de piperazina **7a** como el mejor de los isoborneoles estudiados, en cuanto a su actividad catalítica y sostenibilidad económica de su preparación. La estructura de este ligando ha sido reoptimizada, en base a la información obtenida de las correlaciones estructura-actividad catalítica, hasta la del ligando **16a**, más efectivo, que, a su vez, y en base a la información obtenida sobre la influencia que la presencia de grupos adicionales coordinativos tiene en la actividad catalítica de estos ligandos, ha permitido la obtención del ligando **18a** como modelo para el desarrollo de ligandos reutilizables.

IV.2 Resultado de los estudios de correlación estructura-actividad catalítica. Diseño de ligandos

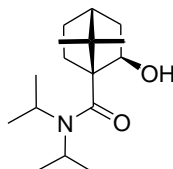
Las series de ligandos anteriormente comentadas se han evaluado utilizando el método comúnmente establecido de usar la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído como test de actividad catalítica.

IV.2.1. Hidroxiamidas como ligandos quirales efectivos

Uno de los resultados más importantes a los que han conducido los estudios realizados ha sido el redescubrimiento de la agrupación funcional hidroxiamida en el desarrollo de ligandos quirales económicos para la adición enantioselectiva de reactivos

organozíncicos a aldehídos. Estos resultados se encuentran recogidos con detalle en el apartado III.3.

Como se ha descrito en los antecedentes (ver apartado I.4), la β -hidroxiamida **19** (Figura IV.2) desarrollada por Oppolzer en 1988,^{1a} es capaz de promover la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído con buen *ee* (91%) pero con bajo rendimiento (68%).



19

Figura IV.2: Hidroxiamida de Oppolzer.

Oppolzer explicaba la actividad catalítica de este ligando en base a la formación de un quelato catalítico de zinc, donde el alcóxido de zinc queda quelatado por el grupo carbonilo del resto amida. Adicionalmente, este autor proponía la formación de estados de transición diastereoméricos análogos a los propuestos por Noyori para el DAIB, explicando el sentido preferente de la estereodiferenciación (*R*) en base a la existencia de un estado de transición pro-*R* más favorecido energéticamente, por poseer menores condicionantes de tipo estérico. En base a este modelo mecanístico propuesto por Oppolzer, y a la experiencia del Grupo en estudios sobre la actividad catalítica de aminoisoborneoles (ver apartado I.4.1), pensamos que este bajo rendimiento podría deberse al alto impedimento estérico alrededor del átomo de nitrógeno de **19**. Con objeto de comprobar esta hipótesis sintetizamos y evaluamos los ligandos **1a** y **2a** (ver Figura IV.1), en los que se reduce este impedimento, al sustituir el resto de diisopropilamina de **19** por piperidina en **1a**, o piperazina en **2a** (ver apartado III.3).

Tanto para **1a** como para **2a** (con un heteroátomo adicional en su estructura) se observó un gran aumento del rendimiento respecto a **19** (de 68 a 93-96%), aunque a costa de un descenso en el *ee* (de 91 a 72-74%, véase Figura IV.3).³

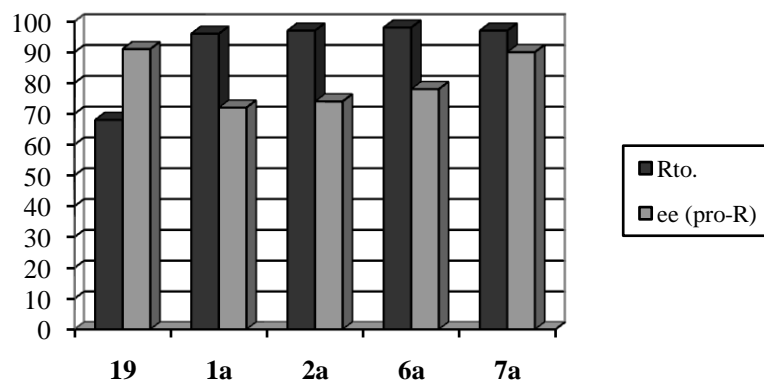


Figura IV.3: Actividad catalítica de los ligandos **19**, **1a**, **2a**, **6a** y **7a** en la etilación de benzaldehído.

Para mejorar el *ee*, manteniendo el rendimiento, nos planteamos la introducción de simetría C_2 en estos ligandos (ver apartado III.3). Así, se sintetizaron y evaluaron los ligandos **6a** y **7a** (Figura IV.1). Aunque no se observó un incremento del *ee* para el ligando más flexible **6a** (78%), sí se observó un notable incremento en el *ee* para el ligando **7a** basado en piperazina (90%), que es ahora similar al obtenido para el ligando de Oppolzer **19** (91% de *ee*), pero con mejor rendimiento (97% frente al 68%, Figura IV.3).

Para explicar el mejor comportamiento catalítico de los ligandos basados en bis(hidroximida) **6a** y **7a**, así como la diferencia de actividad entre estos ligandos, hemos postulado la formación de catalizadores de simetría C_2 basados en un dialcóxido de zinc, en lugar de en monoalcóxido de zinc, quelatado por los grupos carbonilo de ambas amidas (ver Figuras 6 y 8 del apartado III.3). Estos catalizadores, con un centro metálico centrado en su estructura, deben aumentar la diferencia de energía entre los dos

³ Los excesos enantioméricos indicados en aquí para los ligandos **1a** y **2a** son valores corregidos respecto a los datos previamente publicados. No obstante, la variación detectada (incremento en ambos casos) no afecta a la racionalización y discusión de resultados.

posibles estados de transición de tipo *endo*, por efecto del impedimento estérico (ver Figura 7 en el apartado III.3). En el caso del ligando **6a**, para el que son posibles dos rotámeros debido a la naturaleza de su espaciador diamínico, junto con el catalizador dialcóxido de simetría C_2 es posible la coexistencia de un catalizador competitivo de simetría pseudo- C_2 , menos selectivo, lo que podría justificar el descenso en el *ee* observado en **6a** respecto a **7a**.

De este primer estudio recogido en el apartado III.3 podemos concluir que: (1) el impedimento estérico alrededor del nitrógeno no debe ser muy grande para obtener un buen rendimiento en hidroxiamidas basadas en 10-amino-10-oxoisoborneol, (2) la presencia de un heteroátomo adicional en el resto amínico no afecta a la actividad catalítica en este tipo de ligandos, al menos cuando dicho heteroátomo se encuentra localizado en posición β respecto al átomo de nitrógeno amídico (comparar **2a** vs. **1a**), (3) el uso de bis(hidroxiamidas) de simetría C_2 mejora considerablemente el *ee* (comparar **7a** vs. **1a** y **2a**) y, (4) un aumento de la restricción conformacional en el espaciador diamínico de estas bis(hidroxiamidas) permite mejorar su actividad catalítica, al favorecer la formación de un único catalizador, de simetría C_2 (comparar **7a** vs. **6a**).

IV.2.2. Hidroxiamidas vs. amino alcoholes

El segundo resultado de interés está relacionado con el descubrimiento del diferente comportamiento catalítico de los ligandos basados en 10-amino-10-oxoisoborneol (β -hidroxiamidas), respecto de los análogos basados en 10-aminoisoborneol (γ -amino alcoholes), al introducir grupos coordinativos adicionales en la estructura del ligando, y con el origen de esta diferencia.

De acuerdo con el objetivo de estudiar la influencia de la polifuncionalización en la actividad catalítica de γ -amino alcoholes (ver apartado II, subobjetivo 1), se desarrolló el trabajo que se encuentra detallado en los apartados III.1, III.2 y III.4. Así, en un primer momento se sintetizaron y evaluaron los γ -amino alcoholes **1b** y **2b**, de estructura análoga a las β -hidroxiamidas **1a** y **2a** (comparar en la Figura IV.1),

observándose un comportamiento diferente en ambos tipos de ligandos respecto a la introducción de un heteroátomo adicional, concretamente nitrógeno, en su estructura (**2**, basado en 4-metilpiperazina, vs. **1**, basado en piperidina, ver apartado III.1). De esta forma, descubrimos que en los ligandos de tipo hidroxiamida la introducción del nitrógeno adicional producía un pequeño aumento en el *ee* (de 72 a 74%, ver Figura IV.4), mientras que en los ligandos de tipo amino alcohol, la introducción de dicho heteroátomo producía un descenso acusado del *ee* (de 72% a 50%, ver Figura IV.4).

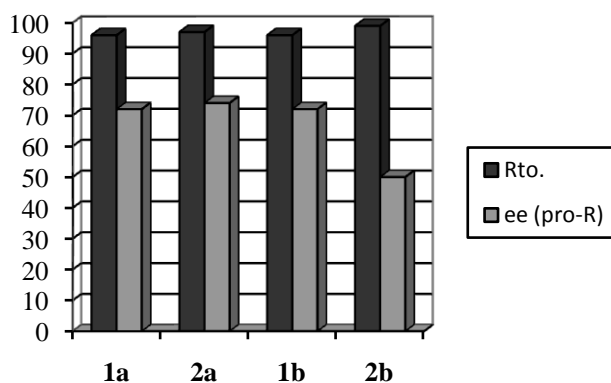
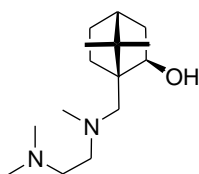


Figura IV.4: Distinto comportamiento de β -hidroxiamidas (**1a** y **2a**) y γ -amino alcoholes (**1b** y **2b**) al introducir heteroátomos adicionales en la estructura en la etilación de benzaldehído.

Esta diferencia de comportamiento pudo ser explicada en base a los distintos modelos de catalizador organometálico propuestos para ambos tipos de ligandos (ver Figura 4, apartado III.3). Así, para los ligandos basados en hidroxiamida, al proponerse como especie catalítica un alcóxido de zinc quelatado por el oxígeno carbonílico, el heteroátomo adicional aportado por el resto amínico, cuando dicho heteroátomo se encuentra localizado en posición β respecto al átomo de nitrógeno amídico, queda alejado de las posiciones reactivas del catalizador (enlace Zn-O), minimizándose su efecto en la actividad catalítica. Sin embargo, para los ligandos basados en amino alcohol, la quelatación del centro metálico por parte del nitrógeno amínico permite el acercamiento del heteroátomo adicional al centro reactivo del catalizador, permitiendo que se establezca una coordinación adicional entre éste y el centro metálico, lo que

modifica no solo la estructura del catalizador, sino también la de los estados de transición involucrados en el proceso catalítico y la diferencia de energía entre ellos. En definitiva, se modifica la actividad catalítica al modificarse la estructura del complejo catalítico.

Esta coordinación extra ya fue propuesta por Oppolzer^{1a} para el ligando **20** (Figura IV.5), con objeto de explicar la inversión en el sentido preferente de la estereodiferenciación conseguida con este ligando, con un grupo funcional adicional, respecto a la conseguida con ligandos análogos en los que no existía dicha funcionalización extra (ver apartado III.1, y comparar **1b** y **20** en la Figura IV.6). Así, para **20**, Oppolzer propone que la coordinación extra del centro metálico en el catalizador favorece la formación de un estado de transición controlante pro-*S* con zinc pentacoordinado, en vez de pro-*R*, con zinc tetracoordinado (ver Figura 4 del apartado III.1), lo que explica la inversión observada.



20

Figura IV.5: Ligando tipo amino alcohol tridentado descrito por Oppolzer.

Hemos comprobado que el ligando **2b**, basado en 4-metilpiperazina y análogo a **20**, no conduce a inversión del sentido preferente de la estereodiferenciación. No obstante, para **2b**, sí se observa una importante disminución del *ee* respecto al ligando sin heteroátomo adicional **1b** (ver Figura IV.6). Nosotros hemos explicado el comportamiento de **2b** en base a la mayor estabilidad del estado de transición epimérico con zinc pentacoordinado pro-*R* frente al pro-*S* (ver Figura 6 del apartado III.1), que ahora se encuentra desestabilizado, frente a aquel, por el impedimento estérico ejercido por el puente etileno adicional, que porta el ligando **2b** respecto a **20**, entre sus dos átomos de nitrógeno.

Curiosamente, para el amino alcohol análogo basado en morfolina **3b**, estudiado previamente por Aoyama, y sintetizado y evaluado de nuevo por nosotros (ver apartado III.1), no se observa influencia en la actividad catalítica debida a la funcionalización extra (comparar **2b** y **3b**, vs. **1b**, en la Figura IV.6), hecho que fue explicado en base al menor carácter coordinativo del átomo de oxígeno respecto al de nitrógeno (ver apartado III.1).

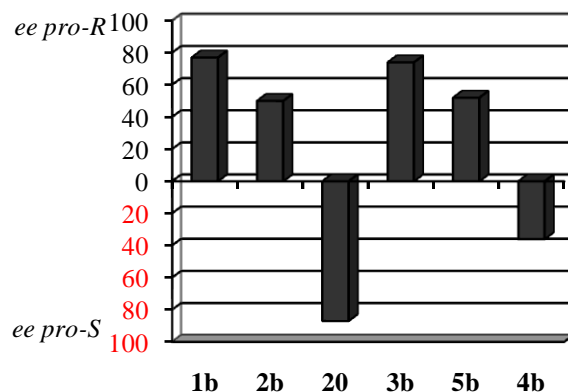


Figura IV.6: Distinta actividad catalítica de γ -amino alcoholes funcionalizados en la etilación de benzaldehído.

Por otro lado, Martens y Brunet observaron una curiosa inversión en el sentido preferente de la estereodiferenciación al variar el grado de oxigenación del resto amínico en una serie de β -amino alcoholes derivados de cisteína, metionina y leucina (de 92% de *ee pro-R* a 11% de *ee pro-S*),⁴ concluyendo que debían existir otros factores, además de los estéricos, influyendo en la actividad catalítica de estos ligandos. Nos pareció interesante estudiar este efecto en nuestros γ -amino alcoholes basados en 10-aminoisobororneol, para lo que sintetizamos los ligandos **4b** y **5b**, con dos y tres oxígenos adicionales respectivamente (ver Figura IV.1), y evaluamos su actividad

4 (a) Kossemjans, M.; Pennemann, H.; Martens, J.; Juanes, O.; Rodríguez-Ubis, J. C.; Brunet, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4123. (b) Juanes, O.; Rodríguez-Ubis, J. C.; Brunet, E.; Pennemann, H.; Kossemjans, M.; Martens, J. *Eur. J. Org. Chem.* **1999**, 3323.

catalítica (ver Figura IV.6). Este trabajo se encuentra descrito con detalle en el apartado III.2.

Para los ligandos **4b** y **5b** se observa el mismo efecto descrito por Martens y Brunet, produciéndose un aumento en la proporción del enantiómero (*S*) (para el caso de **4b** llega a observarse una inversión en el sentido preferente de la estereodiferenciación), aunque este efecto no llega a ser tan acusado como en los casos estudiados por Martens y Brunet. Nosotros hemos explicado estos hechos en base a un mecanismo competitivo de activación por parte del quelato catalítico, consistente en la activación de la molécula de dietilzinc no por el oxígeno alcoxídico, sino por los dos oxígenos adicionales (efecto pinza), que porta ahora el resto amínico, localizados en posición β respecto al nitrógeno. Esta activación competitiva aproxima al dietilzinc al grupo carbonilo del aldehído justo por la cara contraria a cuando la activación se produce por efecto del oxígeno alcoxídico, a través del estado de transición pro-*S* mostrado en la Figura 4 del apartado III.2. El mayor efecto observado en el ligando dioxigenado **4b**, frente al trioxigenado **5b**, parece indicar que la activación es llevada a cabo por los oxígenos localizados en la posición β , oxígenos que en el caso del ligando **4b** pueden ejercer el “efecto pinza” con mayor facilidad, debido a la mayor flexibilidad conformacional del resto amínico oxigenado de **4b** frente al de **5b**. El mayor efecto observado por Martens y Brunet puede ser explicado por la naturaleza de los amino alcoholes (β -amino alcoholes en vez de γ -amino alcoholes), por tanto con quelatos catalíticos involucrados de menor flexibilidad conformacional (quelatos de cinco miembros en lugar de seis), donde se notan más los efectos debidos a cambios en la estructura del ligando (ver apartado III.2).⁵

Para comprobar si los efectos electrónicos debidos a la polioxigenación se producen también en hidroxiamidas, sintetizamos y evaluamos los ligandos **3a-5a**, como análogos

5 Llegados a este punto, podría proponerse este mismo efecto director ejercido por un heteroátomo adicional en el resto amínico, para el caso de los γ -amino alcoholes nitrogenados **20** y **2b**. El aumento de proporción del enantiómero (*S*) no sería ahora atribuido a la formación de un quelato catalítico con coordinación extra debido al heteroátomo adicional, quedando el zinc pentacoordinado, sino por el mencionado efecto activante y director del heteroátomo adicional, el cual ahora sólo requeriría de la participación de un sólo heteroátomo (nitrógeno), en vez de dos (oxígenos) debido a la mayor capacidad coordinativa de nitrógeno frente a oxígeno.

de los correspondientes amino alcoholes oxigenados (Figura IV.1). Este estudio se encuentra detallado en el apartado III.6.1.

Como puede observarse en la Figura IV.7, no se detectó el efecto buscado en las hidroxiamidas estudiadas (comparar la poca variación de actividad de **3a-5a** vs. **1a** en la Figura IV.7), al igual que tampoco se había observado ningún efecto al introducir un nitrógeno adicional en este tipo de ligandos (comparar **2a** vs. **1a** en la Figura IV.4). Esta diferencia de comportamiento entre ligandos tipo hidroxiamida y ligandos de tipo amino alcohol pudo explicarse una vez más en base a los modelos para los correspondientes catalizadores organometálicos propuestos para ambos tipos de ligandos, lo que viene a corroborar dichos modelos (ver Figura 4 del apartado III.3).

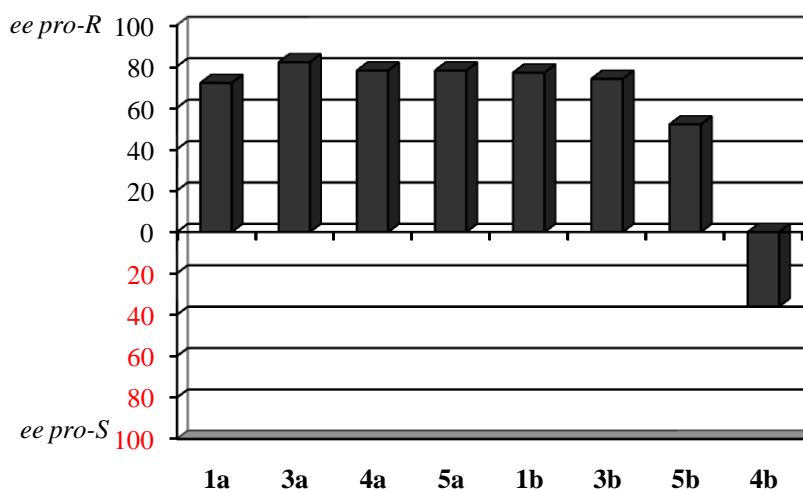


Figura IV.7: Distinto comportamiento catalítico en la etilación de benzaldehído de los ligandos de tipo hidroxiamida (**1a**, **3a-5a**) y amino alcohol (**1b**, **3b-4b**) respecto a la polioxigenación en el resto amínico.

IV.2.3. Modulación de la actividad catalítica en bis(hidroxiamidas)

El tercer resultado de interés está relacionado con la posible modulación de la actividad catalítica en bis(hidroxiamidas). Este estudio se encuentra recogido con detalle en los apartados III.5, III.6.2 y III.6.3.

En primer lugar se llevó a cabo una evaluación de la actividad catalítica de las bis(hidroxiamidas) basadas en 10-amino-10-oxoisoborneol, con el objetivo de estudiar la influencia de la estructura del espaciador diamínico en la actividad catalítica de las mismas (ver apartados III.5 y III.6.2).

Los resultados anteriormente expuestos muestran que la bis(hidroxiamida) de simetría C_2 y baja flexibilidad conformacional **7a** (Figura IV.1), presenta excelentes características, no sólo de actividad, sino también de accesibilidad sintética, para servir de base al desarrollo de nuevos ligandos quirales para la adición de reactivos organozíncicos a aldehídos. Nuestro siguiente objetivo fue sintetizar una batería de este tipo de ligandos, concretamente la serie formada por los ligandos **8a-13a** y **15a**, con objeto de descubrir factores clave en la estructura del espaciador diamínico que pudieran servir para mejorar la actividad de **7a**. De esta forma, se estudió la influencia de la longitud del espaciador (comparar **7a** vs. **8a-9a** en la Figura IV.1), de su flexibilidad conformacional (comparar **7a** vs. **6a** y **8a-11a**), la introducción de centros estereogénicos adicionales (comparar **7a** vs. **10a** y **11a**), la presencia de grupos amido próticos (comparar **10a** y **11a** vs. **12a** y **13a**) y la pérdida de la simetría C_2 (comparar **12a** y **13a** vs. **15a**).

Los resultados obtenidos se muestran en la Figura IV.8. En primer lugar, es destacable la baja eficiencia de las amidas próticas **12a**, **13a** y **15a** (Figura IV.1), para las que se obtienen bajos *ee* (10-24%) y bajos rendimientos (43-65%), respecto a la alta eficiencia observada para las amidas apróticas que portan espaciadores diamínicos de dos átomos de carbono **6a**, **7a**, **10a** y **11a** (comparar en la Figura IV.8). Estas últimas bis(hidroxiamidas) promueven la etilación del benzaldehído con excesos enantioméricos de moderados a altos (73-94% de *ee*) y altos rendimientos (92-99%), observándose variaciones al modificar la flexibilidad conformacional del espaciador. Finalmente, al aumentar la distancia entre los dos grupos amido (ver actividad de los ligandos **8a** y **9a** en la Figura IV.8) se observa una notable pérdida en la eficiencia catalítica (25-42% de *ee* y 25-62% de rendimiento).

Todos estos resultados se encuentran racionalizados en el apartado III.5, en base a la propuesta de distintos modelos para los catalizadores y estados de transición

controlantes implicados en el proceso (ver modelos propuestos en las Figuras 5, 6 y 7 del apartado III.5).

El comportamiento catalítico de todas las bis(hidroxiámidas) con grupo amido aprótico estudiadas (**6a-11a**, Figura IV.1) sugiere que tanto la longitud como la flexibilidad del espaciador diamínico son factores estructurales clave para controlar la actividad catalítica en estos ligandos, mientras que la presencia de centros estereogénicos adicionales en el espaciador no parece ser un factor importante, al menos en las condiciones de carga catalítica empleada para el estudio (obsérvese la actividad catalítica similar de los ligandos **10a** y **11a** en la Figura IV.8).

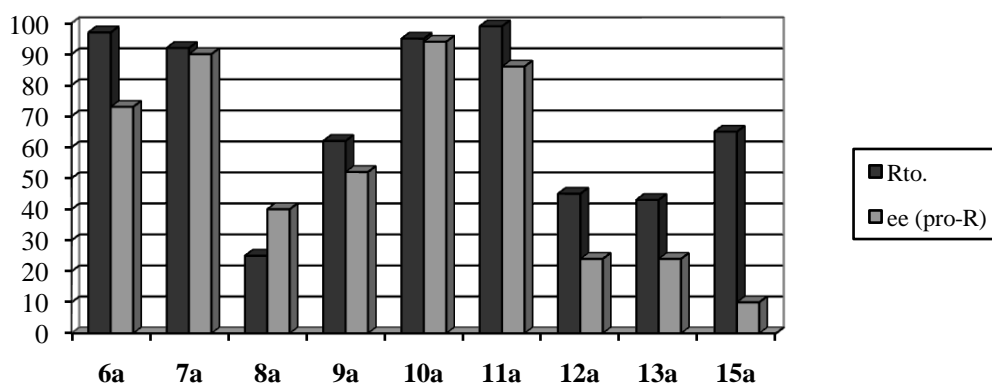


Figura IV.8: Actividad catalítica de las β -hidroxiámidas **6a-13a** y **15a** en la etilación de benzaldehído.

De este estudio, recogido en el apartado III.5, podemos concluir que: (1) las bis(hidroxiámidas) apróticas (**6a-11a**) son mucho más eficaces que las próticas (**12a**, **13a** y **15a**) para promover la adición enantioselectiva de dietilzinc a benzaldehído, (2) la distancia óptima entre los grupos amido es de dos átomos de carbono (comparar la actividad de **6a**, **7a**, **10a** y **11a** vs. **8a** y **9a** en la Figura IV.8) y, (3) la flexibilidad del espaciador diamínico es un factor importante que afecta a la eficacia de las bis(hidroxiámidas) (comparar la actividad de **7a**, **10a** y **11a** vs. **6a**).

A continuación, y antes de evaluar la versatilidad de los mejores ligandos encontrados (**7a**, **10a** y **11a**, Figura IV.1) en la etilación de otros aldehídos, se llevó a cabo una optimización de las condiciones de reacción (disolvente, temperatura, carga

catalítica y cantidad de dietilzinc), para la adición de dietilzinc a benzaldehído, con el ligando más barato (**7a**). En la Tabla 3 del apartado III.5 se muestran los resultados de este estudio.

En contraste con la bis(hidroxiámida), basada en BINOL, de Katsuki y col. (ver apartado I.3.1), la eficiencia del ligando **7a**, basado también en bis(hidroxiámida) con grupos amido apróticos, disminuye mucho cuando se emplea un codisolvente coordinativo como el THF. Esto apoya la formación del catalizador propuesto de simetría C_2 para el caso de **7a** (ver la Figura 8 del apartado III.3). Como modelo de catalizador para su ligando, Katsuki y col. proponen un dialcóxido de zinc que se coordina con el disolvente y no con los grupos carbonilo, como ocurre en nuestro modelo (aunque dichos autores sí proponen una actuación de los mencionados grupos carbonilo en el estado de transición controlante del proceso, ver apartado I.3.1 y Figura I.11). En el caso de **7a**, sin embargo, el mencionado quelato diamídico sí parece crucial en la actividad catalítica, ya que la interrupción de dicha quelatación por coordinación competitiva del disolvente (THF) al centro metálico, disminuye drásticamente, tanto el *ee* como el rendimiento (los resultados se muestran en la Tabla 3 del apartado III.5).

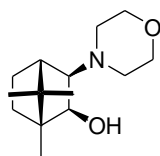
En la mencionada Tabla 3 del apartado III.5, también puede observarse que variaciones en la temperatura de la reacción, de 0 a 40 °C, afectan al rendimiento pero no al *ee* conseguido. Además, se puede eliminar el disolvente adicional sin una pérdida significativa en la eficacia de los ligandos (sólo se observa un ligero descenso en la enantioselectividad),⁶ la carga catalítica se puede reducir de 5 a 2% equivalentes de ligando respecto al aldehído, sin afectar a los resultados y, el tiempo de reacción se puede reducir hasta 4 h. Desafortunadamente, la cantidad de dietilzinc no se pudo disminuir sin una pérdida significativa en el rendimiento (ver Tabla 3 del apartado III.5). Por tanto, los mejores resultados para la reacción enantioselectiva se alcanzan cuando se emplean 2% equivalentes de ligando respecto al aldehído, 2.0 equivalentes de dietilzinc respecto al aldehído, sin disolvente adicional y a temperatura ambiente.

Una vez establecidas las condiciones óptimas de la reacción, evaluamos los mejores

⁶ Walsh ha demostrado la utilidad de condiciones de alta concentración para la alquilación enantioselectiva de cetonas: Jeon, S.-J.; Li, H.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 16416.

ligandos de tipo bis(hidroxiámida), **7a**, **10a** y **11a** (Figura IV.1), en la etilación de una serie de benzaldehídos y cinnamaldehído (ver Tabla 4 en el apartado III.5). Los resultados obtenidos muestran que las hidroxiámidas seleccionadas son capaces de promover eficientemente (71-92% de *ee* y 77-97% de rendimiento) la etilación de diferentes aldehídos a temperatura ambiente usando cargas catalíticas bajas y tiempos de reacción cortos. Además pudo observarse un comportamiento catalítico diferente de los ligandos diastereoméricos **10a** y **11a** en el caso de las etilaciones menos eficientes (observar estos resultados en la Tabla 4 del apartado III.5).

Finalmente, las actividades catalíticas de las bis(hidroxiámidas) más eficientes en etilación de benzaldehído (**7a**, **10a** y **11a**), se compararon con la actividad catalítica del MIB (**21**, Figura IV.9), empleando cargas catalíticas bajas (0.5% equivalentes de ligando respecto al aldehído). Para esta comparación se ha calculado el TON, el TOF y el TOF_{*xee*}. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5 del apartado III.5. Aunque la Tabla 5 muestra que las bis(hidroxiámidas) derivadas de ácido cetopínico no son tan eficientes como el amino alcohol **21** (ligando N/O), sí se puede observar una interesante actividad catalítica para el ligando de tipo hidroxiámida **7a** (ligando O/O).

**21****Figura IV.9:** MIB desarrollado por Nugent y col.

Por tanto podemos concluir que: (1) los mejores ligandos de tipo bis(hidroxiámida) **7a**, **10a** y **11a** son efectivos en la etilación enantioselectiva de aldehídos aromáticos y, (2) la eficacia del mejor ligando **7a**, en términos de TOF_{*xee*}, es 0.5 veces la del MIB (**21**), lo que constituye un buen dato de actividad catalítica para un ligando O/O en ausencia de titanio.

Teniendo en cuenta los factores estructurales necesarios para conseguir bis(hidroxiámidas) eficientes en adición enantioselectiva de reactivos organozíncicos a aldehídos (espaciador diamínico de baja flexibilidad conformacional y bajo espaciado,

basado en 1,2-etanodiamina), diseñamos el ligando **16a**, basado en homopiperazina (Figura IV.1), como estructura optimizada de **7a**. Este trabajo se encuentra descrito con detalle en el apartado III.6.2. Con el empleo de **16a** se pudo reducir la tensión que el anillo piperazínico de **7a** confería a su quelato catalítico, y a los correspondientes estados de transición controladores del proceso (el anillo debe adoptar una conformación de tipo pseudo-bote, de alta energía, en el catalizador), lo que se tradujo en una mejora de la actividad catalítica de **16a** respecto a **7a**. Los resultados de actividad obtenidos se muestran en la Tabla III.2. del apartado III.6.2.

Aunque el ligando optimizado **16a** pierde la simetría C_2 del ligando seminal **7a**, resulta mucho más eficiente que este último (comparar los resultados obtenidos en las Tablas 3 y 4 del apartado III.5 con los de la Tabla III.2 del apartado III.6.2). También es muy interesante el hecho de poder reducir, con el ligando **16a**, la cantidad de dietilzinc empleado (de 2.0 a 1.1 equivalentes respecto al aldehído), así como la eliminación de uso de disolvente adicional. Además la reacción catalítica es mucho más rápida, transcurriendo, adicionalmente, con mayor enantioselectividad (ver datos en la Tabla III.2 del apartado III.6.2).

Para poder comparar la eficiencia de los ligandos **7a**, **16a** y **21** calculamos de nuevo el TOF_{xe} en las nuevas condiciones de reacción (ver Tabla III.3 del apartado III.6.2), es decir, utilización de 1.1 equivalentes de dietilzinc y 0.5% equivalentes de ligando respecto al aldehído, evaluándose la actividad catalítica a la media hora de reacción. Los resultados obtenidos muestran que, aunque el ligando **21**, basado en amino alcohol, continúa siendo el más eficiente, la eficiencia de **16a**, en términos de TOF_{xe}, es ya 0.7 veces la de **21**, lo que supone un aumento sustancial respecto a la actividad de **7a**.

El último conjunto de resultados relacionados con la actividad catalítica de bis(hidroxiamidas) de simetría pseudo- C_2 , están dirigidos al aprovechamiento de la buena actividad catalítica conseguida para **16a**, y de la poca influencia que la presencia de heteroátomos coordinativos adicionales en el resto amínico de hidroxiamidas tiene en su actividad catalítica, para diseñar bis(hidroxiamidas) funcionalizadas de simetría pseudo- C_2 basadas en **16a**, con objeto de permitir, a través de dicha funcionalización, su anclaje a matrices sólidas y, con ello, el desarrollo de catalizadores reutilizables basados

en bis(hidroxiamida). El trabajo desarrollado en esta línea se recoge con detalle en el apartado III.6.2.

De esta forma se diseñó el ligando trihidroxilado **17a**, que mostró una actividad catalítica muy parecida a la del ligando **16a** (ver datos en la Tabla III.4 del apartado III.6.2), con la ventaja de poseer un hidroxilo central muy útil para el anclaje covalente del resto quirral de bis(hidroxiamida) a restos carbonados. Pudo obtenerse, de esta manera, el ligando *O*-bencilado **18a**, cuya actividad catalítica también resultó análoga a la del ligando **16a** (ver Tabla III.4 del apartado III.6.2), siendo este resto similar al posible punto de anclaje de algunas resinas, por lo que, en principio, se podrían obtener ligandos heterogéneos (anclados a resinas) efectivos para la reacción de adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos.

Finalmente, se realizó un estudio sobre la influencia del uso de otros hidroxiácidos quirales en el diseño de bis(hidroxiamidas) e, incluso, sobre la posibilidad de emplear bis(hidroxiácidos) como espaciadores. Este estudio se recoge con detalle en el apartado III.6.3, mostrando que el empleo de α -hidroxiácidos conduce a mejores resultados que el empleo de β -hidroxiácidos, y que la restricción conformacional y los factores estéricos impuestos por el hidroxiácido son un factor clave a la hora de conseguir buenas actividades catalíticas.

V. CONCLUSIONES

A continuación se detallan las conclusiones más importantes que se derivan del trabajo descrito en esta memoria:

- Se ha realizado un estudio sobre la influencia de los efectos electrónicos en ligandos de tipo γ -amino alcohol funcionalizado basados en 10-aminoisoborneol. De este estudio se ha concluido que la presencia de un átomo de nitrógeno coordinativo adicional localizado en una posición adecuada del resto amínico puede afectar al mecanismo de la reacción catalítica, variando, por tanto, la efectividad del ligando. Este mismo efecto puede conseguirse por la presencia de varios átomos de oxígeno convenientemente localizados en el resto amínico. La propuesta mecanística para explicar el origen del efecto en ambos casos es distinta (coordinación extra del zinc catalítico por parte del ligando frente a una posición distinta para la activación del reactivo organozíncico por parte del catalizador), aunque no se descarta la posible competencia de mecanismos en los dos casos.

- Se ha realizado un estudio sobre actividad catalítica de ligandos de tipo β -hidroxiamida basados en 10-amino-10-oxoisoborneol, encontrándose que estos ligandos son más activos en adición enantioselectiva de dietilzinc a aldehídos que los correspondientes γ -amino alcoholes estructuralmente relacionados (10-aminoisoborneoles).

- Se ha estudiado la influencia de los efectos electrónicos en la actividad catalítica de las hidroxiamidas basadas en 10-amino-10-oxoisoborneol, no observándose efecto alguno por la presencia de heteroátomos coordinativos adicionales en el resto amínico de estos ligandos, como sí ocurría en el caso de los amino alcoholes estructuralmente relacionados. Esta diferencia de comportamiento entre hidroxiamidas y amino alcoholes se ha explicado en base a modelos para el catalizador quiral y estados de transición controlantes implicados en el proceso catalítico.

- Se ha estudiado la influencia de distintos condicionantes estructurales aportados por el espaciador diamínico y por el resto hidroxilácido quiral en la actividad catalítica de los ligandos de tipo hidroxiamida, determinándose que los factores estructurales necesarios para conseguir una buena actividad catalítica son: (1) el resto hidroxilácido quiral debe estar conformacionalmente restringido y localizar a ambos grupos

funcionales en una disposición relativa próxima, (2) el impedimento estérico alrededor del nitrógeno no debe ser muy grande para conseguir buenos rendimientos, (3) la introducción de simetría C_2 , al pasar de hidroxiamidas a bis(hidroxiamidas), mejora el *ee*, (4) la restricción conformacional en el espaciador diamínico de las bis(hidroxiamidas) mejora su actividad, (5) el empleo de grupos amido próticos disminuye la actividad catalítica y, (6) la distancia óptima para el espaciador diamínico en bis(hidroxiamidas) es de dos átomos de carbono. Estos estudios han permitido descubrir la tipología estructural de bis(hidroxiamida) para el diseño de ligandos efectivos de fácil acceso sintético, y por tanto alta sostenibilidad económica, para la adición enantioselectiva de reactivos organozínicos a aldehídos

- Los estudios anteriores también han permitido establecer un modelo mecanístico coherente para explicar la mejor actividad de las bis(hidroxiamidas), en base a la formación de un quelato catalítico simétrico, formado por un dialcóxido de zinc coordinado intramolecularmente por los dos grupos carbonilo aportados por los grupos funcionales amido.

- Se han diseñado ligandos de tipo bis(hidroxiamida) basados en 10-amino-10-oxoisborneol más flexibles y de simetría pseudo- C_2 , basados en homopiperazina, mejorándose la eficiencia de éstos respecto a los ligandos precursores, menos flexibles y de simetría C_2 , basados en piperazina. Los nuevos ligandos han mostrado una eficacia en etilación de benzaldehído de hasta 0.7 veces la mostrada por el MIB de Nugent, en términos de TOF $_{x\text{ee}}$, lo que constituye un muy buen resultado en esta reacción para un ligando de tipo O/O en ausencia de titanio, poniendo de manifiesto el interés del desarrollo de este tipo de ligandos, de fácil acceso, para la reacción de adición enantioselectiva de reactivos organozínicos a aldehídos.

- Por último, se ha desarrollado una bis(hidroxiamida) hidroxilada de simetría pseudo- C_2 , basada en 1,4-diazepan-6-ol y se ha demostrado su utilidad para el anclaje de bis(hidroxiamidas) quirales a restos carbonados (*O*-bencilación) sin merma de la actividad catalítica, lo que tiene un potencial interés en el futuro desarrollo de catalizadores reutilizables basados en la agrupación bis(hidroxiamida).

Material suplementario: Copias de los espectros de RMN correspondientes a estructuras representativas, así como los cromatogramas de HPLC quiral de las mezclas de enantiómeros analizados, se muestran en la versión CD-ROM de esta memoria.