

CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
Instituto de Investigaciones Químicas (CICIC)

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
Departamento de Química Inorgánica



***ESTUDIOS SOBRE LAS REACCIONES DE
HIDROGENACIÓN E HIDROFORMILACIÓN
ENANTIOSELECTIVA DE OLEFINAS CON
CATALIZADORES DE RODIO BASADOS EN
LIGANDOS FOSFORADOS***

Inmaculada Arribas Nieto

Sevilla, 2013



***ESTUDIOS SOBRE LAS REACCIONES DE
HIDROGENACIÓN E HIDROFORMILACIÓN
ENANTIOSELECTIVA DE OLEFINAS CON
CATALIZADORES DE RODIO BASADOS EN
LIGANDOS FOSFORADOS***

por

Inmaculada Arribas Nieto

Memoria presentada para aspirar al

Título de Doctor en Química.

Fdo. Inmaculada Arribas Nieto.

DIRECTORES:

Antonio J. Pizzano Mancera.

Científico Titular del CSIC.

Miguel Rubio Moreno.

Investigador Post-Doctoral.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi agradecimiento a todos los que de alguna manera han dedicado parte de su tiempo, tanto en el ámbito profesional como personal, al desarrollo de este trabajo.

A mis directores de Tesis, Antonio y Miguel. Agradeceros vuestro apoyo, paciencia y ayuda en el desarrollo de esta Tesis. Los conocimientos adquiridos durante estos años os lo debo a vosotros.

A la Universidad y al CSIC por las becas concedidas.

Al personal científico y técnico del Instituto que de alguna manera ha contribuido en el desarrollo de este trabajo.

A los Doctores Eleuterio Álvarez y Carmen Domene, por colaborar en determinadas áreas de esta Tesis.

Agradecer a Carmen Nájera y Jose Miguel Sansano, su cálida acogida durante mi estancia en la Universidad de Alicante, y por supuesto a mis colegas de laboratorio, Luis, Juan, Pascuali, Fer...

A mis compañeros del laboratorio 10-11, Andrés, Marián, Miguel, Mónica, Cecilia, por contribuir de alguna manera en mis tareas de laboratorio y por esos ratos tan especiales que hacían más amenas las horas de trabajo. Andrés, gracias por los ratitos que me has dedicado.

A mis compañeros de los distintos laboratorios del IIQ, por esos ratitos que se hacen tan especiales. A Astrid y a Cristóbal por esas eternas charlas en el gases.

Johncito, admirable esa alegría que derrochas que levanta el ánimo a cualquiera!

A Orestes, por esas incasables peleas de cámara seca... Patricia, gracias por esos momentos de charlas y consejos. Esos cafelitos al sol...

A mis compis de biblioteca...por esos ratos tan buenos que han hecho que la escritura de la Tesis haya sido más liviana...a Crispín que nunca deja de sorprenderme con sus ocurrencias, a Mario “gran persona”, a Irene...*Olé!*

A mis petardas amigas, Mónica y Raquel.....qué grandes los momentos compartidos. Agradeceros vuestro gran apoyo, escucha y paciencia...porque me habéis tendido la mano cuando más lo he necesitado.

A mis niños de la facultad, Espe, Tere, Irene, Astolfi, Yiyi, Rocio, Rafa, por ser tan grandes, por hacerme un huequito para formar parte de vuestras vidas.

A mis sobrinos, Lucía, Samuel, Fabián, Javier, Antonio, Carmen, Ainhoa, Elvira, Carmen, porque ellos son los que me arrancan la sonrisa en los momentos más difíciles.

A Magda, Rosa y Paloma, mis hermanas, por los momentos vividos, que no son pocos, por vuestro cariño, dedicación y porque siempre estáis ahí.

A ti, Álvaro, porque desde que empezamos juntos este camino en la vida, has luchado y apostado por mí, por aportar ese grado de optimismo que tanto te caracteriza, por ser tan caricato, por ser tan “especial”, por ESO, gracias.

A mi familia política, porque desde el primer momento me hicisteis sentir parte de vuestras vidas.

A vosotros, Papá y Mamá, por el amor, entrega y sacrificio. Por esos consejos, por el apoyo recibido en todos los momentos de la vida, porque con vuestro ejemplo de superación me habéis enseñado a luchar para lograr las metas perseguidas.

ÍNDICE

Consideraciones Generales.	5
Capítulo 1. Reacciones de hidrogenación de olefinas catalizadas por complejos de rodio con ligandos fosfina-fosfito quirales.	
I.1. Introducción	
I.1.1.Consideraciones generales.	13
I.1.2.Aspectos de interés del mecanismo de la hidrogenación catalítica de olefinas con complejos de Rh.	15
I.1.3.Aspectos particulares de los catalizadores de Rh basados en ligandos fosfina-fosfito.	20
I.1.4.Influencia de la configuración de la olefina.	24
I.1.5.Participación de aductos de benceno en la reacción.	26
I.1.6.Influencia de la base en la reacción.	28
I.1.7.Aplicaciones de la hidrogenación de olefinas con complejos de rodio.	29
I.1.7.1.Síntesis de derivados de α -aminoácidos.	30
I.1.7.2. Síntesis de derivados de β -aminoácidos.	35
I.1.7.3.Aplicaciones en la preparación de aminas quirales.	36
I.1.7.4.Hidrogenación de ésteres de enol.	39
I.1.7.5.Hidrogenación de ácidos y sus sales.	41
I.1.7.6.Hidrogenación de olefinas con otros grupos directores.	45
I.1.8.Hidrogenación de enamidas derivadas de la β -tetralona.	46
I.1.8.1. Hidrogenación de enamidas derivadas de la β -tetralona con complejos de rutenio.	48

I.1.8.2. <i>Hidrogenación de enamidas derivadas de la β-tetralona con complejos de rodio.</i>	51
I.2. Resultados y Discusión.	
I.2.1. Consideraciones generales.	57
I.2.2. Estudio sobre la influencia del puente del ligando P-OP en reacciones de hidrogenación asimétrica de olefinas catalizadas por complejos de rodio.	59
I.2.3. Estudios computacionales y estructurales de complejos con ligandos P-OP.	65
I.2.3.1. <i>Estudio computacional sobre la conformación del metalaciclo en complejos $Rh(Cl)(CO)(P-OP)$.</i>	65
I.2.3.2. <i>Estudio computacional sobre la estructura de los aductos de itaconato $[Rh(P-OP)(\mathbf{8})]^+$.</i>	72
I.2.3.3. <i>Estudios estructurales sobre complejos con ligandos P-OP sustituidos en el puente.</i>	75
I.2.4. Consideraciones mecanicistas sobre la influencia del puente en la enantioselectividad de la reacción.	80
I.2.5. Estudios sobre la hidrogenación enantioselectiva de sustratos olefínicos derivados de la α y β tetralona.	86
I.2.5.1. <i>Síntesis de los sustratos.</i>	87
I.2.5.2. <i>Reacciones de hidrogenación enantioselectiva de sustratos olefínicos derivados de la α y β tetralona.</i>	88
I.2.5.3. <i>Síntesis y aplicación de ligandos P-OP con un fragmento trialquilfosfino P-estereogénico.</i>	96
I.2.5.3.a. <i>Síntesis de los ligandos.</i>	97
I.2.5.3.b. <i>Síntesis y caracterización de los complejos de rodio $[Rh(COD)(\mathbf{27})]BF_4$ (28).</i>	99
I.2.5.3.c. <i>Aplicación de los complejos 28 en reacciones de hidrogenación enantioselectiva de olefinas.</i>	103

<i>I.2.5.4. Influencia de la base en el sistema catalítico .</i>	105
<i>I.2.5.5. Aspectos mecanicistas de la hidrogenación de las olefinas 15.</i>	108
<i>I.2.5.5.a. Estudios de coordinación.</i>	109
<i>I.2.5.5.b. Estudios computacionales de aductos de formulación [Rh(15d)(difosfina)]⁺.</i>	114
<i>I.2.5.5.c. Reacciones de deuteración de las enamidas 15.117</i>	
<i>I.2.5.5.d. Consideraciones sobre el curso estereoquímico de la hidrogenación.</i>	119
I.3. Procedimientos experimentales.	
I.3.1. Consideraciones generales.	127
I.3.2. Síntesis de las fosfinas quirales.	129
I.3.3. Síntesis de los ligandos fosfina-fosfito P-OP.	129
I.3.4. Síntesis de los complejos [Rh(COD)(P-OP)]BF₄ y Pd(Cl)₂(P-OP).	132
I.3.5. Síntesis de las enamidas cíclicas.	141
I.3.6. Reacciones de hidrogenación enantioselectiva de las enamidas.	143
I.3.7. Reacciones de deuteración catalíticas.	148
I.4. Referencias.	151

Capítulo 2. Síntesis y aplicación de ligandos bis(1,3,2-diazafosfolidina) en reacciones de hidrogenación e hidrorformilación asimétrica de olefinas.

II.1. Introducción	
II.1.1. Consideraciones generales.	167
II.1.2. Ligandos bis(2,5-fosfolano): ejemplos y aplicaciones.	168
<i>II.1.2.1. Ligandos bis(2,5-dialquilfosfolano).</i>	168
<i>II.1.2.2. Ligandos bis(2,5-diarilfosfolano).</i>	170
<i>II.1.2.3. Aplicación de los ligandos bis-fosfolanos en reacciones de hidrogenación asimétrica.</i>	171

<i>a)Catalizadores basados en ligandos 2,5(dialquifosfolano).</i>	171
<i>b)Aplicación de catalizadores basados en ligandos 2,5(diarilfosfolano) en reacciones de hidrogenación.</i>	179
<i>II.1.2.4.Aplicación de ligandos bisfosfolano en reacciones de hidroformilación asimétrica.</i>	180
II.2.1.Ligandos bis(1,3,2-diazafosfolidina).	183
II.3.1.Otros ligandos con fragmentos 1,3,2-diazafosfolidina en su estructura.	186
 II.2.Resultados y Discusión.	
II.2.1.Consideraciones generales.	193
II.2.2.Consideraciones sobre el diseño de los ligandos bis(1,3,2-diazafosfolidina) quirales.	195
II.2.3.síntesis y caracterización de los ligandos bis(1,3,2-diazafosfolidina).	196
II.2.4.Síntesis y caracterización de los complejos [Rh(NBD)(NP-PN)]BF ₄ .	202
II.2.5.Características electrónicas de los ligandos NP-PN.	212
II.2.6.Aplicación de los ligandos NP-PN en catálisis asimétrica.	215
<i>II.2.6.1.Reacciones de hidrogenación enantioselectiva.</i>	216
<i>II.2.6.2.Reacciones de hidroformilación asimétrica de olefinas con catalizadores de rodio con ligandos NP-PN.</i>	218
 II.3. Procedimientos experimentales	
II.3.1.Consideraciones generales.	225
II.3.2. Síntesis de los ligandos 1,3,2-diazafosfolidina.	225
II.3.3. Síntesis de los complejos [Rh(NBD)(NP-PN)]BF ₄ y de 8a .	233
II.3.4.Reacciones de hidrogenación enantioselectiva.	241
II.3.5.Reacciones de hidroformilación enantioselectiva.	242
II.4. Referencias.	244
Conclusiones.	251
Listado de abreviaturas.	257

CONSIDERACIONES GENERALES

La preparación de productos quirales enantiopuros constituye un objetivo primordial para la síntesis química, debido a la extraordinaria importancia que tienen los compuestos de esta clase para varios sectores industriales, muy especialmente para el farmacéutico, aunque también en el agroquímico y el de los aromas.¹ Este hecho se debe a que la configuración de un producto quiral puede determinar sus propiedades biológicas, de modo que los dos enantiómeros de una mezcla racémica pueden tener efectos en el organismo radicalmente diferentes, por lo que la pureza enantiomérica de un compuesto quiral constituye un aspecto crucial en el contexto farmacéutico.²

La demanda industrial de los compuestos quirales enantiopuros ha motivado un notable desarrollo de sus procedimientos de obtención. Entre ellos, la catálisis enantioselectiva se ha consolidado como una herramienta extraordinariamente versátil y eficiente y ha permitido la preparación de una extensa variedad de compuestos ópticamente activos con excelentes niveles de pureza enantiomérica.³

Entre las transformaciones que componen la Catálisis Asimétrica, las reacciones de hidrogenación forman un grupo especialmente importante, debido a la amplia variedad de sustratos insaturados que pueden convertirse en compuestos quirales de interés. Además, estas reacciones han tenido una notable repercusión industrial debido a algunas ventajas de tipo práctico. A este respecto, debe indicarse que los catalizadores de hidrogenación empleados industrialmente suelen exhibir extraordinarios niveles de actividad y enantioselectividad, que permiten procesos económicamente rentables. Un análisis de la estructura de estos

catalizadores, indica que se han basado mayoritariamente en difosfinas quelatantes que tienen simetría C_2 . Algunos ejemplos de estas difosfinas son las denominadas BINAP,⁴ DuPHOS,⁵ BisP*⁶ o DIOP⁷ (Figura 2).

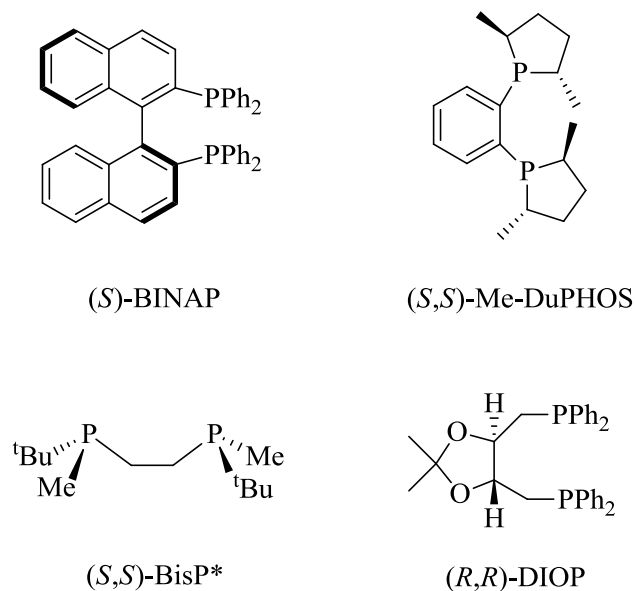


Figura 1

En años recientes, la mejora de los catalizadores existentes y el desarrollo de nuevas aplicaciones han motivado el estudio de ligandos que tienen dos funcionalidades coordinantes de diferente naturaleza y por consiguiente no tienen simetría C_2 . Estos ligandos heterobifuncionales poseen normalmente un grupo fosfino y otro de diversa naturaleza, P-, N-, S- o C-donador (Figura 2).

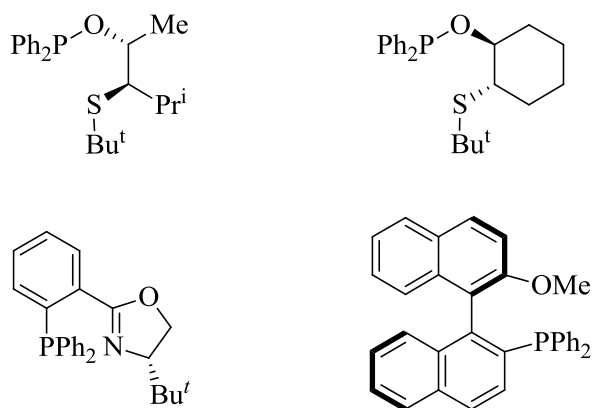


Figura 2. Ejemplos de ligandos quirales heterobifuncionales.

La disimilitud electrónica o estérica de los dos grupos coordinantes de un ligando heterobifuncional constituye un aspecto de gran importancia que puede tener una influencia importante en la reactividad de un catalizador. De este modo los catalizadores basados en ligandos heterobifuncionales pueden conducir a catalizadores con una reactividad complementaria a la de los que contienen ligandos con simetría C_2 . Además, en lo referente al proceso de optimización de un catalizador, los basados en ligandos heterobifuncionales ofrecen la posibilidad de realizar una optimización exhaustiva, puesto que permiten optimizar los dos grupos coordinantes del ligando quiral de manera independiente.

Desde hace algunos años se vienen desarrollando en nuestro laboratorio investigaciones sobre la aplicación de ligandos heterobifuncionales, denominados fosfina-fosfito (P-OP) en reacciones de hidrogenación enantioselectiva.⁸ Estos estudios han cubierto desde el diseño y la síntesis de los ligandos hasta el estudio de la aplicación de los catalizadores correspondientes en transformaciones con interés sintético. En particular, se han sintetizado una serie de ligandos basados en un puente benceno o etano (Figura 3) y se ha estudiado su utilidad en la hidrogenación enantioselectiva de varios tipos de olefinas como

dehidroaminoácidos,⁹ itaconato de dimetilo,¹⁰ fosfonatos insaturados¹¹ e iminas.¹² En todos estos casos, la optimización de la estructura del ligando quiral ha permitido hidrogenar estos sustratos con valores elevados de enantioselectividad.

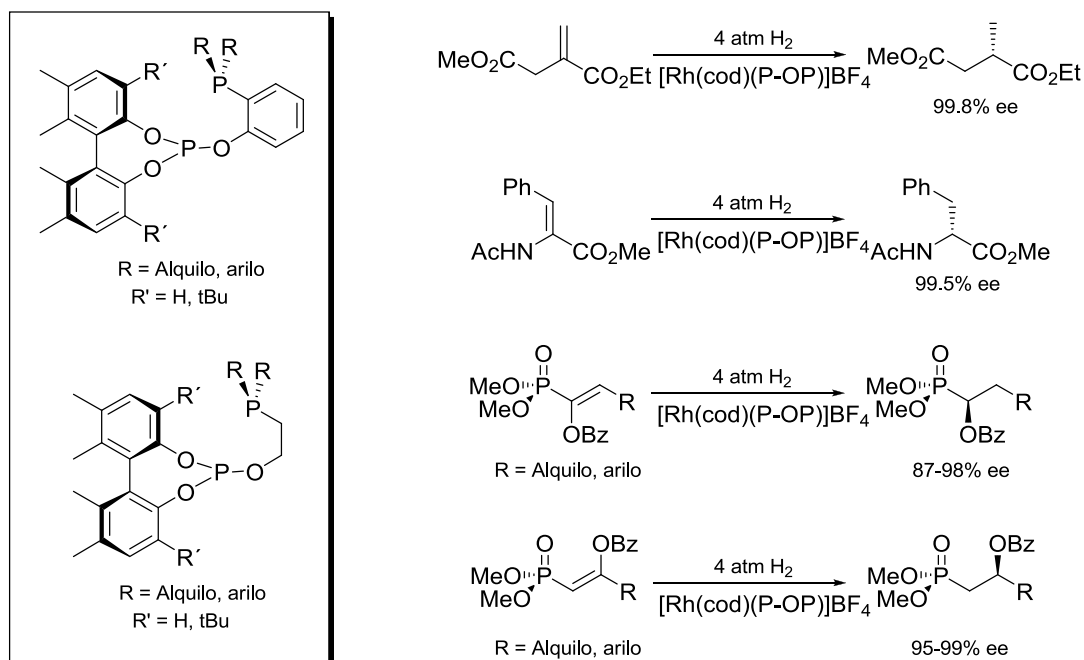


Figura 3. Estructura y aplicación en reacciones de hidrogenación de los ligandos fosfina-fosfito preparados en nuestro laboratorio.

La presente Tesis Doctoral pretende abordar algunos estudios relacionados con la aplicación de los ligandos P-OP en la hidrogenación de olefinas catalizadas por complejos de rodio. En la primera parte del Capítulo 1 se abordará un estudio sobre las propiedades conformacionales de los ligandos P-OP y su influencia en la reacción catalítica. Este estudio tiene carácter fundamental y tiene interés en relación a las aplicaciones catalíticas en general de los ligandos P-OP. Por otra parte, la segunda mitad del Capítulo 1 se dedica al estudio de la hidrogenación de enamidas derivadas de la β -tetralona (Figura 4). Esta es una reacción con un gran

Referencias

- ¹ Rouhi, A. M. *C & EN* **2004**, *82*, 47
- ² Agranat, I. *Drug Discovery Today* **2004**, *9*, 105
- ³ Farina, V. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734; Saudan, L. A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1309.
- ⁴ Miyashita, A.; Yasuda, A.; Takaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.
- ⁵ Burk, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8518.
- ⁶ Imamoto, T.; Watanabe, J.; Wada, Y.; Masuda, H.; Yamada, H.; Tsuruta, H.; Matsukawa, S.; Yamaguchi, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1635.
- ⁷ Dang, T. P.; Kagan, H. B. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481.
- ⁸ (a) Andrés L. Suárez Escobar, *Tesis Doctoral*. Universidad de Sevilla, 2002. (b) Miguel Rubio Moreno, *Tesis Doctoral*. Universidad de Sevilla, 2006. (c) Sergio Vargas Rodríguez, *Tesis Doctoral*. Universidad de Sevilla, 2008.
- ⁹ Suárez, A.; Méndez-Rojas, M. A.; Pizzano, A. *Organometallics* **2002**, *21*, 4611.
- ¹⁰ Suárez, A.; Pizzano, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2501.
- ¹¹ (a) Rubio, M.; Suárez, A.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Chem. Commun.* **2005**, 628. (b) Rubio, M.; Vargas, S.; Suárez, A.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1821; (c) Vargas, S.; Suárez, A.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9856.
- ¹² Vargas, S.; Rubio, M.; Suárez, A.; Pizzano, A. *Tet. Lett.* **2005**, *46*, 2049; (e) Vargas, S.; Rubio, M.; Suárez, A.; del Río, D.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Organometallics* **2006**, *25*, 961.

Capítulo I

“Reacciones de hidrogenación de olefinas catalizadas por complejos de rodio con ligandos fosfina-fosfito quirales”

I.I Introducción

I.1. INTRODUCCIÓN

I.1.1. Consideraciones generales

Los productos quirales tienen una importancia extraordinaria para varios sectores industriales y muy especialmente para el farmacéutico, debido a que la mayor parte de los nuevos fármacos están basados en compuestos enantiopuros. Entre los procedimientos de preparación de estos compuestos, la catálisis enantioselectiva se ha convertido en las dos últimas décadas en una de las herramientas más poderosas en la síntesis de los productos quirales. Así, este desarrollo ha permitido la preparación de una extensa variedad de compuestos ópticamente activos con excelentes niveles de eficiencia.

Entre las transformaciones que componen la Catálisis Asimétrica, las reacciones de hidrogenación forman un grupo especialmente importante por la amplia variedad de sustratos insaturados que pueden convertirse en compuestos quirales de interés.¹ Además, estas reacciones han tenido una notable repercusión industrial,² debido a que tienen características que suponen ventajas tecnológicas como la elevada actividad de los catalizadores empleados, una excelente economía atómica, la simplicidad de su preparación y la extraordinaria selectividad con la que suelen cursar, que simplifica la purificación del producto hidrogenado.

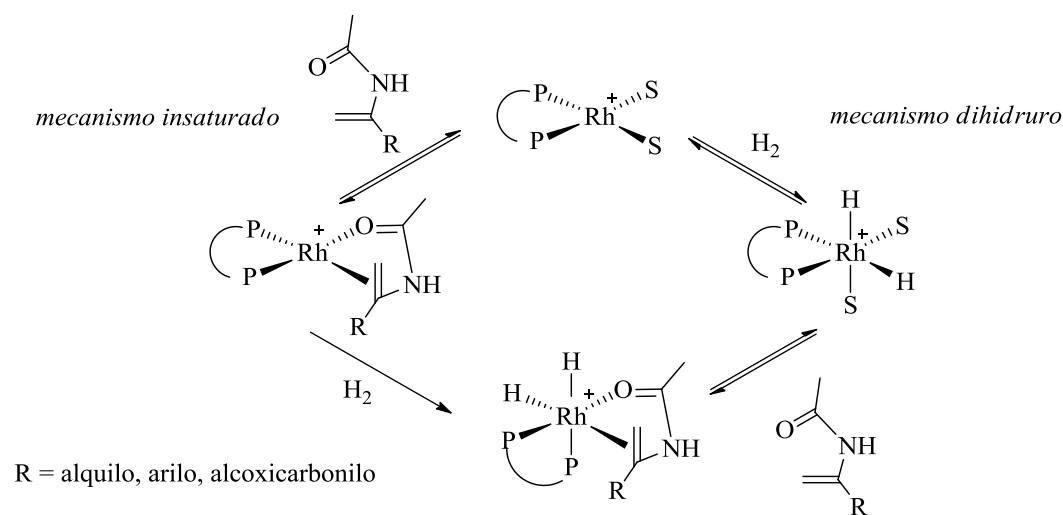
En la hidrogenación de olefinas en particular, se ha utilizado una amplia diversidad de catalizadores basados mayoritariamente en complejos de rodio, iridio o rutenio. Entre la extensa diversidad de reacciones descritas en la

bibliografía, hay un gran grupo compuesto por las hidrogenaciones de enamidas y ésteres de enol con complejos de rodio con ligandos fosforados quirales.³ En años recientes se ha descrito un gran número de aplicaciones de esta reacción, que ha dado lugar a la preparación eficiente de una extensa diversidad de productos quirales. A pesar de estos avances, que pueden transmitir la percepción de ser un tema de investigación con pocas posibilidades de innovación, hay clases de sustratos para los que su hidrogenación eficiente tendría un extraordinario interés fundamental y o aplicado, para los que no se ha descubierto hasta el momento un catalizador satisfactorio.

El contenido de este Capítulo se dedica a diversas reacciones de hidrogenación de olefinas con complejos de rodio y ligandos fosfina-fosfito quirales. En particular se tratan dos temas de investigación. El primero de ellos, con un marcado carácter fundamental, corresponde al estudio de aspectos conformacionales en reacciones de hidrogenación de olefinas modelo. El segundo, corresponde a la aplicación de estos catalizadores en la hidrogenación de enamidas derivadas de la β -tetralona, que es una reacción con un gran interés industrial. Con el objeto de situar en perspectiva estos resultados, a continuación se describen brevemente los precedentes más relevantes, a nuestro juicio, que tienen relación con los resultados presentados.

I.1.2. Aspectos de interés del mecanismo de la hidrogenación catalítica de olefinas con complejos de Rh

Los estudios descritos en la bibliografía sobre el mecanismo de la hidrogenación enantioselectiva de las *N*-acil enamidas, que son las olefinas modelo empleadas en estos estudios, presentan dos esquemas generales del ciclo catalítico denominados: mecanismo insaturado y mecanismo del dihidruro, que difieren en el orden de etapas del ciclo (Esquema 1). El mecanismo insaturado propone que la coordinación del sustrato precede a la adición oxidante de la molécula de hidrógeno. Por el contrario, el mecanismo del dihidruro propone que la adición oxidante del hidrógeno es anterior a la coordinación del sustrato.^{4,5} Por otra parte, la preferencia por uno u otro tipo de mecanismo parece depender de la capacidad donadora del ligando fosforado. A este respecto, Gridnev y colaboradores han observado que la estabilidad de los hidruros de composición $[\text{Rh}(\text{H})_2(\text{P-P})\text{S}_2]^+$ (P-P = ligando fosforado quelatante, S = disolvente) aumenta conforme lo hace la basicidad del ligando fosforado,⁶ favoreciendo un mecanismo de tipo hidruro. Debe añadirse finalmente que otros estudios muestran la dificultad de discernir entre los dos tipos de mecanismo e incluso proponen su participación simultánea.⁷

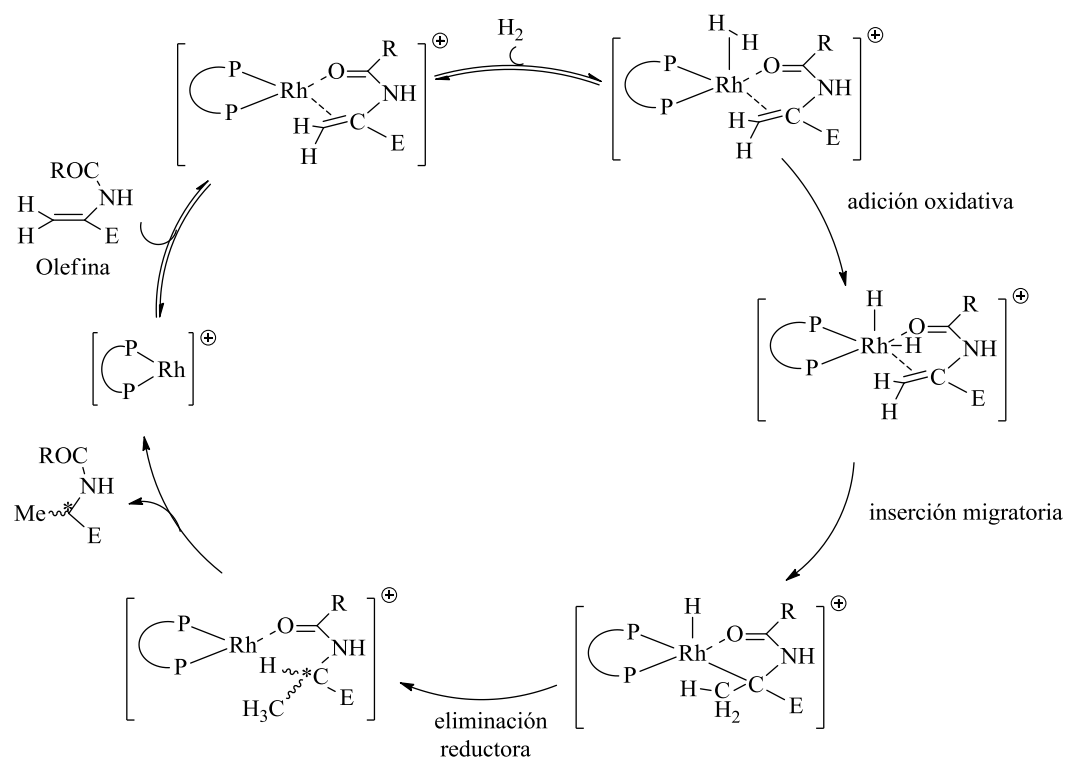


Esquema 1

Un aspecto característico de la hidrogenación de olefinas con catalizadores de rodio consiste en la coordinación bidentada del sustrato, que se enlaza al metal por el átomo de oxígeno carbonílico y por el doble enlace. Este modo de enlace caracteriza a las enamidas o los ésteres de enol, que son sustratos típicos para esta reacción. En el apartado I.1.7. se recopilan con carácter ilustrativo, diversos ejemplos de estos derivados olefínicos que se han empleado en la preparación de compuestos con interés industrial. El modo de coordinación bidentado genera un aducto que favorece la interacción entre el ligando quiral y el sustrato coordinado, que repercute en el estereocontrol de la reacción. Tomando como referencia el mecanismo de tipo insaturado, en el caso de difosfinas quirales con simetría C_2 (P-P) la coordinación de la olefina proquiral por una u otra cara conduce a dos complejos de formulación $[\text{Rh}(\text{P-P})(\text{olefina})]^+$, que son diastereoisómeros entre sí. La evolución de estas especies a lo largo de las etapas del ciclo catalítico conduce finalmente a cada uno de los enantiómeros del producto hidrogenado. Estas etapas corresponden a una adición oxidante de hidrógeno para dar un dihidruro, la inserción de la olefina en un enlace Rh-H para dar un complejo de tipo hidruro-

alquilo y una eliminación reductora que libera el producto hidrogenado y regenera el catalizador (Esquema 2).⁸

Otro aspecto de interés reside en la naturaleza de la etapa en la que se define la enantioselectividad de la reacción. A este respecto, se ha propuesto tanto la adición oxidante de hidrógeno como la inserción migratoria, como la etapa determinante. Debe también añadirse que los dihidruros que contienen al sustrato coordinado sólo se han observado en casos excepcionales, aspecto que dificulta discernir la naturaleza de la etapa determinante. En unos estudios cinéticos Halpern demostró la diferencia de reactividad frente al hidrógeno de los aductos de formulación $[\text{Rh}(\text{P-P})(\text{olefina})]^+$, que mostraron que el aducto minoritario en el caso de una difosfina quiral típica (Chiraphos, Figura 1) es unas 1000 veces más reactivo que el mayoritario.⁹ De manera complementaria, diversos estudios teóricos descritos por Landis, realizan una propuesta similar y justifican que la etapa limitante debe de ser la adición oxidante de hidrógeno.¹⁰ A partir de este modelo, estos autores han podido reproducir la enantioselectividad observada experimentalmente con catalizadores basados en ligandos de tipo DuPHOS. Por el contrario, Gridnev e Imamoto mediante un estudio de RMN detallado de un hidruro alquilo intermedio con una difosfina fuertemente donadora (Bisp*), han propuesto la inserción migratoria como la etapa en la que se determina la enantioselectividad de la reacción.⁴



Esquema 2

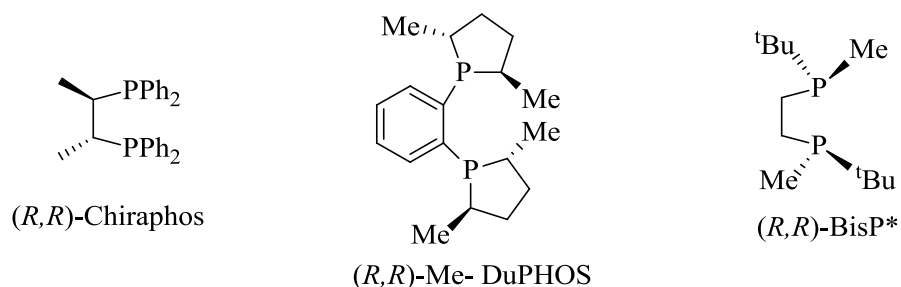
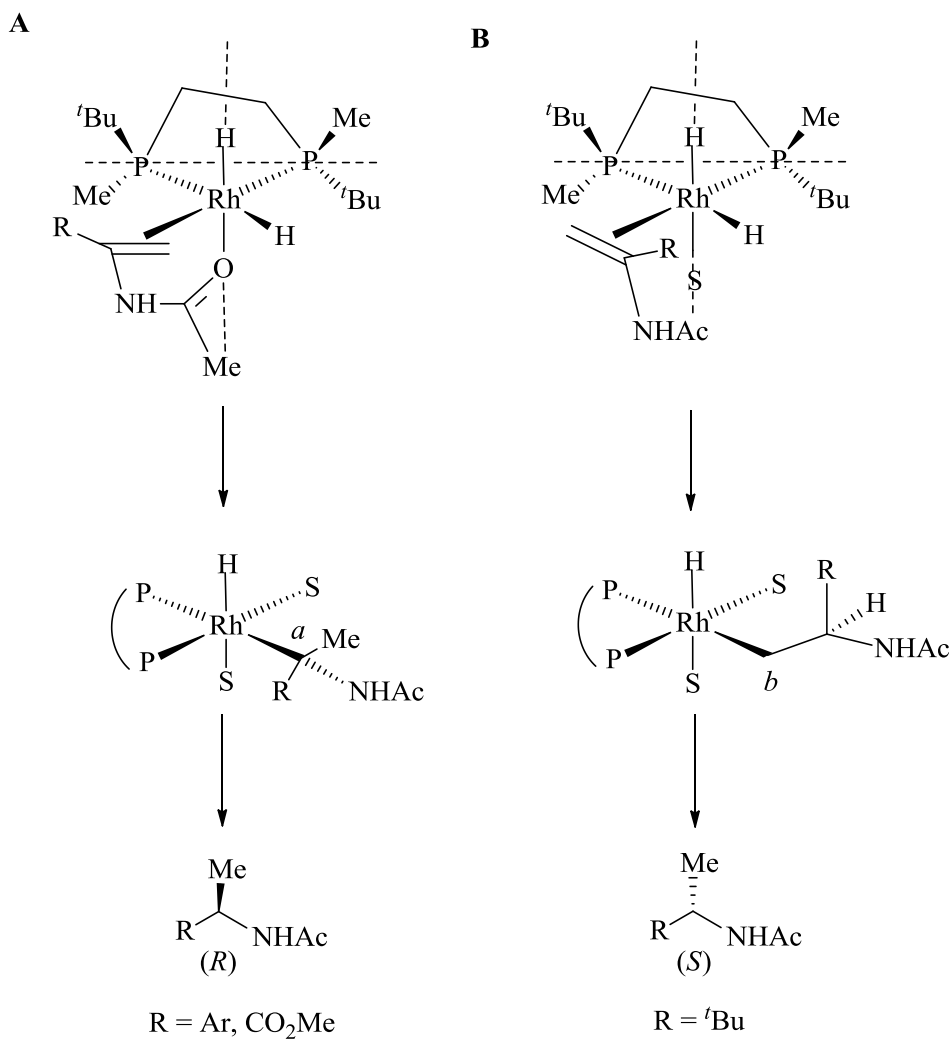


Figura 1. Ligandos difosfina quirales utilizados en estudios mecanicistas.

Otro aspecto relevante del mecanismo de esta reacción corresponde a la regioselectividad de la etapa de inserción migratoria. En un estudio descrito por Burk y colaboradores sobre la hidrogenación de diversas enamidas, estos autores detectaron un cambio de configuración del producto asociado al cambio de un

sustituyente fenilo de la olefina por otro ^tBu.¹¹ Varios grupos han estudiado el origen de este efecto. Así, un estudio detallado del mecanismo de la hidrogenación de enamidas ^tBu- y aril-sustituidas, catalizada por complejos de rodio derivados del ligando (*S,S*)-^tBu-BisP*,¹² muestran que existen dos modos de inserción de la olefina en los complejos [Rh(P-P)(enamida)H₂]⁺, que conducen a productos con configuración opuesta (Esquema 3). El modo de inserción **A** se propone para sustratos que contienen un grupo R electrón aceptor que dan lugar a un α -alquilo. Esta ruta se caracteriza por la coordinación bidentada del sustrato y finalmente da lugar al producto con configuración *R*. Por el contrario para olefinas con grupos alquilo voluminosos, como por ejemplo ^tBu, se propone que tanto la coordinación bidentada como la formación del α -alquilo están desfavorecidas por efectos estéricos. De este modo la ruta **B** conduce al producto con configuración *S*. Por otra parte, Landis y colaboradores han estudiado el fenómeno de la inversión de la configuración del producto mediante estudios computacionales. Estos autores proponen que sustituyentes R electrón atractores favorecen la formación de un alquilo α (p.e. CO₂Me), mientras que en lo que respecta a efectos estéricos, los grupos R de mayor tamaño favorecen la formación del alquilo β .



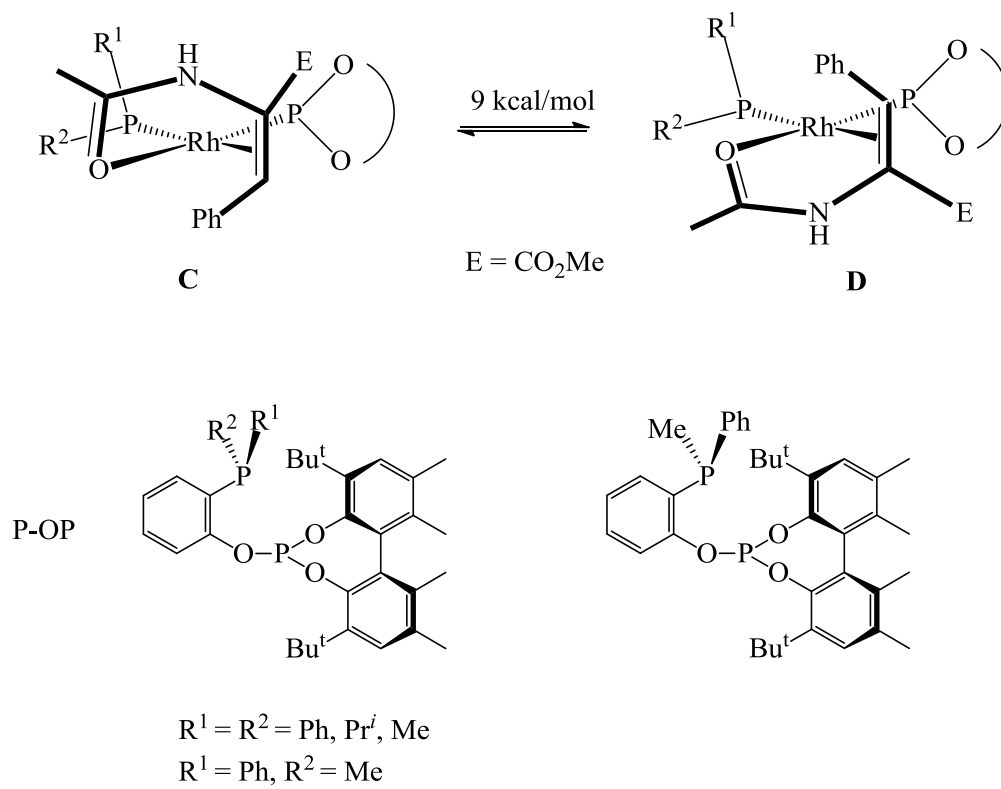
Esquema 3

I.1.3. Aspectos particulares de los catalizadores de Rh basados en ligandos fosfina-fosfito

Las consideraciones anteriores corresponden al tipo de catalizadores más estudiado, que incorpora ligandos difosfina con simetría C_2 . Por el contrario, los resultados que se presentan en este Capítulo corresponden a la aplicación de catalizadores con ligandos fosfina-fosfito (P-OP). Respecto a las difosfinas, los ligandos P-OP tienen dos funciones coordinadas que tienen propiedades

electrónicas bien diferenciadas debido al carácter aceptor del fosfito. Por otra parte, la ausencia de un eje de simetría en estos ligandos aumenta el número de intermedios de reacción posibles frente al número correspondiente a los ligandos con simetría C_2 . Por ejemplo, en lo que respecta a los aductos de Rh(I) que contienen al sustrato son posibles cuatro estructuras, dos con el fragmento olefínico *cis* al grupo fosfito y otras dos con una orientación *trans* entre estos ligandos. Este aspecto se ha estudiado en el caso de los complejos de formulación $[\text{Rh}(\text{P-OP})(\text{MAC})]^+$, para los que los datos de RMN indican la existencia de un equilibrio entre los complejos diastereoisoméricos **C** y **D**, que se diferencian en la cara de la olefina coordinada (Esquema 4). La barrera de activación calculada para dicho equilibrio es de 9 Kcal/mol, que es similar a la encontrada en la interconversión entre aductos de MAC que contienen ligandos difosfina.^{5,13} La olefina se orienta en posición *cis* al fragmento fosfito. Esta preferencia en el modo de coordinación puede atribuirse a efectos electrónicos, que desfavorecen la disposición de dos grupos aceptores π en posiciones mutuamente *trans*. Debe tenerse también en cuenta que el fosfito es mucho más voluminoso que el grupo fosfino, por lo que desde el punto de vista estérico debería esperarse la formación de los aductos con el fragmento olefina *cis* al grupo fosfino.

Resulta interesante destacar que este modo de coordinación también se ha observado en otras olefinas capaces de formar quelatos similares al observado para la olefina MAC, como los α -aciloxi (Figura 2a) y los β -aciloxi vinilfosfonatos (Figura 2b). Los resultados de los estudios de RMN indican que la olefina ocupa la posición *cis* respecto al fragmento fosfito (Figura 2),¹⁴ en buen acuerdo, nuevamente, con una coordinación dirigida por efectos electrónicos.



Esquema 4

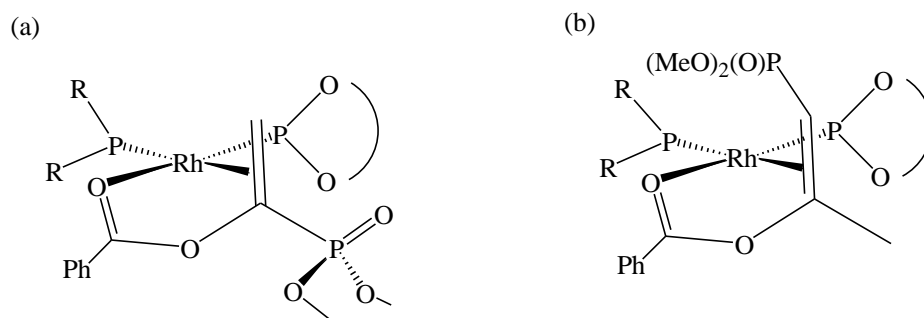


Figura 2

Otra característica relevante de los ligandos fosfina-fosfito es que tienen una capacidad donadora menor que las difosfinas, aspecto que puede introducir diferencias en el curso de la reacción. Por ejemplo, como se ha comentado, la estabilidad de los dihidruros de Rh(III) que participan en el ciclo catalítico depende de una manera crítica de la basicidad del ligando fosforado. En relación con estas consideraciones debe mencionarse un estudio teórico realizado por Vidal y Maseras sobre el mecanismo de la hidrogenación de la olefina MAC con catalizadores basados en ligandos fosfina-fosfito derivados del BINOL.¹⁵ A partir de los datos obtenidos estos autores han propuesto un mecanismo similar al planteado por Landis, en el que la enantioselectividad está definida por la adición oxidativa del hidrógeno a los aductos de MAC.¹⁶ El estado de transición correspondiente a esta etapa consiste en un complejo con una geometría de bipirámide trigonal en la que el dihidrógeno, la olefina y la fosfina se disponen en el plano ecuatorial, mientras que el oxígeno carbonílico y el grupo fosfito ocupan las posiciones apicales (Figura 3). Un aspecto interesante de esta especie es que el enlace entre el metal y el grupo fosfino se encuentra elongado respecto a su distancia normal, aspecto que debe disminuir la influencia del grupo fosfino en la reacción.

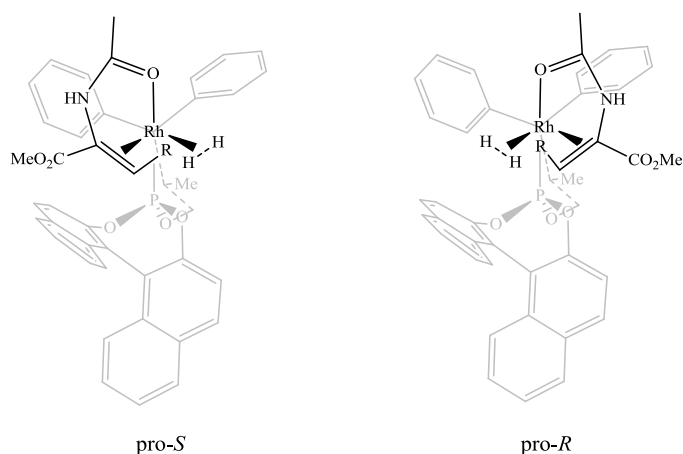
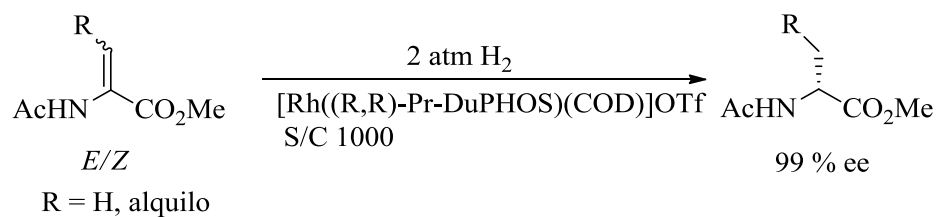


Figura 3. Estructura de los estados de transición de la adición oxidante de hidrógeno en la hidrogenación de la olefina MAC con catalizadores basados en ligandos fosfina-fosfito.

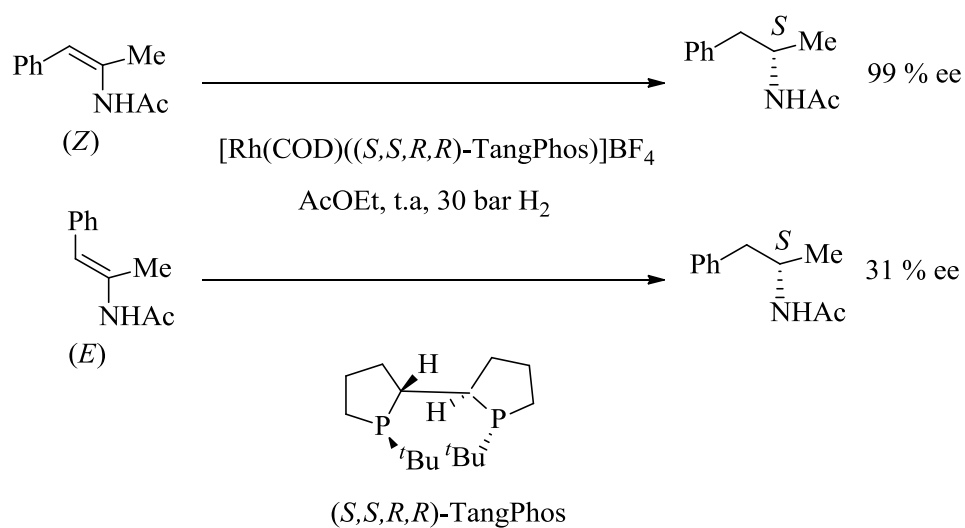
I.1.4. Influencia de la configuración de la olefina

Otro aspecto de gran interés en lo referente al mecanismo de las reacciones de hidrogenación es el referido a la influencia de la geometría del doble enlace en el transcurso de la reacción. Por lo general, la hidrogenación de los (*Z*)-acetamidoacrilatos tiene lugar con valores elevados de actividad y enantioselectividad. Por el contrario, las olefinas de configuración *E* se reducen mucho más lentamente que las anteriores.¹⁷ Una excepción a este comportamiento general ha sido descrito por Burk y colaboradores que han observado que los catalizadores de rodio con ligandos de tipo DuPHOS reducen las β -alquilenamidas tanto de configuración *E* como *Z* con niveles muy similares de enantioselectividad y la misma configuración, por lo que es posible hidrogenar mezclas de los dos isómeros con una elevada enantioselectividad. (Esquema 5).¹⁸



Esquema 5

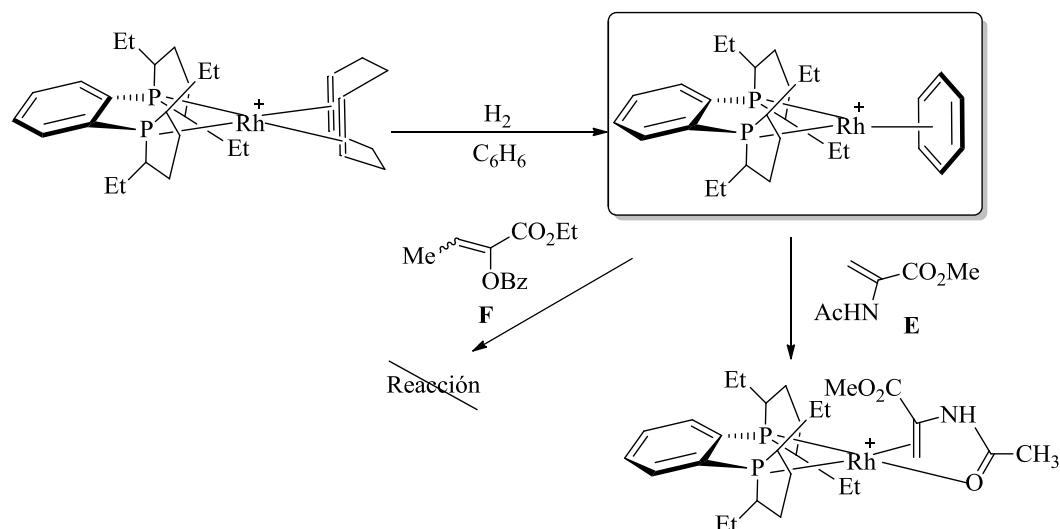
Otro precedente relevante a este respecto corresponde a la hidrogenación de un grupo de β -aril enamidas, estudiadas por el grupo de Zhang,¹⁹ que han observado que la hidrogenación de los isómeros *Z* ocurre con una enantioselectividad significativamente superior a la del isómero *E* (Esquema 6).



Esquema 6

I.1.5. Participación de aductos de benceno en la reacción

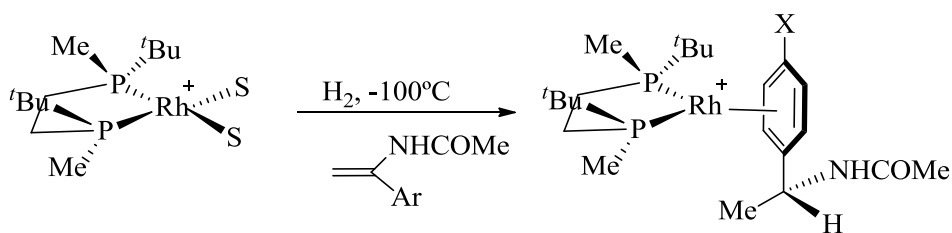
Las reacciones de hidrogenación con catalizadores del tipo $[\text{Rh}(\text{P-P})(\text{diolefina})]\text{X}$ (P-P = ligando fosforado quelatante, X: anión poco coordinante) se preparan normalmente en disolventes como el metanol, el tetrahidrofurano o el diclorometano. El disolvente participa además de una manera directa, estabilizando especies del tipo $[\text{Rh}(\text{P-P})(\text{S})_2]^+$ (S = disolvente), que experimentan el desplazamiento del disolvente por el sustrato, dando lugar a los quelatos comentados en el apartado I.1.3. Por su parte, el uso de disolventes aromáticos como el benceno o el tolueno puede dar lugar a la formación de complejos de 18-electrones de formulación $[\text{Rh}(\eta^6\text{-areno})(\text{P-P})]^+$, que pueden tener una estabilidad considerable, por lo que su participación puede ralentizar o inhibir la hidrogenación. Por ejemplo, Burk y colaboradores han estudiado el comportamiento de un catalizador basado en el ligando Et-DuPHOS-Rh en la hidrogenación del α -benzoiloxicrotonato de etilo. Los resultados obtenidos indican que esta reacción transcurre en una amplia diversidad de disolventes, salvo en el caso de los aromáticos, que inhiben la reacción. En buen acuerdo con este efecto se ha observado que este sustrato es incapaz de desplazar al benceno coordinado en la especie $[\text{Rh}(\text{Et-DuPHOS})(\eta^6\text{-benceno})]^+$.²⁰ Por el contrario, el α -(N-acilamino) acrilato (**E**), más coordinante que el éster de enol, si es capaz de desplazar al benceno coordinado (Esquema 7). De este modo, la influencia del disolvente aromático en el proceso catalítico también viene dada por la capacidad coordinante del sustrato.



Esquema 7

Por otra parte, Heller y colaboradores, han estudiado, mediante técnicas de RMN, las características espectroscópicas de los complejos $[\text{Rh}-((R,R)\text{Et-DuPHOS})(\text{benceno})]^+$ y $[\text{Rh}-((S,S)\text{Me-DuPHOS})(\text{tolueno})]^+$. Estos estudios muestran los típicos desplazamientos a campo alto de las resonancias correspondientes al areno coordinado en los experimentos de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$.²¹ Estos autores han demostrado además que la adición de pequeñas cantidades de disolventes aromáticos puede disminuir también la velocidad de hidrogenación de sustratos fuertemente coordinantes como el MAC.

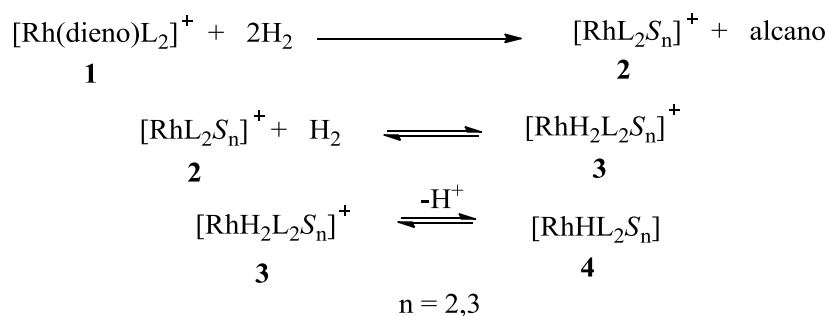
Como consecuencia de las consideraciones anteriores, cabe esperar que en el caso de la hidrogenación de sustratos que contienen sustituyentes aromáticos, pueda darse la participación de aductos de tipo η^6 -areno, con una posible disminución en la actividad catalítica. A este respecto debe mencionarse que en la bibliografía se han descrito varios ejemplos en los que el producto de la hidrogenación se coordina al centro metálico por un anillo aromático (Esquema 8).¹²



Esquema 8

I.1.6. Influencia de la base en la reacción

En un estudio clásico publicado por Schrock y Osborn se describe la influencia de la adición de base en la hidrogenación de olefinas catalizada por complejos catiónicos de rodio que contienen fosfinas monodentadas. Estos autores mostraron la formación de dihidruros del tipo **3** a partir de la hidrogenación de los correspondientes complejos de dieno **1**, utilizados como precursores catalíticos (Esquema 9). Además, un aspecto de gran importancia descrito en este estudio es la existencia de un equilibrio entre los dihidruros **3** y los monohidruros **4**, que está afectado por la adición de base, de manera que la formación de los monohidruros se favorece al añadir base al medio. Un aspecto adicional de gran interés es que los dos tipos de hidruros son catalizadores activos en la hidrogenación de olefinas. Además, los del tipo **4** muestran una actividad catalítica elevada en la isomerización catalítica de olefinas.



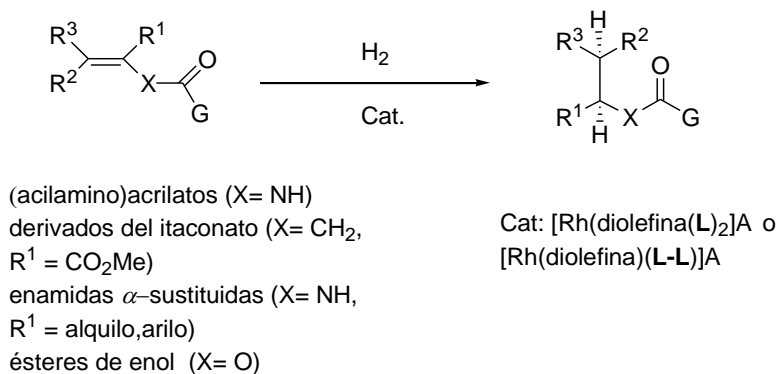
Esquema 9

En otro precedente relacionado, Heller y colaboradores han mostrado que la adición de trietilamina al solvato $[\text{Rh}(\text{BINAP})(\text{MeOH})_2]^+$ conduce a la formación de especies trinucleares de formulación $[\text{Rh}_3(\mu_3\text{-OH})_2(\text{P-P})_3]^+$ (P-P = BINAP, DiPAMP).²² De modo paralelo, la adición de amina conduce a una disminución de la velocidad de reacción, que se ha asociado a la inactividad catalítica de los complejos trinucleares.

I.1.7. Aplicaciones de la hidrogenación de olefinas con complejos de rodio

Como se ha comentado en la descripción del mecanismo, las reacciones de hidrogenación de olefinas con complejos de rodio se caracterizan por la formación de un quelato con el átomo de rodio de cinco miembros en el que participa el doble enlace y el oxígeno carbonílico del sustrato. Tomando como referencia este modo de enlace, las investigaciones en esta área han cubierto la hidrogenación de una amplia variedad de alquenos funcionalizados tales como los α - y β - (acilamino) acrilatos, los derivados del itaconato, las enamidas α -sustituidas y los acetatos de α -arilenol (Esquema 10). Entre estas reacciones se encuentran ejemplos que tienen repercusión industrial, fundamentalmente para la industria farmacéutica. Con la intención de ilustrar el potencial sintético de esta clase de

reacciones de hidrogenación a continuación se recogen algunas reacciones destacadas.^{1a-g,23}



Esquema 10. Hidrogenación enantioselectiva de alquenos funcionalizados con complejos de rodio.

1.1.7.1. Síntesis de derivados de α-aminoácidos

La primera aplicación industrial de la Catálisis Asimétrica se debe a los estudios de Knowles,^{24,25} que mediante la hidrogenación de un β-aril-α-(acilamino) acrilato, con un catalizador de rodio basado en el ligando DiPAMP desarrolló un procedimiento de síntesis eficiente de la (S)-3',4'-dihidroxifenilalanina, conocida como L-DOPA. A partir de este precedente, se han descrito numerosas reacciones de hidrogenación de dehidroaminoácidos en los que se han utilizado catalizadores basados en diversos ligandos quirales (Figura 4).²⁶

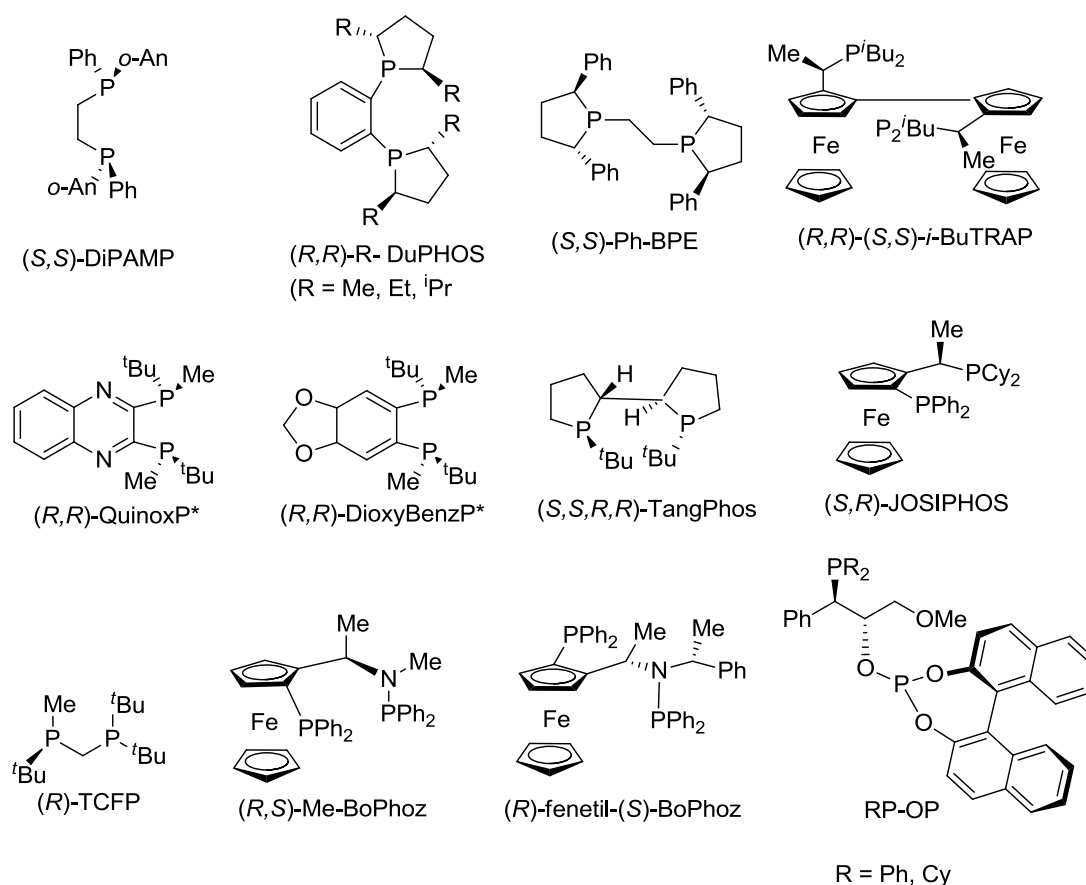
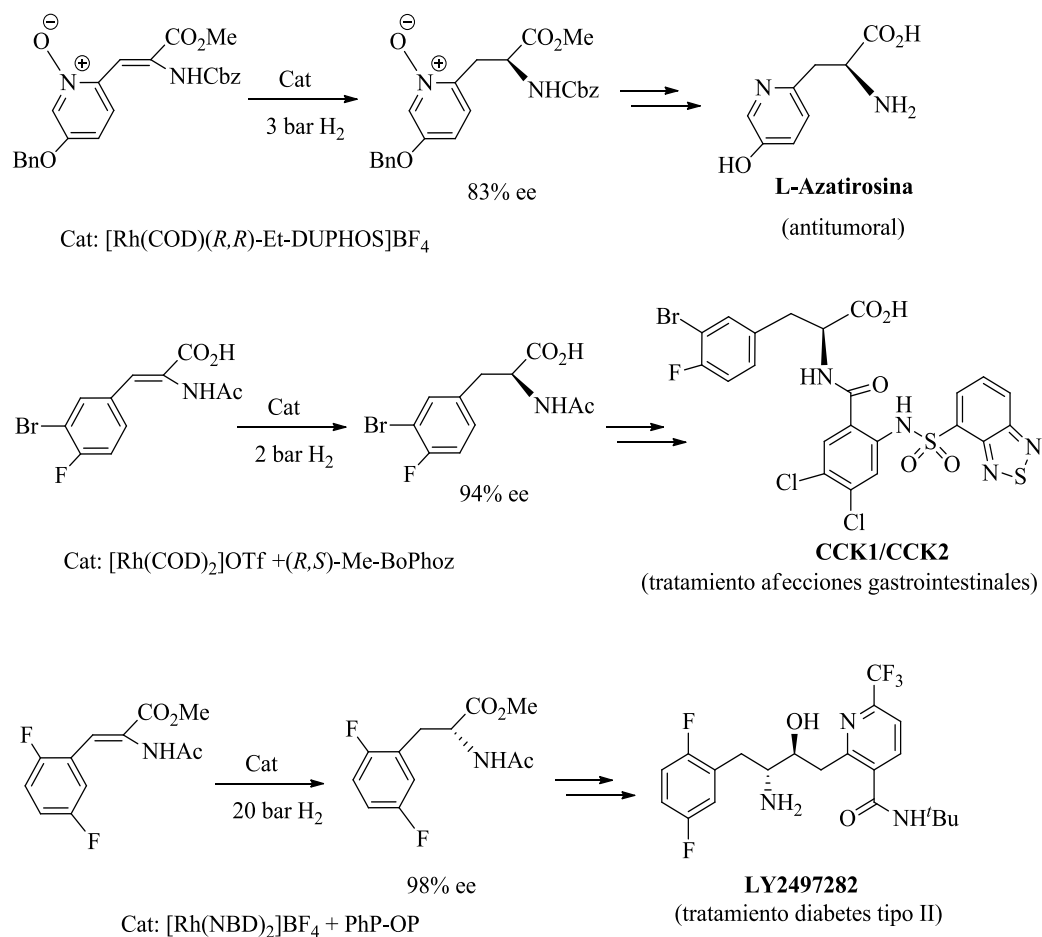


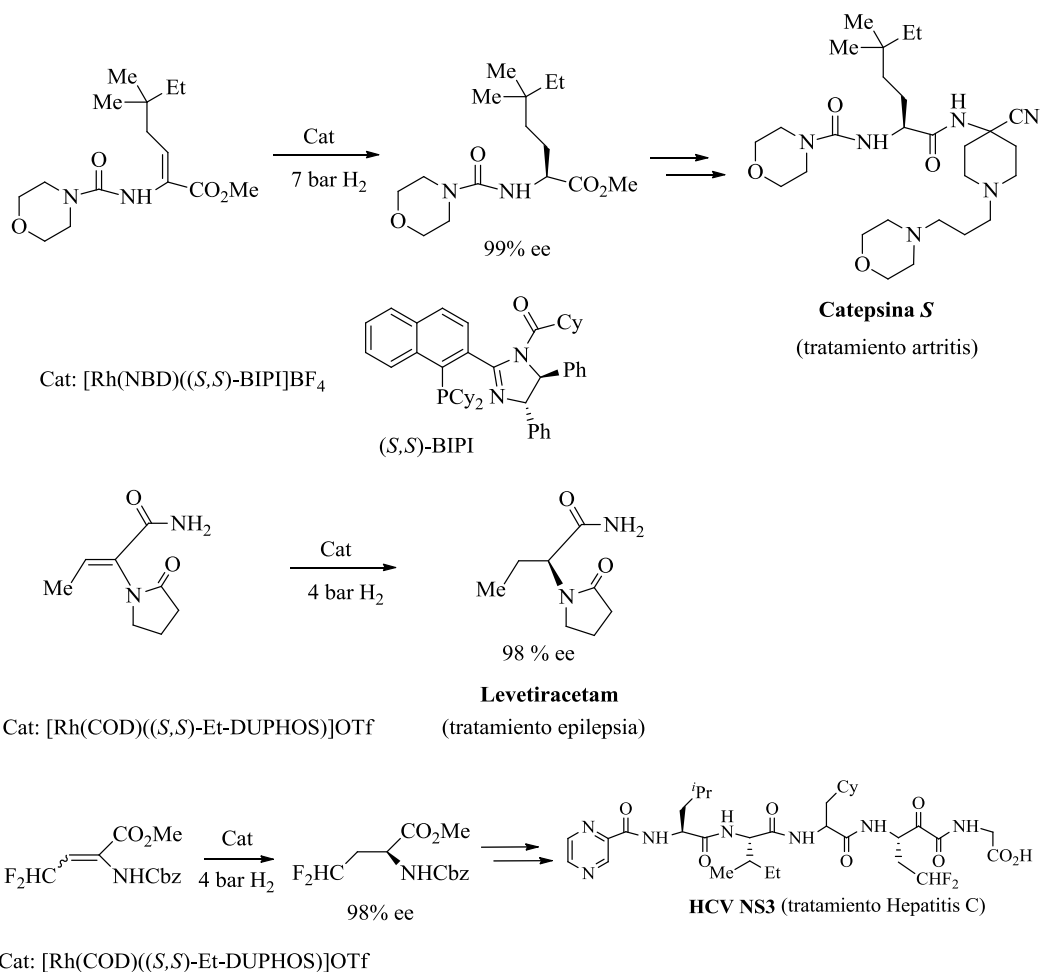
Figura 4. Ejemplos de ligandos fosforados quirales utilizados en las aplicaciones farmacéuticas.

Por ejemplo, en el Esquema 11 se presentan algunas aplicaciones de la hidrogenación de enamidas con sustituyentes arilo o heteroarilo en la posición β , que se han empleado en la preparación de compuestos quirales con interés farmacéutico. Esta reacción tiene la ventaja de permitir una gran tolerancia a la naturaleza de los sustituyentes del anillo aromático. Es también posible hidrogenar olefinas que posean grupos protectores del nitrógeno como Boc o CBz que son sintéticamente más útiles que el Ac.



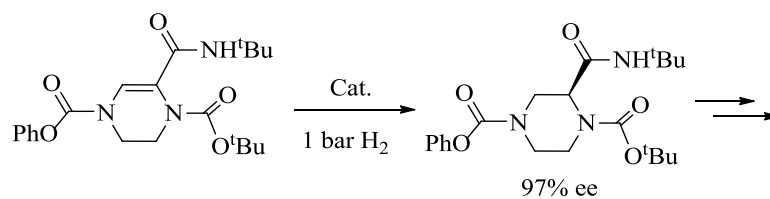
Esquema 11. Ejemplos de aplicaciones farmacéuticas de la hidrogenación asimétrica de dehidroaminoácidos con sustituyentes β -arilo catalizada por complejos de Rh.

Por otra parte, también se han descrito aplicaciones en las que las enamidas portan un grupo alquilo en la posición β (Esquema 12).²⁷ En general, estos sustratos se hacen reaccionar como sus isómeros con configuración *Z*. Sin embargo, en el caso de la preparación del precursor del compuesto HCV NS3 se ha utilizado una mezcla de los isómeros geométricos de la fluoro-olefina de partida.

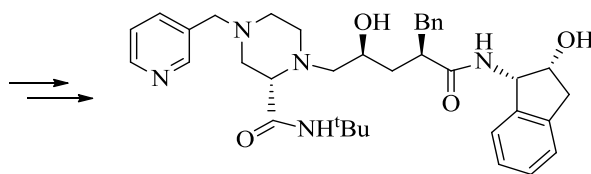


Esquema 12. Ejemplos de aplicaciones farmacéuticas de la hidrogenación asimétrica de dehidroaminoácidos con sustituyentes β -alquilo catalizada por complejos de Rh.

Debe finalmente mencionarse, como ejemplos relevantes, la hidrogenación de enamidas que contienen un heteroátomo en la posición β . Algunos de estos derivados se han hidrogenado con buenos niveles de eficiencia y han dado también lugar a aplicaciones farmacéuticas relevantes (Esquema 13).²⁸

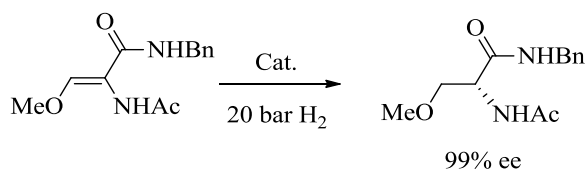


Cat: $[\text{Rh}(\text{NBD})_2]\text{PF}_6 + (R,R)\text{-}(S,S)\text{-}i\text{-BuTRAP}$



Indinavir

(tratamiento HIV)



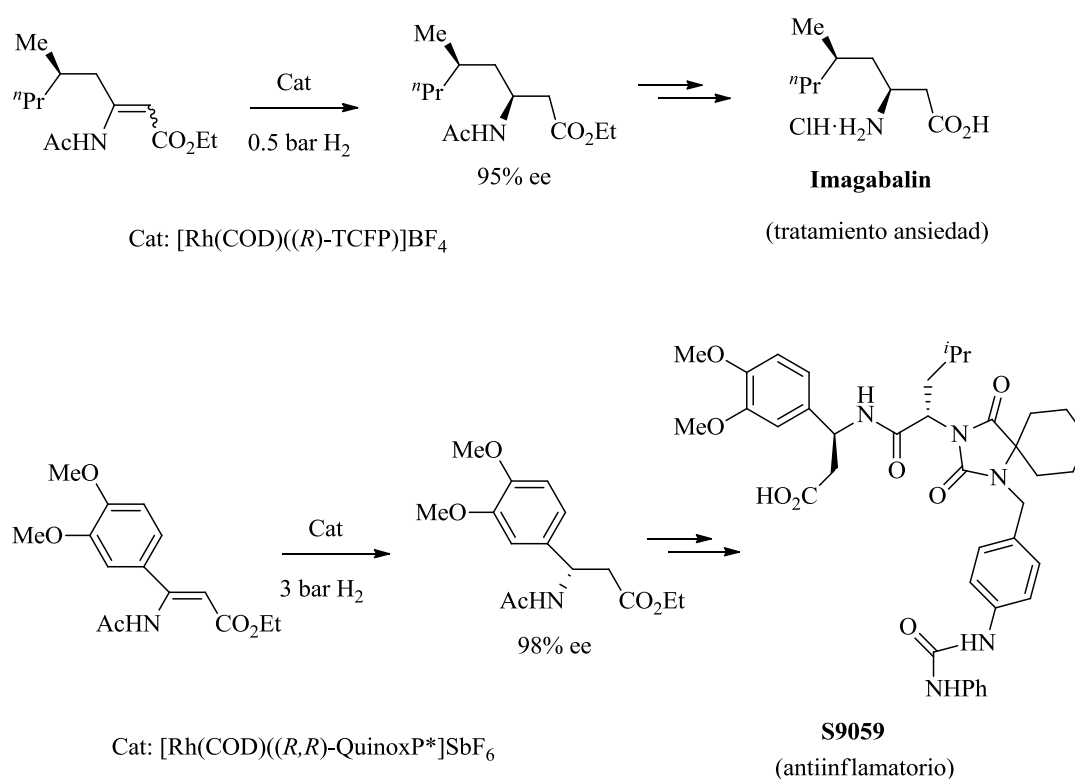
Lacosamide

Cat: $[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{CyP-OP})]\text{BF}_4$ (tratamiento epilepsia)

Esquema 13. Aplicaciones farmacéuticas basadas en la hidrogenación de enamidas con heteroátomos en la posición β .

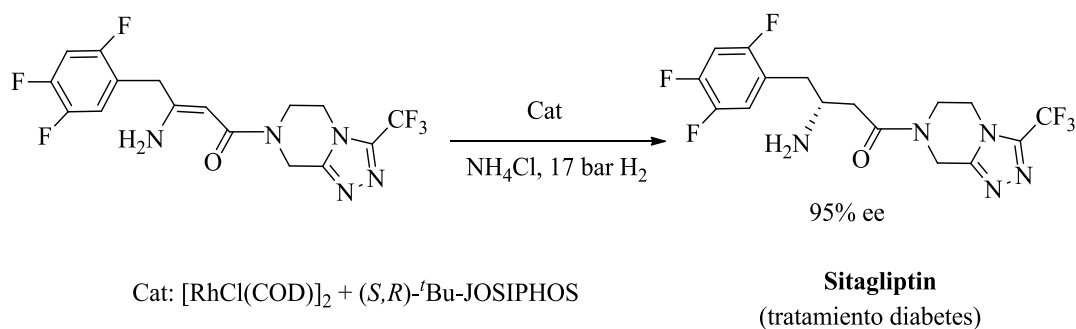
I.1.7.2. Síntesis de derivados de β -aminoácidos

Por otra parte, la hidrogenación enantioselectiva de los β -(aminoacil) acrilatos, catalizada por complejos de rodio, es una de las rutas más aplicada para la síntesis asimétrica de derivados de β -aminoácidos (Esquema 14).^{1f,29}



Esquema 14. Ejemplos de hidrogenaciones para la obtención de derivados de β -aminoácidos.

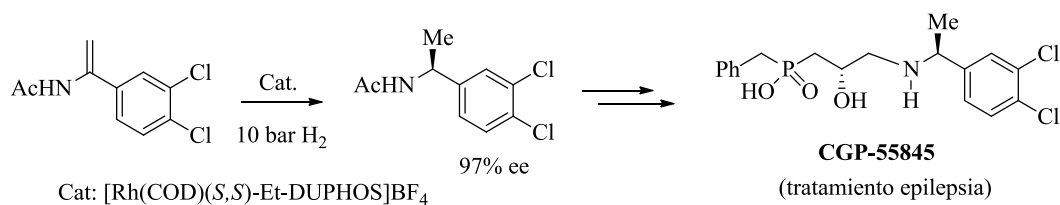
Un ejemplo especialmente destacable dentro de este grupo de reacciones lo constituye la síntesis del fármaco denominado Sitagliptin, en la que se utiliza la hidrogenación de una enamida que carece de grupo protector del nitrógeno. En este caso, a diferencia de los ejemplos anteriores, el precursor catalítico utilizado es neutro, no catiónico.³⁰



Esquema 15. Hidrogenación de una enamida sin grupo protector del nitrógeno.

1.1.7.3. Aplicaciones en la preparación de aminas quirales

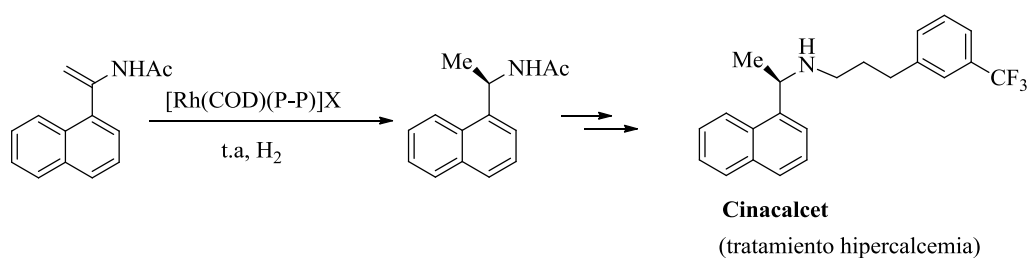
La reducción de enamidas α -sustituídas^{1b-c,31} con complejos de rodio basados en ligandos fosforados mono- o bidentados, es también una aplicación de gran importancia entre las reacciones de hidrogenación asimétrica con catalizadores de rodio. En esta reacción se utilizan fundamentalmente, *N*-acil enamidas que contienen un sustituyente arilo en la posición α . Un ejemplo representativo de esta reacción se utiliza en la síntesis del derivado CGP-55845 (Esquema 16).³²



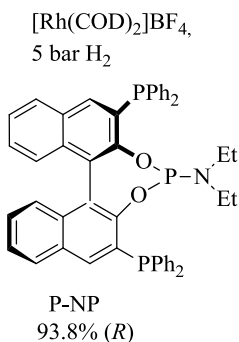
Esquema 16

Entre estas reacciones de hidrogenación tienen una especial dificultad las de sustratos que tienen un sustituyente en la posición *orto* del anillo aromático, debido al impedimento estérico que ofrecen.^{1b-c,31} Un ejemplo relevante a este respecto corresponde a la hidrogenación de un derivado de α -naftilo que se utiliza en la preparación del fármaco denominado Cinacalcet (Esquema 17).^{33,34} En esta reacción ha producido resultados especialmente buenos un catalizador basado en una difosfina con grupos fosfino *P*-estereogénicos.²⁶ⁱ

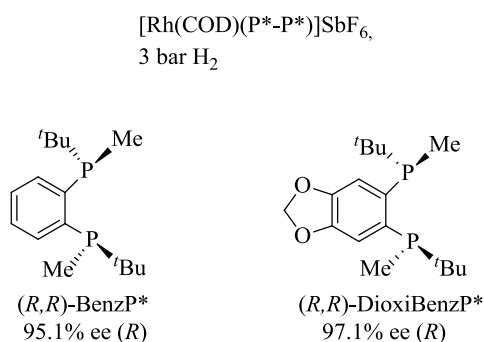
Por otra parte, merece también comentarse que la hidrogenación de enamidas es también aplicable a la reducción de sustratos que tienen un heterociclo de tipo piridina en la posición α . En el Esquema 18 se representan un par de ejemplos de estas reacciones.^{35,36}



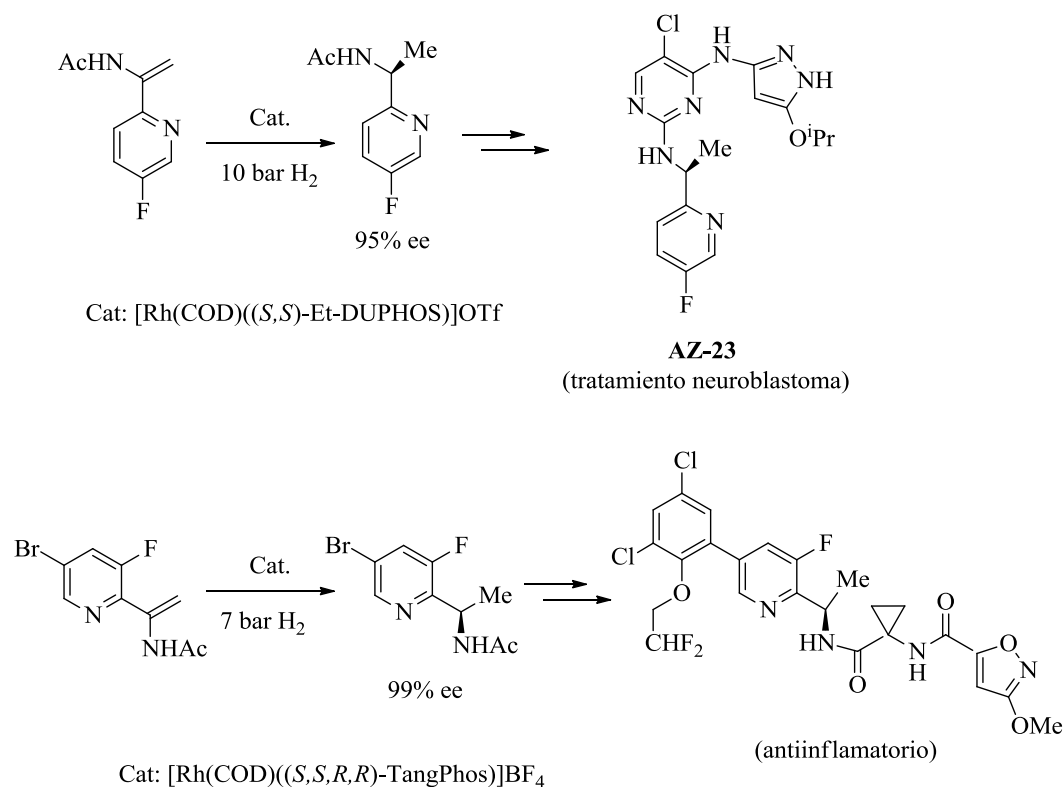
Zhang y colaboradores



Imamoto y colaboradores

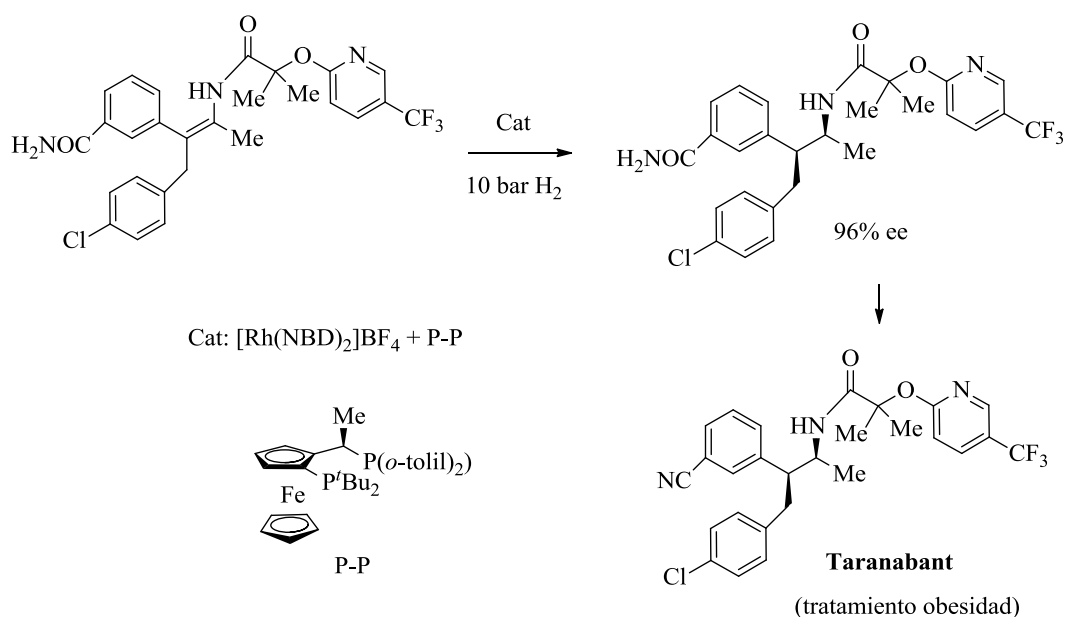


Esquema 17. Hidrogenación de una naftil enamida con interés farmacéutico.



Esquema 18. Hidrogenación de enamidas heteroaromáticas.

Por su parte, la hidrogenación de enamidas con un sustituyente alquilo en la posición α , es mucho menos frecuente y, también, una reacción en la que es mucho más difícil obtener una enantioselectividad elevada. En el Apartado I.1.4 se incluyó un ejemplo de esta reacción (Esquema 6). Dentro de este grupo también es destacable la reacción utilizada en la preparación del fármaco denominado Taranabant, que se basa en la hidrogenación de una enamida tetrasustituida (Esquema 19).³⁷

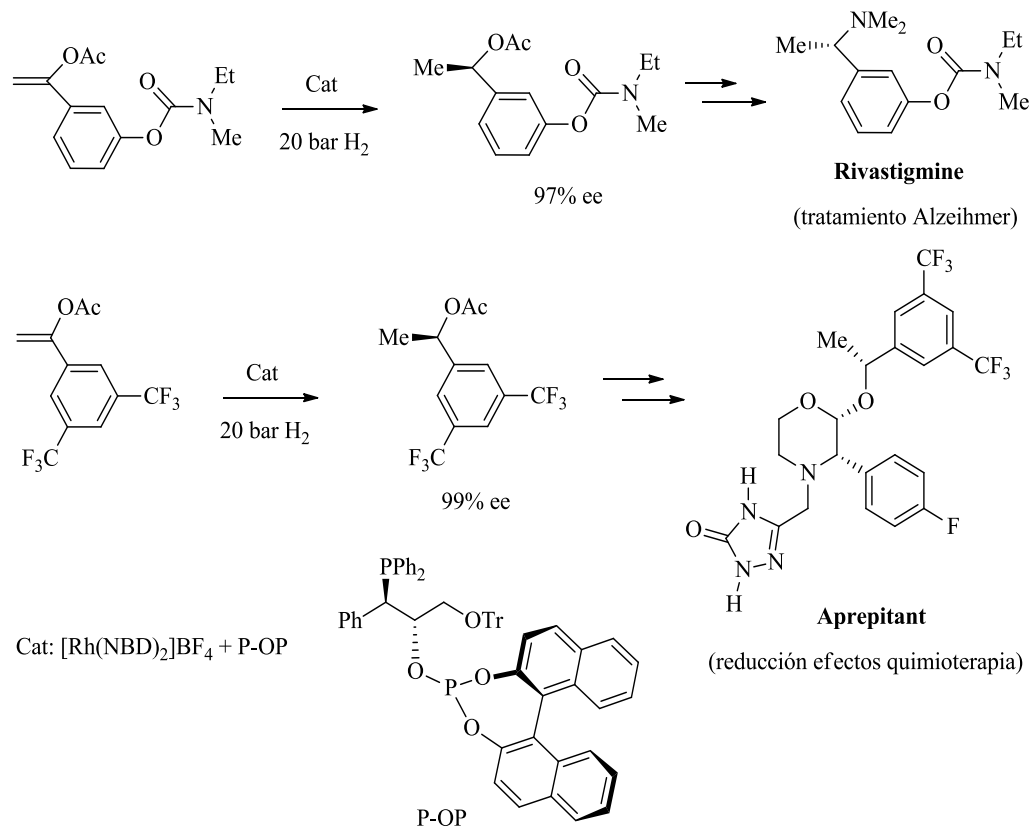


Esquema 19. Hidrogenación utilizada en la síntesis del Taranabant.

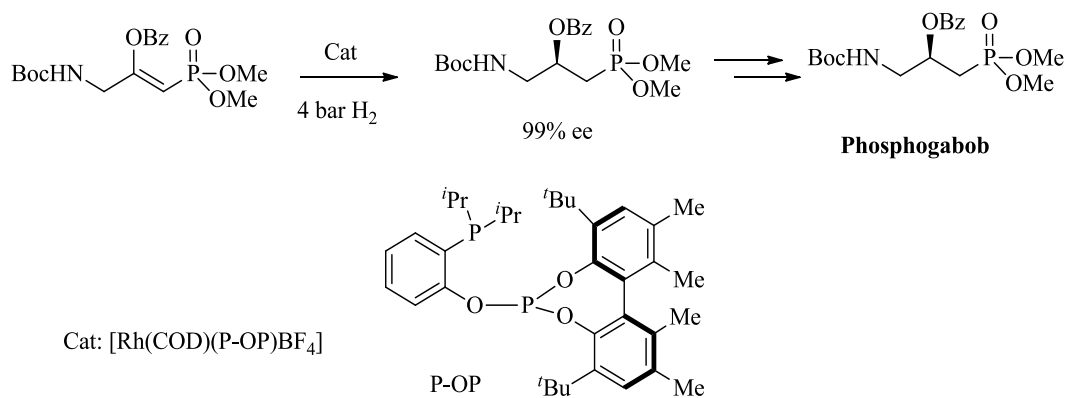
1.1.7.4. Hidrogenación de ésteres de enol

Otro grupo importante de sustratos apropiados para reacciones de hidrogenación asimétrica son los ésteres de enol ($\text{X} = \text{O}$, Esquema 10). Esta reacción tiene un gran interés en la preparación de ésteres y alcoholes quirales. En la bibliografía se ha descrito la hidrogenación de varios tipos de olefinas de esta clase. A modo de ejemplo, en el Esquema 20 se presenta un par de ejemplos de la hidrogenación de sustratos arílicos, que proporcionan procedimientos eficientes de síntesis de un par de derivados farmacéuticos.³⁸ Otra aplicación de interés es la hidrogenación de fosfonatos insaturados (Esquema 21). En este caso, la reacción puede utilizarse en la preparación de un aminofosfonato con interés farmacológico.³⁹ Debe destacarse, para ilustrar el potencial de los catalizadores

basados en ligandos fosfina-fosfito, que las últimas aplicaciones se basan en catalizadores que contienen ligandos de esta clase.



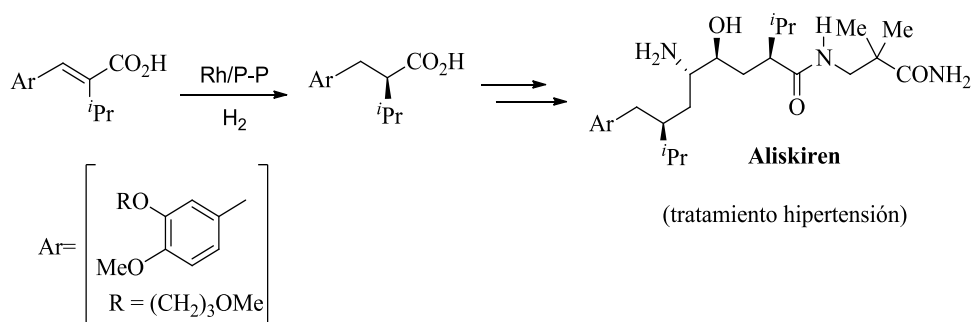
Esquema 20



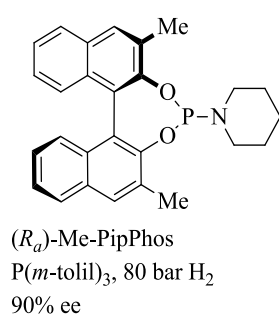
Esquema 21

1.1.7.5. Hidrogenación de ácidos y sus sales

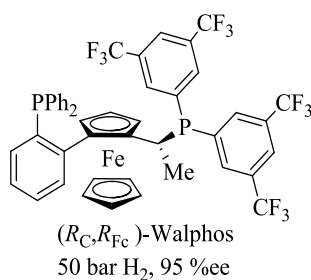
En este contexto, otro grupo importante de sustratos son los ácidos α,β -insaturados. En este caso el sustrato debe enlazarse al centro metálico por el enlace olefínico y por uno de los oxígenos del grupo carboxilo. Una de las principales aplicaciones de esta reacción es la hidrogenación del ácido α -isopropil cinámico, que tiene interés en relación con la preparación del inhibidor de la renina denominado Aliskiren.⁴⁰ Varios grupos han abordado esta reacción, con catalizadores basados en diversas clases de ligandos (Esquema 22). Por ejemplo,



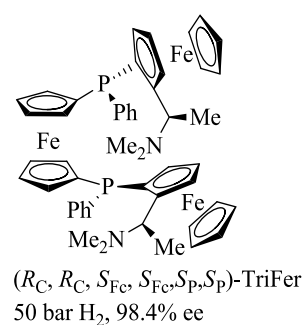
De Vries y colaboradores



Spindler y colaboradores



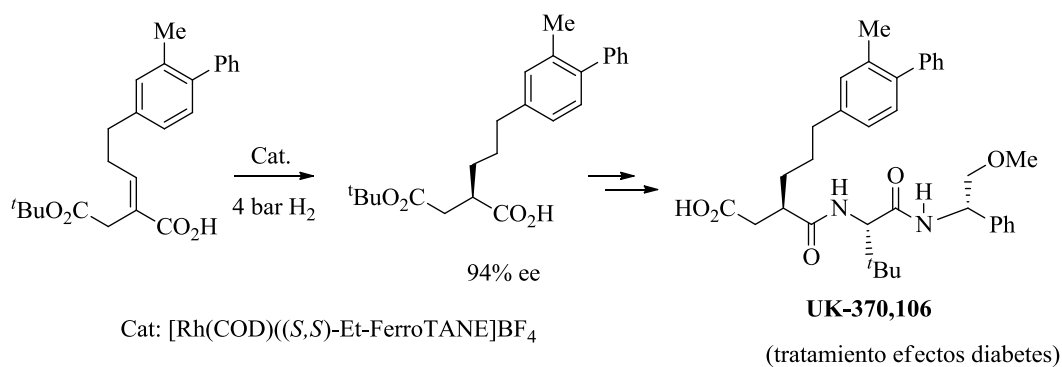
Chen y colaboradores



Esquema 22. Comparación de diversos estudios de la hidrogenación del ácido α -isopropil cinámico.

el Grupo liderado por de Vries ha utilizado catalizadores basados en fosforamiditos monodentados y una fosfina monodentada aquiral.⁴¹ Por su parte, Spindler y colaboradores, han logrado mejores resultados mediante el empleo de un ligando heterobifuncional denominado Walphos.^{1i,42} Finalmente, Chen y colaboradores,⁴³ han mostrado un resultado excepcional con un catalizador que contiene una disfosfina quirral con simetría C_2 que posee grupos amino, para la que se ha propuesto una interacción de tipo ácido base con el sustrato.

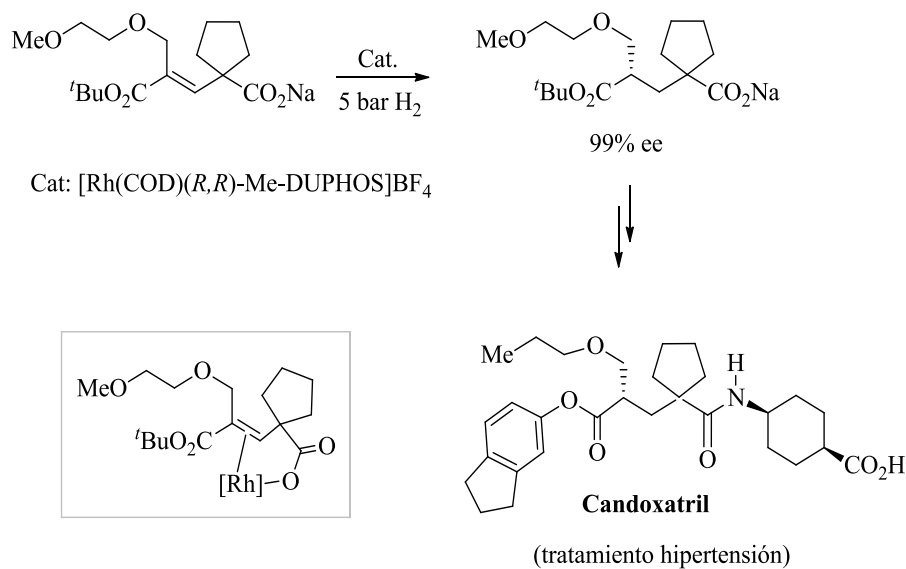
Dentro de los ácidos insaturados, otro grupo interesante de sustratos son los que tienen una estructura similar al ácido itacónico.^{1e,1h-m,44,45} A título ilustrativo, en él se recogen un par de ejemplos de estas reacciones con interés en la preparación de un derivado farmacéutico utilizado para paliar problemas circulatorios asociados a la diabetes (Esquema 23).⁴⁶



Esquema 23

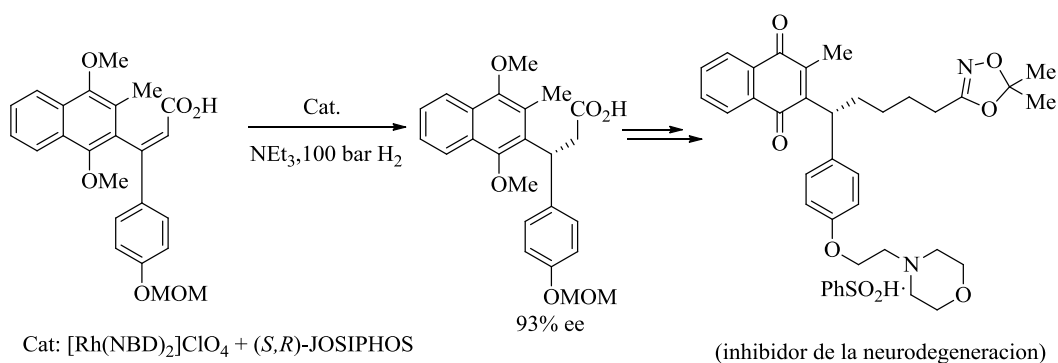
Una alternativa a la hidrogenación de ácidos insaturados es el uso de sus sales. Esta estrategia aumenta el carácter coordinante del grupo carboxilato y

favorece la reacción. Burk y colaboradores han aplicado esta estrategia en la preparación de un intermedio utilizado en la síntesis del Candoxatril.⁴⁷ Un aspecto interesante de este estudio es el modo de coordinación propuesto para el sustrato olefínico (Esquema 24).



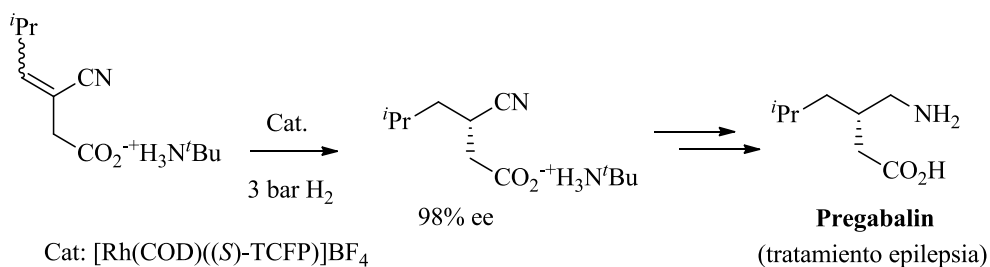
Esquema 24. Hidrogenación de un carboxilato olefina utilizado en la síntesis del Candoxatril. Modo de coordinación propuesto para el sustrato.

Resulta interesante destacar que esta estrategia de activación de los ácidos se ha realizado, en numerosas ocasiones, mediante la adición de una amina al medio de reacción, que produce la correspondiente sal de amonio. Un ejemplo de una reacción de este tipo es la hidrogenación enantioselectiva de un ácido acrílico β,β -diarilsustituido, utilizado en la síntesis de un fármaco para el tratamiento de enfermedades nerviosas. Es interesante destacar que esta hidrogenación requiere condiciones drásticas de presión y temperatura para dar valores aceptables de conversión.⁴⁸



Esquema 25

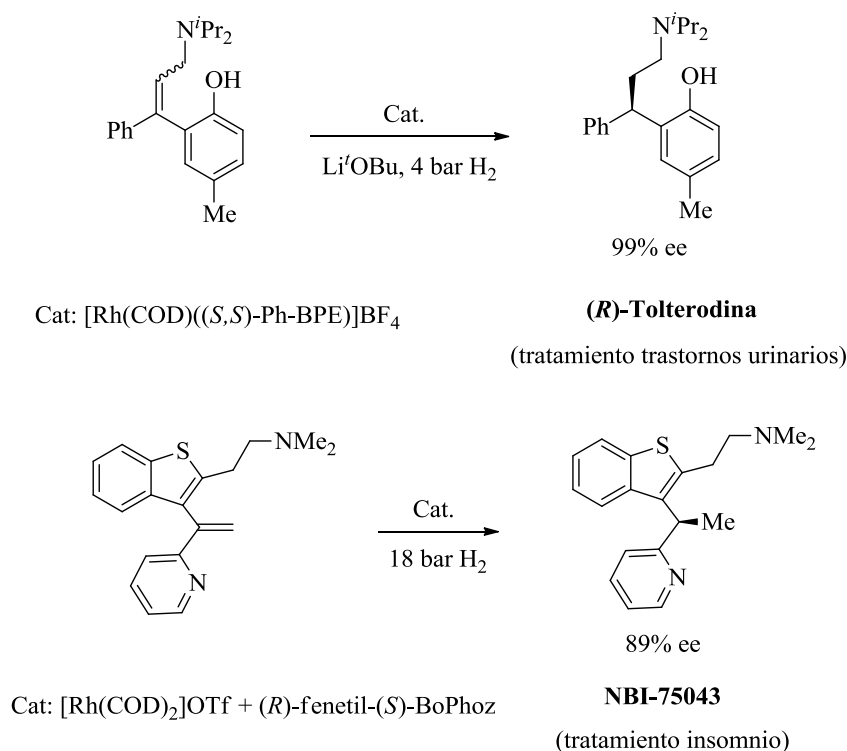
Otro ejemplo interesante de la aplicación de sales de ácidos insaturados ha sido descrito por Hoge y colaboradores (Esquema 26),⁴⁹ que han estudiado la hidrogenación de la sal de un carboxilato nitrilo que tiene aplicación en la preparación del ácido (*S*)-3-isobutil γ -aminobutírico (GABA), que constituye la base del fármaco conocido como Pregabalin, que se emplea en el tratamiento de trastornos del sistema nervioso.⁵⁰



Esquema 26

I.1.7.6. Hidrogenación de olefinas con otros grupos directores

En varios apartados de esta sección se ha hecho referencia al modo de coordinación característico de los sustratos empleados en estas reacciones, que implica al oxígeno de un grupo carbonilo. En años recientes se han descrito hidrogenaciones de sustratos que no tienen un grupo de esta clase, sino otro grupo coordinante auxiliar. A modo de ejemplo, en el Esquema 27 se presentan un par de ejemplos, en los que previsiblemente el grupo coordinante auxiliar es el grupo hidroxilo de un fenol y un grupo amino, respectivamente. En el primer ejemplo, Wang y colaboradores, describen la síntesis de la (*R*)-Tolterodina basada en una reacción de hidrogenación.⁵¹ Por su parte la hidrogenación de una olefina con un sustituyente piridil benzotiofeno,⁵² permite la obtención de un agente potente contra el insomnio.



Esquema 27

I.1.8. Hidrogenación de enamidas derivadas de la β -tetralona

Las 2-aminotetralinas quirales comprenden un grupo de extraordinaria importancia en el campo de la química médica. Se conocen un número elevado de compuestos de esta clase que exhiben un amplio rango de propiedades biológicas. Entre ellos, varios compuestos han dado lugar a aplicaciones farmacéuticas (Figura 5). En consecuencia, el desarrollo de métodos eficientes para la preparación de estos compuestos tiene un gran interés.⁵³

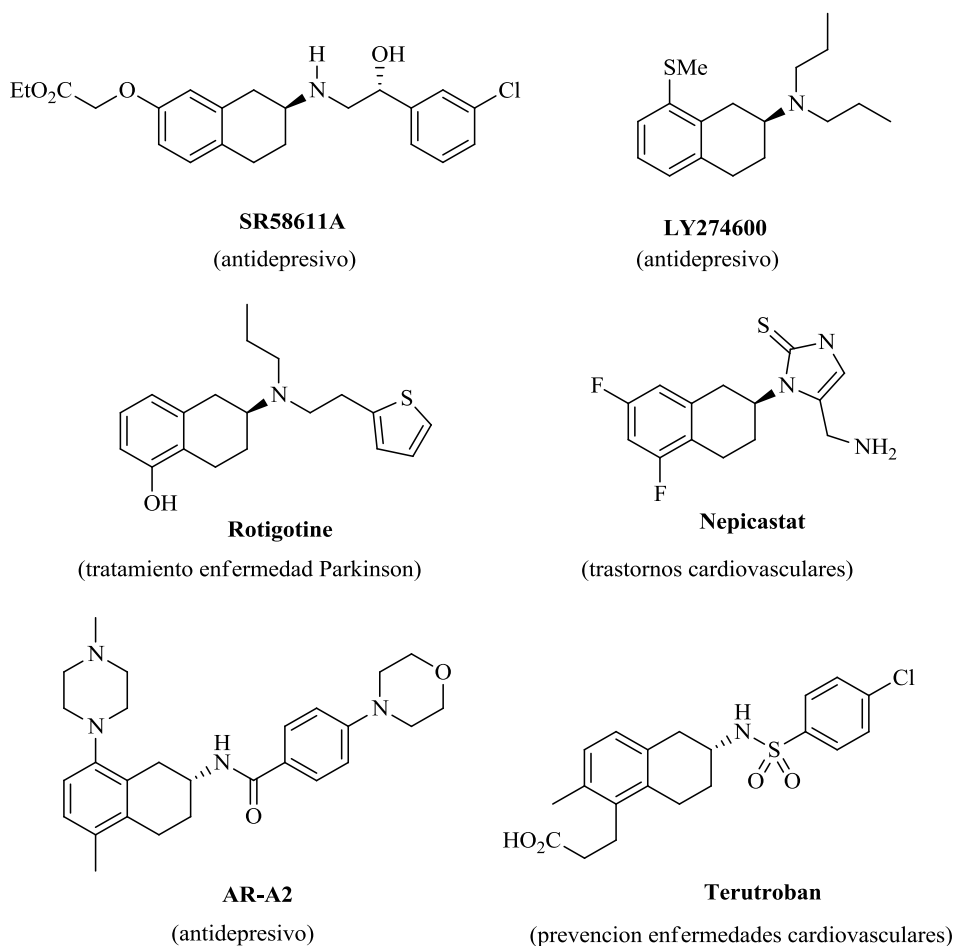
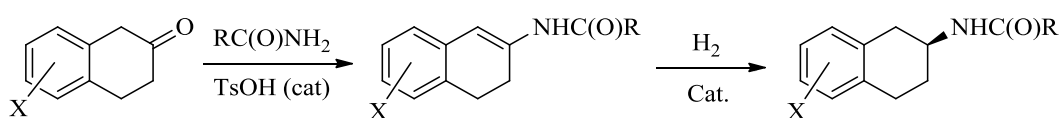


Figura 5. Ejemplos de fármacos basados en aminotetralinas quirales.

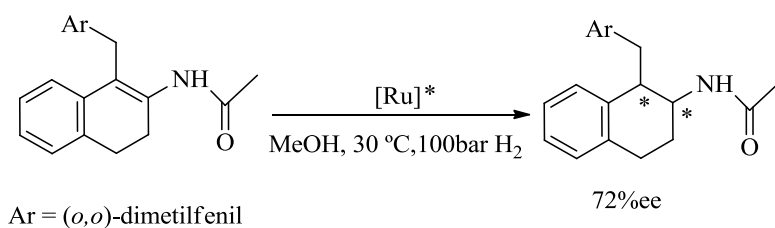
Una ruta con un gran interés para la preparación de derivados de aminotetralinas quirales es la hidrogenación de las enamidas derivadas de la β -tetralona, debido a la facilidad de preparación de estos sustratos (Esquema 28). Diversos estudios han analizado el comportamiento de una amplia variedad de catalizadores de rodio y rutenio en la hidrogenación de estas enamidas. Como comentario general debe añadirse que estos sustratos son extraordinariamente difíciles de hidrogenar con niveles elevados de enantioselectividad y que no se han desarrollado, hasta el momento, catalizadores satisfactorios para esta reacción. En general, algunos catalizadores de rutenio basados en ligandos difosfina ofrecen niveles elevados de enantioselectividad, aunque requieren presiones de hidrógeno elevadas. Por el contrario, los catalizadores de rodio muestran una actividad mayor, aunque la enantioselectividad observada es en general baja. Con el objeto de situar en perspectiva los resultados descritos en la sección siguiente, a continuación se comentan los precedentes más relevantes descritos en la bibliografía sobre este tipo de reacciones de hidrogenación.



Esquema 28. Ruta de preparación de acilaminotetralinas quirales a partir de β -tetralonas sustituidas.

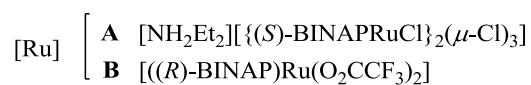
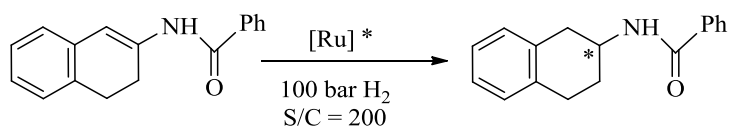
I.1.8.1. *Hidrogenación de enamidas derivadas de la β-tetralona con complejos de rutenio.*

Bruneau y colaboradores han descrito la hidrogenación asimétrica de diversas enamidas cíclicas sustituidas, basadas en el fragmento de 3,4-dihidronaftaleno, mediante el empleo de complejos de rutenio basados en diversos ligandos difosfina. Por una parte, las enamidas tetrasustituidas son reducidas a las amidas con dos centros estereogénicos, con un exceso enantiomérico de hasta el 72% ee, con el catalizador que incluye al ligando (*R,R*)-Me-DuPHOS (Esquema 29).⁵⁴



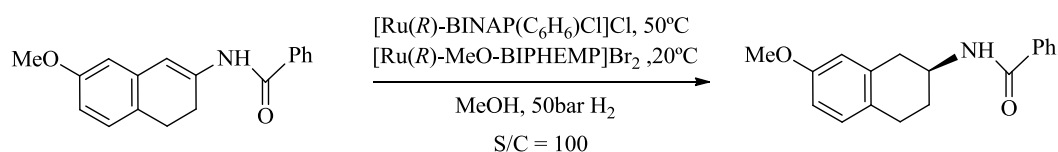
Esquema 29

Por otra, la hidrogenación de enamidas trisustituidas con diferentes grupos funcionales unidos al anillo aromático, conducen a mejores valores de enantioselectividad, comprendidos entre el 87 y el 96% ee (Esquema 30).⁵⁵ Por su parte, los catalizadores de rutenio basados en los ligandos difosfina BINAP y MeO-BIPHEMP, dan enantioselectividades entre el 95% y el 98% ee, respectivamente, en la hidrogenación enantioselectiva de una benzamida (Esquema 31).⁵⁶



Enamida	Catalizador	Conversión%	ee%
1	A	94	87(+)
1	B	95	96(-)

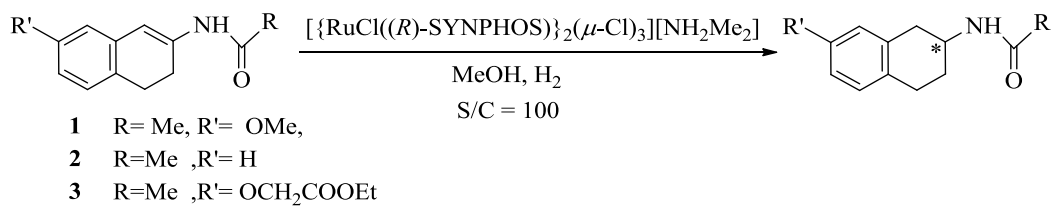
Esquema 30



Esquema 31

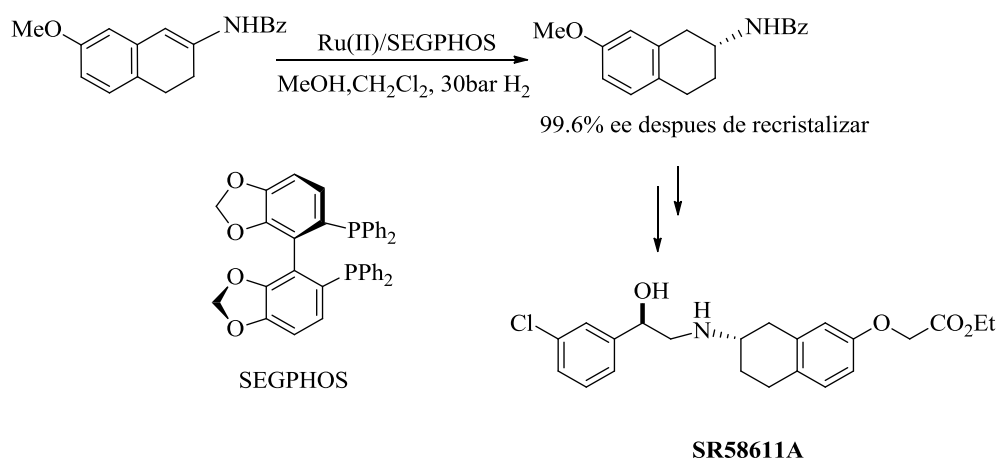
Debe también comentarse que el complejo dímico de formulación $[\{\text{RuCl}(R)\text{-SYNPHOS}\}_2(\mu\text{-Cl})_3][\text{NH}_2\text{Me}_2]^+$ reduce las enamidas trisustituidas con niveles de enantioselectividad, de hasta el 95% ee, empleando condiciones energéticas de presión y temperatura (Esquema 32).⁵⁷

Finalmente puede destacarse que la hidrogenación de una benzamida con un sustituyente *OMe* en la posición 7 puede emplearse en la preparación del fármaco SR58611A (Esquema 33).



Enamida	P(bar)	T(°C)	Conversión%	ee%
1	60	80	99	95
1	60	20	98	95
1	100	20	97	95
1	40	20	98	95
2	40	20	100	95
3	40	20	100	95

Esquema 32



Esquema 33

I.1.8.2. Hidrogenación de enamidas derivadas de la β -tetralona con complejos de rodio.

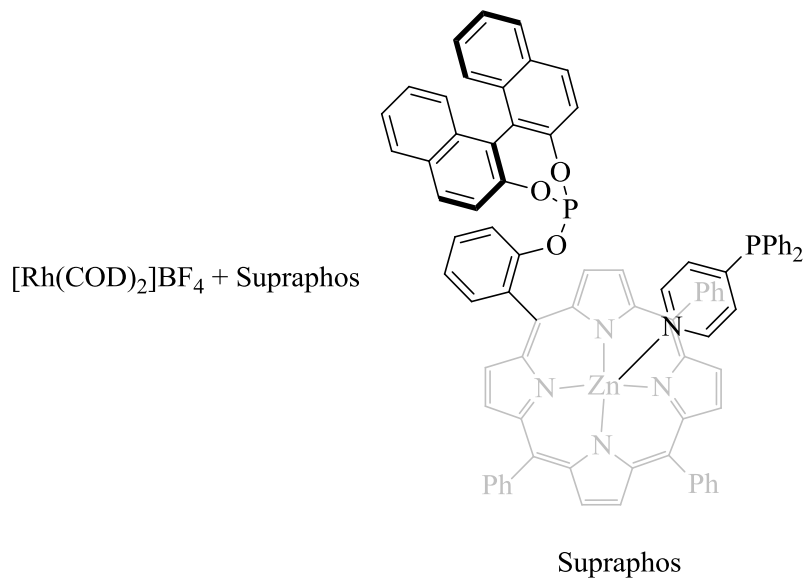
La hidrogenación enantioselectiva de la *N*-(3,4-dihidronaftalen-2-il)acetamida, con complejos de rodio ha sido objeto de estudio por numerosos grupos de investigación, que han ensayado una amplia variedad de catalizadores que difieren en los ligandos quirales fosforados utilizados. Estos estudios muestran niveles de enantioselectividad entre bajos y moderados.⁵⁸ Por ejemplo, Zhang y colaboradores han descrito valores de exceso enantiomérico del 71% ee para sistemas catalíticos basados en el ligando Me-PennPhos.⁵⁹ Por su parte, el Grupo de Feringa ha empleado catalizadores basados en ligandos fosforamiditos, que hidrogenan la enamida derivada de la β -tetralona, con unos excesos enantioméricos entre el 42 y el 59% ee.⁶⁰

Un resultado sobresaliente corresponde a un catalizador supramolecular que contiene un grupo fosfino y otro fosfito, enlazados por un complejo de zinc con un ligando porfirina.⁶¹ Este catalizador produce un 94% ee en la hidrogenación de la enamida modelo (Esquema 34a). Este Grupo de Investigación ha ensayado también otros catalizadores supramoleculares en la hidrogenación de este sustrato, como los basados en el auto ensamblaje de dos ligandos monofosfina que contienen fragmentos urea y generan un ligando quelatante por enlaces de hidrogeno. Este sistema permite niveles de enantioselectividad de hasta el 87% ee y conversiones moderadas, para la hidrogenación de enamidas tetrasustituidas (Esquema 35).⁶²

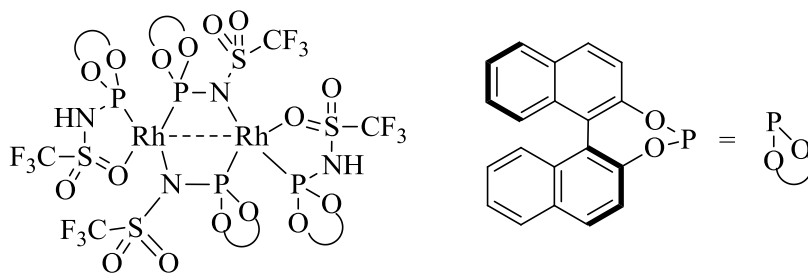
Finalmente, también deben destacarse los estudios realizados por Reek y colaboradores con catalizadores dinucleares de rodio basados en ligandos

sulfonamido-fosforamidito (Esquema 34b), que han permitido obtener enantioselectividades de hasta el 81% ee en la hidrogenación de la enamida modelo.⁶³

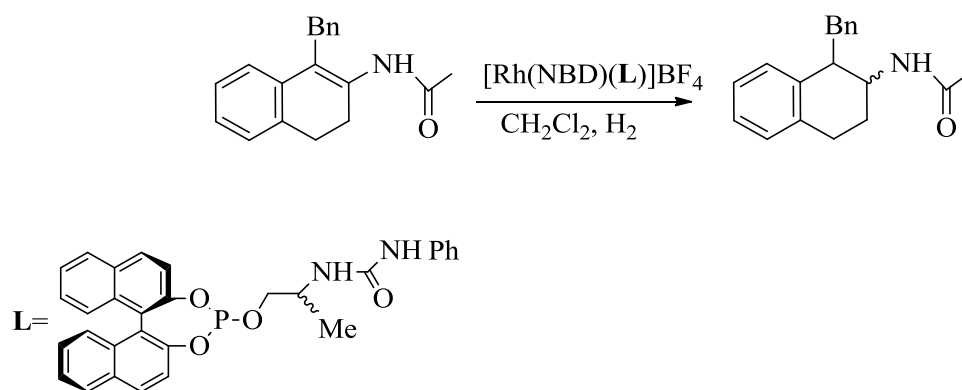
a)



b)



Esquema 34



Presión (bar)	T(°C)	Conversión %	ee%
10	25	5.6	87
10	25	15	86
10	40	42	86

Esquema 35

I.2. Resultados y Discusión

I.2. Resultados y Discusión

I.2.1. Consideraciones generales

En nuestro laboratorio se han realizado diversos estudios sobre la hidrogenación homogénea enantioselectiva de varias clases de sustratos olefínicos con catalizadores basados en ligandos fosfina-fosfito quirales (P-OP).^{14b,39a,64} En estos estudios, debido a la gran modularidad estructural de los ligandos P-OP, se ha preparado una extensa librería de ligandos, que difieren en la naturaleza de los fragmentos fosfina y fosfito (Figura 1).

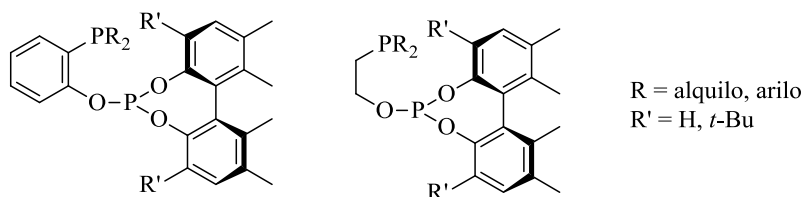


Figura 1. Estructura general de los ligandos P-OP.

Un aspecto de gran interés en este tema es el estudio de la influencia de la estructura del puente en estas reacciones de hidrogenación. La naturaleza del puente influye en características fundamentales del ligando como son el ángulo de quelatación (bite angle) y la flexibilidad del ligando, así como naturalmente, en sus preferencias conformacionales. Por un lado, el ángulo de quelatación y las propiedades dinámicas de un ligando pueden tener una influencia muy importante en la reactividad del catalizador.⁶⁵ Por otro, los aspectos conformacionales pueden

llegar a tener una gran importancia en un proceso enantioselectivo, puesto que la diferencia de energía entre conformaciones está en el mismo rango que las existentes entre los estados de transición que dan lugar a los dos enantiómeros, que no deben tener, necesariamente, la misma preferencia conformacional. Sin embargo, debido a la notable complejidad que introducen los factores conformacionales, el estudio de aspectos mecanicistas de las reacciones de hidrogenación suelen circunscribirse a catalizadores en los que el ligando tiene un puente rígido o un escaso comportamiento dinámico. Alternativamente, la consideración de fenómenos conformacionales se ha realizado en reacciones bien conocidas desde el punto de vista mecanicista.⁶⁶

Atendiendo a las consideraciones anteriores, la primera sección de este Capítulo se dedica a un estudio sistemático de la naturaleza del puente del ligando P-OP en dos reacciones de hidrogenación modelo, la del *Z*- α -acetamido cinamato de metilo (MAC) y la del itaconato de dimetilo. Por otra parte, en este Capítulo se incluye un estudio sobre la hidrogenación de las enamidas derivadas de la β -tetralona. Esta reacción tiene un gran interés sintético debido a la utilidad farmacéutica de las β -aminotetralinas resultantes. Sin embargo, a pesar del potencial de esta reacción, no se ha desarrollado hasta el momento un catalizador versátil y eficiente para esta reacción. Entre los resultados correspondientes a este estudio se ha incluido la preparación de un par de ligandos P-OP que contienen un fragmento trialquilfosfino *P*-estereogénico, que complementan a los ligandos P-OP preparados hasta el momento en nuestro laboratorio.

I.2.2. Estudio sobre la influencia del puente del ligando P-OP en reacciones de hidrogenación asimétrica de olefinas catalizadas por complejos de rodio

Como se ha comentado en el apartado anterior, un aspecto de gran interés en el estudio de reacciones en las que participan catalizadores quirales basados en ligandos quelatantes quirales, es el análisis de la influencia de la naturaleza del puente en el proceso catalítico. A este respecto, el conjunto compuesto por los ligandos **1-6** (Figura 2) constituye un sistema muy apropiado para el estudio de la influencia del puente en reacciones de hidrogenación, puesto que contienen ejemplos con sustituyentes en diferentes posiciones del puente etano con una configuración definida.

Estos ligandos se prepararon en nuestro laboratorio para optimizar la naturaleza del ligando P-OP en reacciones de hidrogenación de iminas,⁶⁷ pero sus características estructurales no se habían estudiado, por lo que se ha considerado oportuno realizar un estudio sobre estos aspectos.⁶⁸ Para este trabajo se han escogido dos reacciones de hidrogenación catalítica enantioselectiva modelo, la del *Z*- α -N-acetamido cinamato de metilo, denominado comúnmente MAC (**7**) y la del itaconato de dimetilo (**8**), de las que existe una extensa cantidad de información en la bibliografía.

Las hidrogenaciones de los sustratos **7** y **8** se han llevado a cabo en condiciones de reacción muy suaves, 4 atm de hidrógeno y temperatura ambiente (Esquema 1 Ec. 1-2, Tablas 1-2). Los precursores catalíticos se han preparado, por lo general, *in situ* a partir del complejo $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ y un ligero exceso del ligando P-OP (1.1 equiv). Debe indicarse que estos precatalizadores se generan de manera inmediata y proporcionan resultados análogos a los de los complejos

[Rh(COD)(P-OP)]BF₄ (entradas 2-3, Tabla 1; entradas 1-2, Tabla 2), aspecto que facilita el análisis comparativo de los catalizadores. En el caso de los dos sustratos, todas las reacciones se completaron en las condiciones utilizadas.

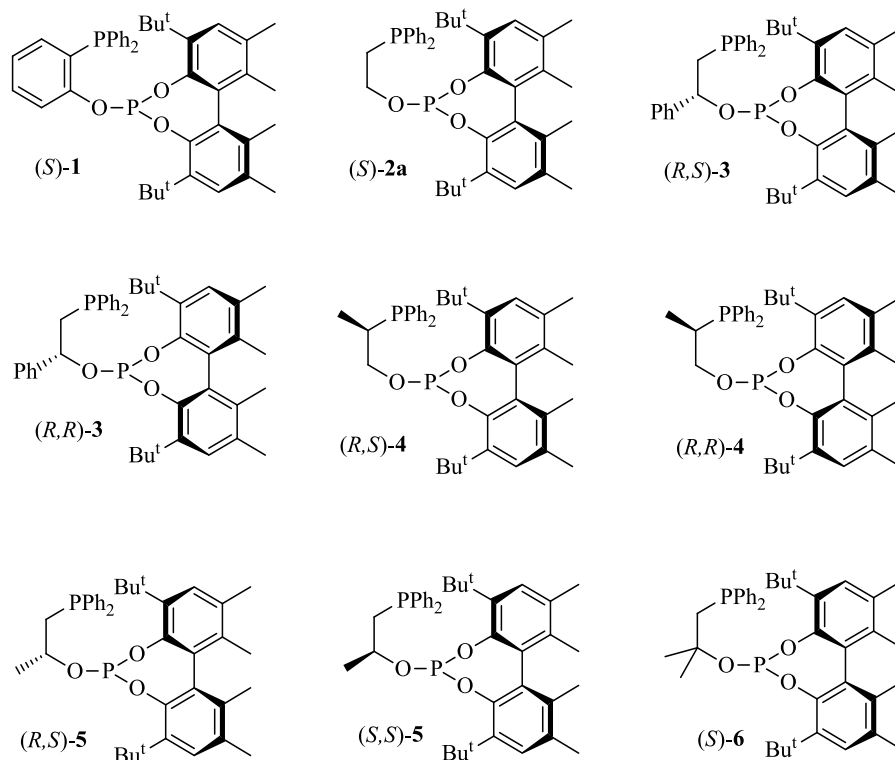
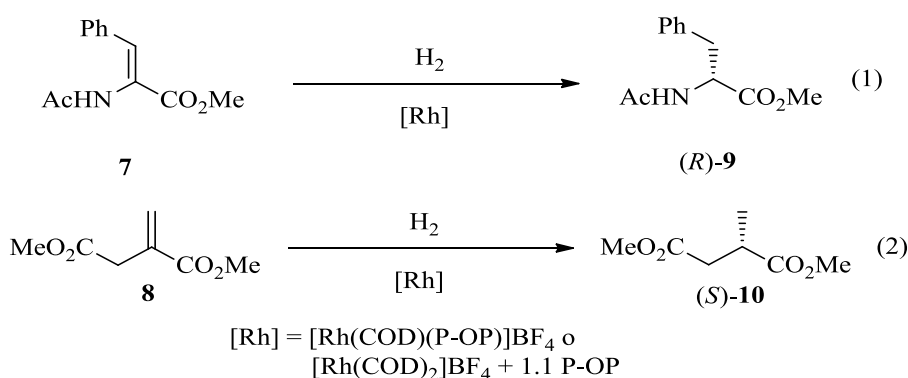


Figura 2. Ligandos P-OP utilizados en los estudios conformacionales.

Un análisis de los resultados obtenidos en la hidrogenación de **7** indica valores generalmente elevados del exceso enantiomérico, entre el 93 y el 99 % ee, en todos los casos. Otro aspecto de interés reside en la configuración del producto **9**. En un estudio realizado previamente en nuestro laboratorio con el catalizador [Rh(COD)((*S*)-**1**)]BF₄ (entrada 1),⁶⁴ que contiene un fragmento fosfito con configuración *S*, se observó la formación del producto con una configuración *R*. Una inspección de los resultados obtenidos indica que estos son acordes con este

precedente. Así, los catalizadores que incluyen un fosfito con configuración *S* dan lugar al producto *R*, mientras que los que contienen un fosfito con configuración *R* conducen al producto *S*. En definitiva, la configuración de los centros estereogénicos del puente no influye en la configuración del enantiómero mayoritario.



Esquema 1.

A la vista del diferente patrón de sustitución del puente en los ligandos **2-6**, resulta sorprendente la escasa influencia de la naturaleza del puente en la enantioselectividad. De este modo se observa un efecto mínimo de interferencia entre los elementos estereogénicos del ligando (*mismatching*) entre parejas de catalizadores que difieren en la configuración del puente, del 4 % ee como máximo. Entre estos datos es particularmente llamativa la comparación de los resultados obtenidos con los catalizadores basados en los ligandos (*R,S*)-**4** y (*R,R*)-**4**, ya que presentan un fragmento fosfino similar al de difosfinas quirales como Chiraphos o BDPP (Figura 3), que son capaces de producir una buena enantioselectividad en esta reacción del 90 y el 78 % ee, respectivamente.⁶⁹

Tabla 1. Hidrogenación enantioselectiva del MAC^a

Entrada	Precatalizador	P-OP	% ee (conf.)
1	[Rh(COD)(P-OP)]BF ₄	(<i>S</i>)- 1	99 (<i>R</i>)
2	[Rh(COD)(P-OP)]BF ₄	(<i>S</i>)- 2a	99 (<i>R</i>)
3	[Rh(COD) ₂]BF ₄ + P-OP	(<i>S</i>)- 2a	99 (<i>R</i>)
4		(<i>R,S</i>)- 3	95 (<i>R</i>)
5		(<i>R,R</i>)- 3	97 (<i>S</i>)
6		(<i>R,S</i>)- 4	93 (<i>R</i>)
7		(<i>R,R</i>)- 4	99 (<i>S</i>)
8		(<i>R,S</i>)- 5	95 (<i>R</i>)
9		(<i>S,S</i>)- 5	99 (<i>R</i>)
10		(<i>S</i>)- 6	95 (<i>R</i>)

^aLas reacciones se han llevado a cabo a temperatura ambiente a la presión inicial de 4 atm de H₂, en CH₂Cl₂, durante 24 horas y una relación S/C = 100, mediante el empleo de complejos [Rh(COD)(P-OP)]BF₄ aislados o generados *in situ* a partir de una mezcla de [Rh(COD)₂]BF₄ y P-OP (1.1 equiv). Todas las reacciones mostraron conversión completa en las condiciones especificadas. Conversión calculada por ¹H-RMN y exceso enantiomérico por GC.

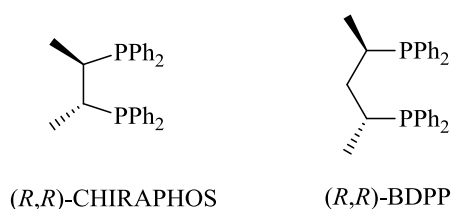


Figura 3. Estructura de difosfinas representativas con centros estereogénicos en el puente.

Por otra parte, se ha comparado el comportamiento de los catalizadores basados en los ligandos **2-6** en la hidrogenación del sustrato **8**. Al igual que en el caso de **7**, se puede observar la influencia determinante que el fragmento fosfito tiene sobre la configuración del producto hidrogenado, de modo que una configuración *S* en el bifenilo se relaciona con el producto con configuración *S*. A diferencia de lo observado en la hidrogenación de la enamida **7**, en la hidrogenación de **8** sí se han observado variaciones en la enantioselectividad de la reacción al cambiar la estructura del puente. De este modo, se ha observado la existencia de un efecto *matching-mismatching* en el caso de algunas parejas de catalizadores basados en ligandos diastereoisómeros entre sí. Por ejemplo, en el caso de los catalizadores basados en los ligandos **3**, el correspondiente a (*R,S*)-**3** muestra un valor de enantioselectividad muy elevado (99% ee, entrada 3), mientras que para el catalizador basado en el diastereoisómero (*R,R*)-**3**, este valor es apreciablemente menor (80% ee, entrada 4). Por el contrario, este efecto es menos acusado en el caso de los ligandos **3**, que tienen un grupo *Ph* en la posición β (entradas 5-6). Por otra parte, para los catalizadores que contienen a los ligandos **4** también se observa una apreciable diferencia de enantioselectividad al variar la configuración relativa del C respecto a la del fosfito. De este modo, para el caso del ligando (*R,S*)-**4** el valor es del 95% ee (entrada 5), mientras que para el ligando (*R,R*)-**4** el valor disminuye hasta un 74% ee (entrada 6). Para completar el examen debe comentarse que el catalizador basado en el ligando β,β -disustituido **6** conduce nuevamente al producto con configuración *S*, en este caso con una enantioselectividad del 89 % ee (entrada 9). Debe finalmente mencionarse, a título comparativo, que el catalizador que contiene al ligando **2**, que carece de sustituyentes en el puente, también produce una enantioselectividad muy elevada

(entrada 2). Un dato de interés en este contexto es que el catalizador basado en el ligando (*S*)-**2a**, muestra una buena reactividad para la hidrogenación de **8**, que permite completar una reacción con una baja carga de catalizador (S/C=5000) en menos de 12 h, sin disminución de la enantioselectividad (entrada 10).

Tabla 2. Hidrogenación enantioselectiva del Itaconato de Dimetilo^a

Entrada	Precatalizador	P-OP	% ee (conf.)
1	[Rh(COD)(P-OP)]BF ₄	(<i>S</i>)- 2a	99 (<i>S</i>)
2	[Rh(COD) ₂]BF ₄ + P-OP	(<i>S</i>)- 2a	99 (<i>S</i>)
3		(<i>R,S</i>)- 3	99 (<i>S</i>)
4		(<i>R,R</i>)- 3	80 (<i>R</i>)
5		(<i>R,S</i>)- 4	95 (<i>S</i>)
6		(<i>R,R</i>)- 4	74 (<i>R</i>)
7		(<i>R,S</i>)- 5	99 (<i>S</i>)
8		(<i>S,S</i>)- 5	93 (<i>S</i>)
9		(<i>S</i>)- 6	89 (<i>S</i>)
10 ^b		(<i>S</i>)- 2a	99 (<i>S</i>)

^aLas reacciones se han llevado a cabo a temperatura ambiente a la presión inicial de 4 atm de H₂, en CH₂Cl₂, durante 24 horas y una relación S/C = 100, mediante el empleo de complejos [Rh(COD)(P-OP)]BF₄ aislados o generados *in situ* a partir de una mezcla de [Rh(COD)₂]BF₄ y P-OP (1.1 equiv). Todas las reacciones mostraron conversión completa en las condiciones especificadas. Conversión calculada por ¹H-RMN y exceso enantiomérico por GC. ^bS/C = 5000, tiempo de reacción 12 h.

I.2.3. Estudios computacionales y estructurales de complejos con ligandos P-OP

I.2.3.1 Estudio computacional sobre la conformación del metalaciclo en complejos $Rh(Cl)(CO)(P-OP)$

Con el objetivo de analizar la influencia del ligando P-OP en las reacciones de hidrogenación catalítica descritas en el apartado anterior, se ha realizado un estudio computacional mediante técnicas DFT sobre las preferencias conformacionales de los ligandos **2-6** al coordinarse a un centro metálico. Estos cálculos han sido realizados de manera complementaria a los estudios experimentales por la Prof. Carmen Domene de la Universidad de Oxford. En este estudio se han escogido como modelo los clorocarbonil complejos de rodio de fórmula $Rh(Cl)(CO)(P-OP)$. Esta elección se basa en que estos complejos ofrecen una complejidad menor que los complejos catiónicos del tipo $[Rh(COD)(P-OP)]BF_4$. En los primeros, además, los ligandos Cl y CO no deben ejercer un impedimento estérico sustancial que interfiera en la preferencia conformacional del ligando P-OP, por lo que la preferencia conformacional observada en cada complejo puede considerarse como la característica de cada ligando P-OP para un ángulo de quelatación de 90° . Debe también comentarse que antes de este trabajo se realizó un estudio sobre la preferencia conformacional de un ligando fosfinafosfito con un puente etano, un fragmento PMe_2 y un bifenilo sin sustituyentes en un complejo análogo de iridio $Ir(Cl)(CO)(P-OP)$. Los resultados obtenidos indicaron en este caso dos conformaciones preferidas para el metalaciclo: una estructura tipo bote torcido **A** y otra de tipo silla **B**.⁶⁷ Estos estudios mostraron

también que la estructura **A** es sólo ligeramente más estable que la **B**, con una diferencia de energía inferior a 1 kcal·mol⁻¹.

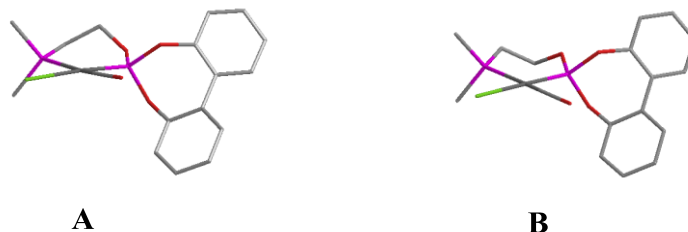


Figura 4

Con respecto a la estructura de los modelos utilizados para los cálculos debe también indicarse que para simplificarlos se han suprimido los sustituyentes *Me* en posición 3,3' del biarilo. Además, por mantener la homogeneidad en la serie, se ha elegido una configuración *S* del fragmento fosfito para todas las estructuras. De este modo los ligandos resultantes se han denotado como **2'-6'**, por analogía con los correspondientes ligandos reales **2-6**. Para el presente estudio, se ha tomado como referencia el compuesto Rh(Cl)(CO)((*S*)-**2a'**), que se ha optimizado partiendo tanto de una estructura de tipo **A** como de otra de tipo **B**. Este procedimiento ha conducido a las estructuras Rh-(*S*)-**2a'-A** y Rh-(*S*)-**2a'-B**, respectivamente (Figura 5). Debe comentarse, además, que la diferencia de energía entre ellas es de tan sólo 0.10 kcal·mol⁻¹ (entradas 1 y 2, Tabla 3). Para el resto de ligandos se han utilizado estas dos estructuras como punto de partida y se ha introducido el sustituyente necesario en el puente (*Me* o *Ph*) en la posición y con la estereoquímica correspondiente. A continuación, las estructuras resultantes se han minimizado y calculado sus energías (entradas 3-17).

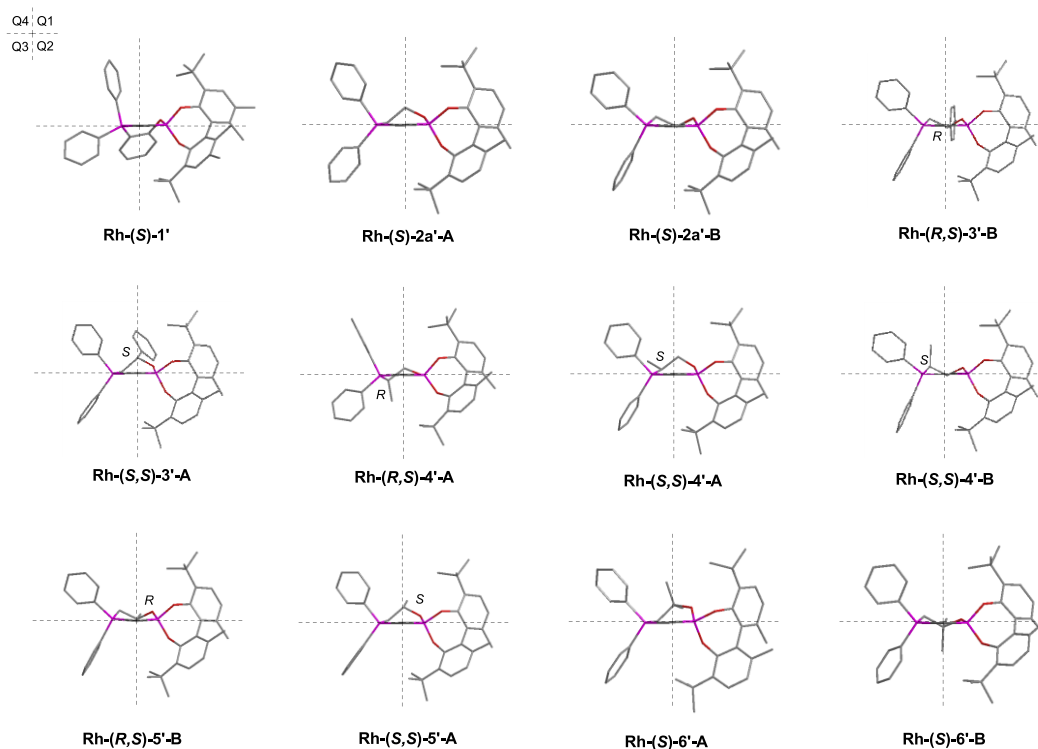


Figura 5. Fragmentos Rh-P-OP de estructuras seleccionadas de los modelos Rh(Cl)(CO)(P-OP') optimizados.

En primer lugar se ha considerado el efecto de la introducción de un sustituyente en la posición β . Así, en el caso de los clorocarbonilos que incluyen a los ligandos **5'**, la estructura más estable es la que tiene el *Me* en la posición ecuatorial. Para estos complejos las estructuras más favorables, con diferencias energéticas próximas a $4 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, son por tanto, Rh-(*R,S*)-**5'-B** y Rh-(*S,S*)-**5'-A** (entradas 12 y 13). En comparación con los complejos anteriores, la sustitución de un grupo metilo por uno *Ph*, no altera la preferencia conformacional, aunque sí aumenta la diferencia de energía entre ambas. Así, las estructuras Rh-(*R,S*)-**3'-B** y Rh-(*S,S*)-**3'-A** están estabilizadas por 4.78 y $8.55 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, respectivamente (entradas 4 y 5). Finalmente, en el caso del ligando **6'**, que contiene dos grupos metilo en la posición β , las dos estructuras tienen un *Me* axial y otro ecuatorial,

por lo que la diferencia de energía entre los dos conformeros es muy pequeña (entradas 15 y 16).

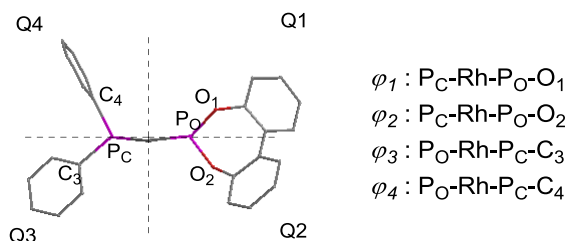


Figura 6. Definición de los ángulos de Torsión φ_1 - φ_4 .

A continuación se ha considerado el efecto de la sustitución en la posición α . A este respecto, el complejo que incorpora al ligando (*R,S*)-**4'** muestra un comportamiento opuesto al mostrado anteriormente. Así, la estructura Rh-(*R,S*)-**4'-A**, que tiene al grupo *Me* en una posición axial, es 3.18 kcal·mol⁻¹ más estable que la estructura Rh-(*R,S*)-**4'-B**, que contiene al *Me* en una posición ecuatorial. Por su parte, para el ligando (*S,S*)-**4'**, la preferencia no es tan marcada y la estructura **A** es sólo ligeramente más estable (0.59 kcal·mol⁻¹, entrada 9) que la **B**.

Por otra parte, resulta interesante analizar la influencia que puede tener la naturaleza del puente en la orientación de los fragmentos fenilo del grupo fosfino y bifenilo del fosfito respecto al plano ecuatorial. Con este objetivo se han definido los ángulos de torsión φ_1 - φ_4 (Figura 6), definidos por los átomos de fósforo, el de rodio y el correspondiente átomo enlazado al fósforo. Los valores de estos ángulos para las estructuras calculadas se han recopilado en la Tabla 3.

Un análisis comparativo de los datos obtenidos indica la existencia de una diferencia importante en la magnitud de los ángulos de torsión correspondientes al

fragmento fosfito (φ_1 y φ_2). Esta diferencia se debe a la naturaleza del fragmento bifenilo, que presenta una inclinación respecto al plano de coordinación, definida por la dirección del enlace C-C que une a los dos arilos, inferior a 90° . De este modo, la magnitud de los ángulos de torsión φ_1 y φ_2 dan una indicación de esta inclinación y, también, del impedimento estérico que ofrece el fosfito en los cuadrantes Q1 y Q2. Así, respecto a unos valores determinados de φ_1 y $|\varphi_2|$, un aumento de la magnitud de φ_1 junto con la disminución consiguiente de $|\varphi_2|$ supone un aumento de la inclinación del bifenilo respecto al plano de coordinación. Este efecto aproxima el arilo sobre el plano de coordinación al ligando carbonilo, mientras que aleja de éste el arilo situado bajo el plano de coordinación. Esta variación de los ángulos de torsión supone, por tanto, una disminución del impedimento estérico en el cuadrante Q2 y un aumento en Q1. Este efecto puede visualizarse mediante una superposición de los dos confórmeros del complejo $\text{Rh}(\text{Cl})(\text{CO})(\mathbf{6}')$ (Figura 7). De este modo la estructura **B**, que tiene valores $\varphi_1 = 127.0^\circ$ y $\varphi_2 = -113.6^\circ$, muestra un mayor impedimento en Q2 que en Q1. En contraposición, el confórmero **A** que tiene valores de $\varphi_1 = 155.2^\circ$ y $\varphi_2 = -82.2^\circ$ sitúa al bifenilo en una posición prácticamente perpendicular al plano de coordinación, por lo que esta estructura se caracteriza por una menor diferencia de impedimento estérico entre los cuadrantes Q1 y Q2.

Tabla 3. Energías Relativas y Ángulos de Torsión de los complejos Rh(Cl)(CO)(P-OP)

Entrada	Estructura	ΔE^a	φ_1^b	φ_2^b	φ_3^b	φ_4^b
1	(S)- 2a'-A	0.00	140.6	-99.8	121.4	-116.3
2	(S)- 2a'-B	-0.10	136.0	-102.4	104.8	-132.6
3	(R,S)- 3'-A	0.00	145.5	-88.3	137.3	-101.5
4	(R,S)- 3'-B	-4.78	135.9	-102.7	106.3	-131.0
5	(S,S)- 3'-A	0.00	145.8	-93.9	114.5	-122.0
6	(S,S)- 3'-B	8.55	123.6	-116.5	121.3	-119.1
7	(R,S)- 4'-A	0.00	129.0	-111.9	132.7	-106.6
8	(R,S)- 4'-B	3.18	131.2	-106.7	114.1	-125.6
9	(S,S)- 4'-A	0.00	145.5	-93.7	110.7	-128.7
10	(S,S)- 4'-B	0.59	137.6	-100.8	101.7	-138.2
11	(R,S)- 5'-A	0.00	151.5	-82.1	127.8	-109.4
12	(R,S)- 5'-B	-3.92	135.4	-103.1	105.6	-131.8
13	(S,S)- 5'-A	0.00	146.2	-94.1	114.4	-121.8
14	(S,S)- 5'-B	3.82	128.3	-112.2	109.3	-127.7
15	(S)- 6'-A	0.00	155.5	-82.2	115.2	-122.8
16	(S)- 6'-B	-0.04	127.0	-113.6	111.1	-126.1
17 ^c	(S)- 1	-	129.4	-107.3	151.2	-89.2

^aEnergía del conformero respecto al conformero A. ^bÁngulos de torsión (°)

descritos en la figura 6. ^cÁngulo de torsión calculado de la estructura de Rayos-X

para la estructura Rh(Cl)(CO)(S)-**1a**).⁶⁴

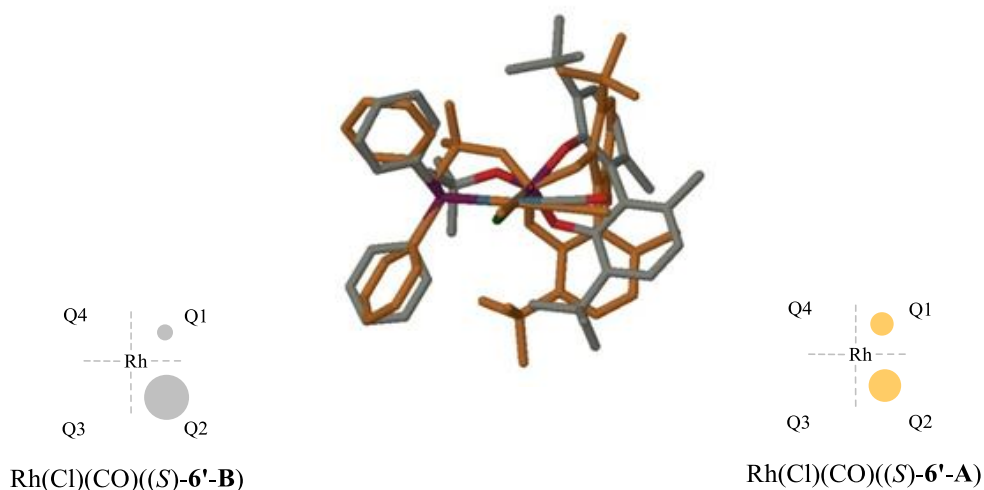
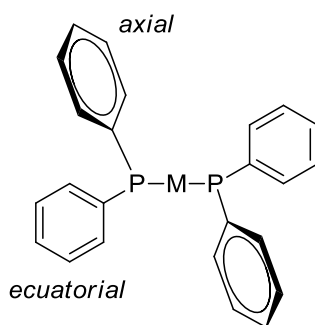


Figura 7. Superposición entre las estructuras $\text{Rh}(\text{Cl})(\text{CO})((S)\text{-6}'\text{-A})$ (naranja) y $\text{Rh}(\text{Cl})(\text{CO})((S)\text{-6}'\text{-B})$ (gris) y distribución de efectos estéricos por cuadrante.

Por otra parte, la comparación de las estructuras indica una variación de la posición de los sustituyentes fenilo del grupo fosfino. Si se toman como referencia valores de los ángulos de torsión de 90° para un grupo axial y de 135° para uno ecuatorial, los valores de los ángulos φ_3 y φ_4 indican que los grupos fenilo, tanto del cuadrante Q3 como del Q4, pueden encontrarse en una posición axial, ecuatorial o intermedia. Por ejemplo, para la estructura $\text{Rh}-(R,S)\text{-4}'\text{-A}$, el fenilo de Q3 se encuentra en una posición ecuatorial, mientras que el de Q4 está en una posición axial. Por el contrario, para la estructura $\text{Rh}-(S,S)\text{-4}'\text{-B}$ se observa una disposición opuesta de estos grupos. A este respecto es pertinente comentar que la orientación en cada cuadrante del correspondiente grupo fenilo determina los efectos estéricos debidos al fragmento fosfino. Teniendo en cuenta que un grupo en posición axial origina normalmente un impedimento estérico mayor que uno ecuatorial (Figura 8a), se tendrá una diferente distribución espacial de impedimento estérico según la conformación del ligando (Figura 8b).

(a)



(b)

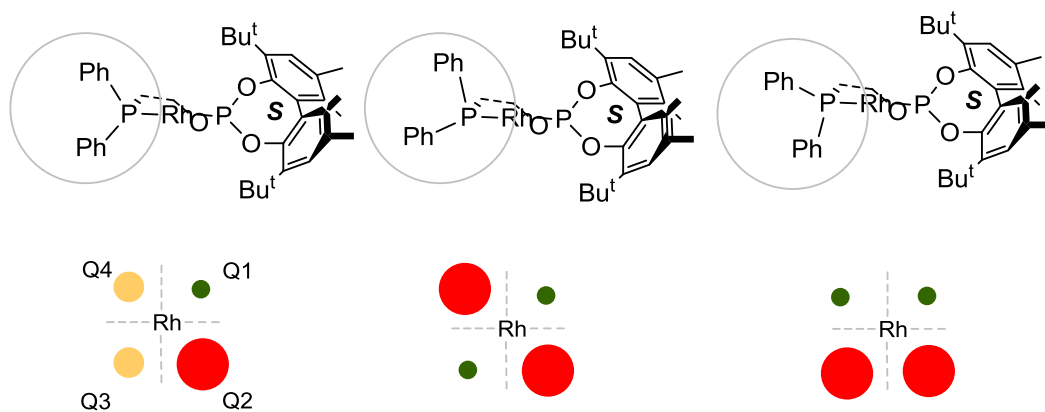
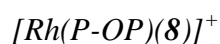


Figura 8. Distribución axial/ecuatorial típica de ligandos con fragmentos PPh_2

(a). Diagramas de cuadrantes para los fragmentos $Rh(P-OP)$ con diferente orientación de los grupos PPh_2 (b).

I.2.3.2 Estudio computacional sobre la estructura de los aductos de itaconato



En estudios previos sobre la coordinación de la enamida MAC en complejos de fórmula $[Rh(COD)(MAC)]^+$, mediante técnicas de RMN, se ha observado una preferencia de la olefina a coordinarse en la posición *cis* al

fragmento fosfito. En el caso del itaconato de metilo, estos estudios revisten una considerable dificultad debido a la labilidad del itaconato como ligando. Con objeto de tener información que corrobore la analogía del modo de enlace entre el MAC y el itaconato, así como la preferencia debido a factores electrónicos, se ha realizado un estudio computacional sobre los estereoisómeros de un modelo de complejo catiónico que contiene un ligando fosfina-fosfito simplificado **2a''** (Figura 9), fijado en una configuración *S*, y al itaconato de dimetilo como ligando quelatante. La simplificación del ligando P-OP ha consistido en la supresión de los sustituyentes del puente y los bifenilos para minimizar los efectos estéricos, manteniendo la diferencia de propiedades electrónicas entre fragmentos fosforados, que caracteriza a los ligandos P-OP. Estos análisis se han llevado a cabo mediante métodos DFT (funcional B3LYP, conjunto de bases 6-31G*/TZVP o 6-31G*/LANL2DZ).

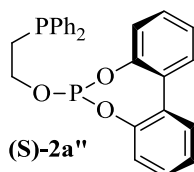


Figura 9

Debido a la simetría C_1 del ligando P-OP y la naturaleza proquiral de la olefina, son posibles cuatro isómeros para los aductos de itaconato (Figura 10). Sus estructuras se han nombrado según la posición de coordinación ocupada por la olefina, respecto a la del grupo fosfito (*cis* o *trans*), y según la cara de la olefina coordinada al metal: pro-(*R*) o pro-(*S*). Las cuatro estructuras muestran la típica

coordinación bidentada del sustrato, que se enlaza al metal por un oxígeno carbonílico y el enlace olefínico.

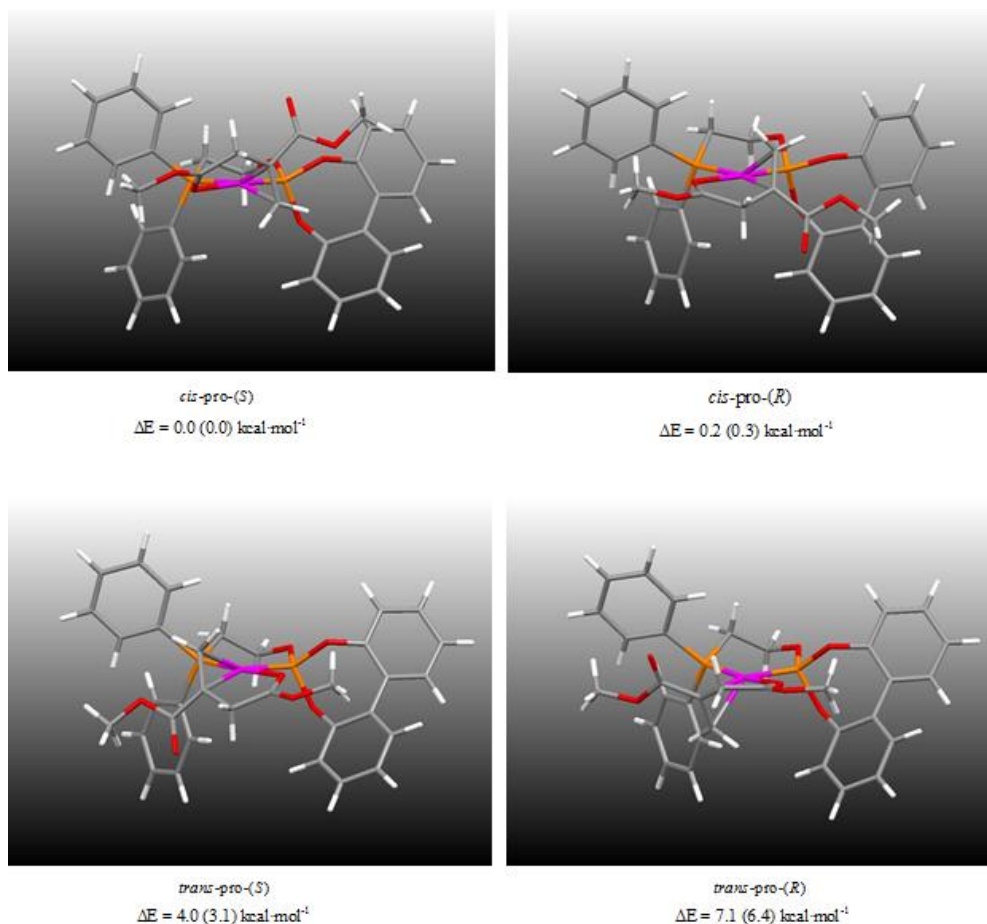


Figura 10. Estructuras de los aductos $[\text{Rh}((S)\text{-}2\mathbf{a}'')(8)]^+$ y energías relativas al compuesto *cis-pro-(S)* mediante cálculos de B3LYP,6-31G*/TZVP, y 6-31G*/LANL2DZ (entre paréntesis).

Los resultados obtenidos muestran que las dos estructuras *cis* poseen una energía muy similar, con una diferencia de energía inferior a $0.3 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$. Por el contrario, los aductos *trans* son apreciablemente menos estables que los anteriores, con diferencias de energía entre 4.0 y $7.1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ o entre 3.1 y 6.4

kcal·mol⁻¹ según la base empleada.⁷⁰ Estos datos muestran claramente una preferencia del fragmento olefínico del itaconato para ocupar la posición *cis* al fragmento fosfito, análoga a la observada en el caso del MAC. Puede por tanto concluirse que también en el caso del itaconato, el modo de coordinación está determinado por factores electrónicos, que evitan una disposición *trans* de los dos grupos aceptores π .

I.2.3.3 Estudios estructurales sobre complejos con ligandos P-OP sustituidos en el puente

De manera complementaria a los estudios computacionales, se han realizado algunos estudios estructurales sobre complejos seleccionados. Por ejemplo, se ha examinado la estructura en disolución de los complejos catiónicos [Rh(COD)(P-OP)]BF₄ (**11a**, P-OP = (*R,S*)-**4**; **11b**, P-OP = (*R,R*)-**4**), que contienen ligandos P-OP con un metilo enlazado al C _{α} y que difieren en la configuración relativa del centro estereogénico del puente respecto a la del eje estereogénico del fragmento bifenilo del fosfito. Estos compuestos se han sintetizado mediante la reacción entre el complejo [Rh(COD)₂]BF₄ y el correspondiente ligando P-OP, se aíslan como sólidos de color amarillo y han sido estudiados detalladamente mediante técnicas de RMN. Así por ejemplo, el espectro de RMN de ³¹P{¹H} se caracteriza por una señal doblete centrada a 120 ppm correspondiente al grupo fosfito y otro doblete para el fragmento fosfina en torno a 20 ppm. Los valores de las constantes de acoplamiento J_{PRh} y J_{PP} correspondientes se recogen en la Tabla 4.

Tabla 4. Datos de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los complejos **11**^a

Complejo	δ_{P}	$^1J_{\text{PRh}}$	δ_{P}	$^1J_{\text{PRh}}$	$^2J_{\text{PP}}$
11a	121.2	243	20.3	141	60
11b	122.6	246	16.2	138	58

^a Espectros registrados a la temperatura ambiente en CDCl_3 . Desplazamientos químicos en ppm. Constantes de acoplamiento en Hz.

Para estudiar la conformación del metalaciclo en estos complejos, se han llevado a cabo experimentos bidimensionales 2D-NOESY. En la Figura 11 se recopilan de manera gráfica los contactos NOE más relevantes observados en estos complejos. Por ejemplo, en el complejo **11a** se observan señales NOE entre H(2) y los protones H(3) y H(4), entre H(2) y H(5), así como entre H(1) y H(6), que indican que la conformación preferida de este complejo debe corresponder a una estructura de tipo **A**, en buen acuerdo con los resultados de los estudios computacionales, que indican que para el complejo $\text{Rh}(\text{Cl})(\text{CO})((R,S)\text{-4}')$ la conformación más estable es también de tipo **A**.

Por otro lado, el espectro NOESY de **11b** muestra contactos NOE entre H(1) y los protones H(3) y H(4), así como entre H(1) y los protones de los sustituyentes fenilo del fragmento fosfino situados en la posición *orto*, H(5) y H(6). Estos protones aromáticos se encuentran también próximos a los grupos *terc*-butilos del fragmento fosfito H(7) y H(8), respectivamente. Adicionalmente, H(2) interacciona con H(3), H(5) y H(7), pero no con H(4). Estos resultados ponen de manifiesto la movilidad conformacional del ligando para $(R,R)\text{-4}$ y la coexistencia de las dos conformaciones, **A** y **B** en disolución. Estos resultados están también de acuerdo con la pequeña diferencia de energía, menor a $1 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$, calculada entre las conformaciones del modelo $\text{Rh}(\text{Cl})(\text{CO})((S,S)\text{-4}')$.

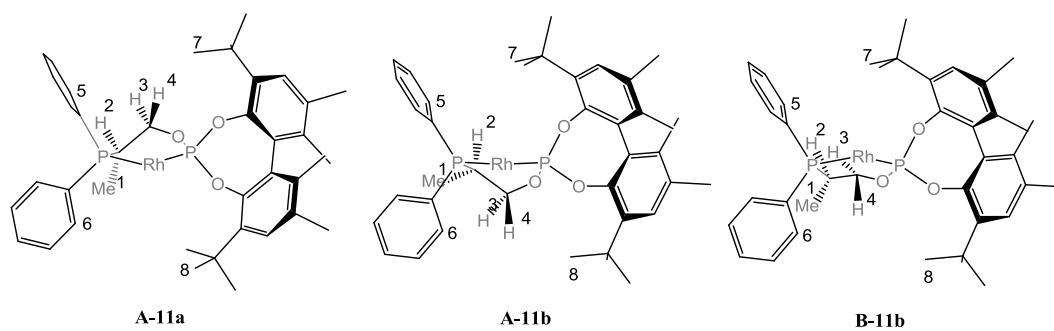


Figura 11. Contactos NOE observados para el fragmento Rh-P-OP de los complejos **11a** y **11b**. **11a**: H(1)-H(6), H(2)-H(3), H(2)-H(4), H(2)-H(5), H(4)-H(7), H(6)-H(8); **11b**: H(1)-H(3), H(1)-H(4), H(1)-H(5), H(1)-H(6), H(2)-H(3), H(2)-H(5), H(2)-H(7), H(4)-H(8), H(4)-H(6).

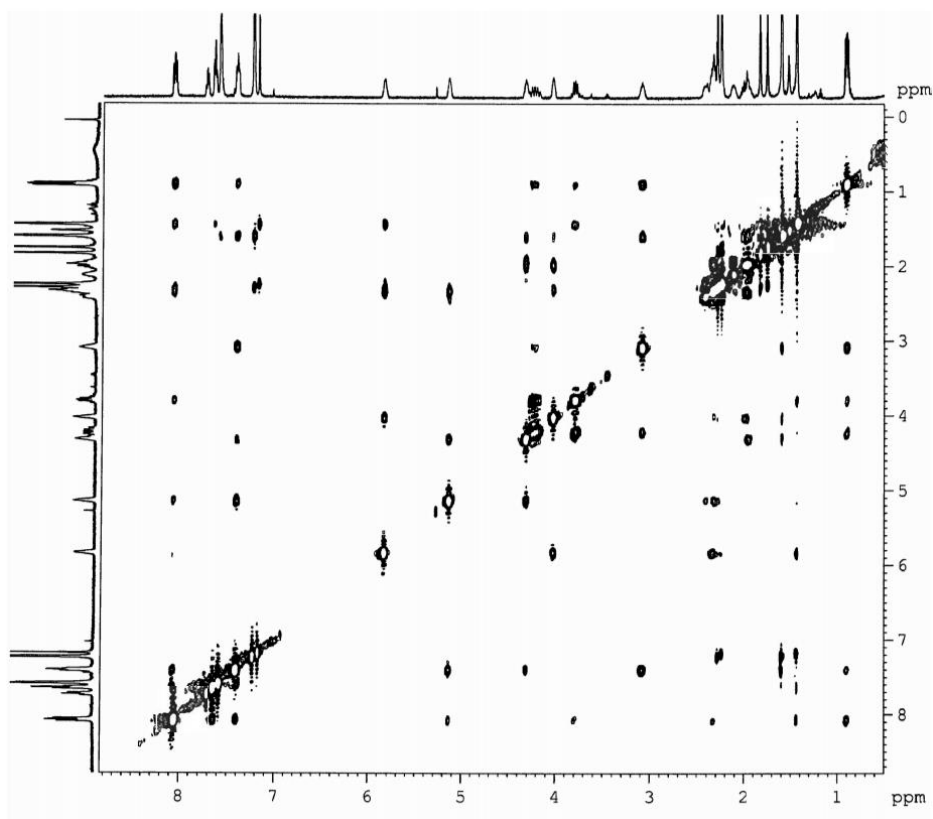
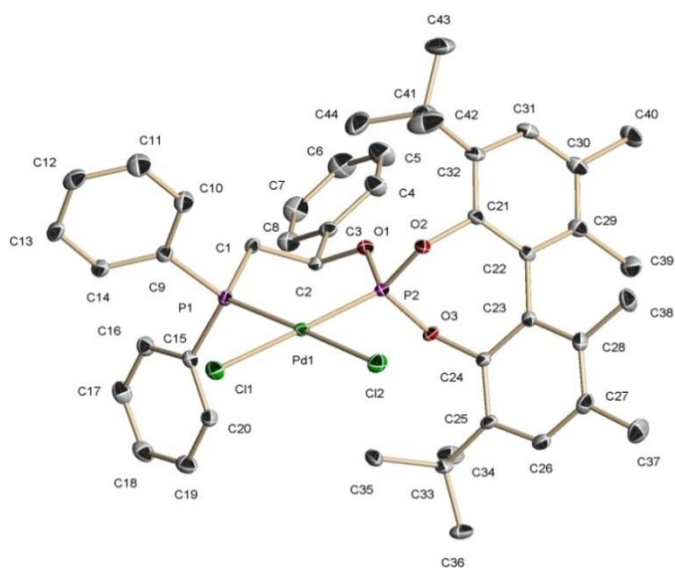


Figura 12. Espectro 2D-NOESY del complejo **11b**.

De manera complementaria, se ha intentado obtener información estructural adicional en estado sólido mediante difracción de rayos X. A este respecto se han intentado obtener cristales adecuados de varios complejos catiónicos de rodio, con resultados infructuosos. Como alternativa, se han obtenido cristales apropiados de un complejo de paladio de fórmula $\text{PdCl}_2[(R,S)\text{-3}]$ (**12**), que contiene a un ligando P-OP con un sustituyente *Ph* en la posición β . El análisis de la estructura de este complejo revela que el ligando $(R,S)\text{-3}$ adopta en estado sólido una conformación tipo silla **B** (Figura 13a), en la que el grupo *Ph* ocupa una posición ecuatorial. Esta estructura muestra un buen acuerdo con la estructura más estable calculada para el clorocarbonilo $\text{Rh}(\text{Cl})(\text{CO})((R,S)\text{-3}')$, que presenta una preferencia clara por la conformación de tipo silla (Figura 13b). Por su parte, los ángulos de torsión, $\varphi_1\text{-}\varphi_4$ muestran valores próximos para ambas estructuras. Así en la estructura de rayos X de **12** los valores de estos ángulos de torsión son 124.6° , -111.1° , 108.7° y -124.1° , mientras que para la estructura calculada los valores correspondientes son: 135.9° , -102.7° , 106.3° y -131.0° , respectivamente.



<u>Distancias (Å)</u>	<u>Ángulos (°)</u>
Pd(1) - P(2) = 2.2038(7)	P(2) - Pd(1) - P(1) = 95.56(2)
Pd(1) - P(1) = 2.2406(6)	P(2) - Pd(1) - Cl(1) = 178.52(3)
Pd(1) - Cl(1) = 2.3373(7)	P(1) - Pd(1) - Cl(1) = 82.96(2)
Pd(1) - Cl(2) = 2.3453(7)	P(2) - Pd(1) - Cl(2) = 87.93(3)
Pd(1) - C(9) = 1.8000(3)	P(1) - Pd(1) - Cl(2) = 176.92(3)
P(2) - O(1) = 1.5884(19)	Cl(1) - P(1) - Cl(2) = 94.08(3)
P(2) - O(3) = 1.5930(2)	C(9) - P(1) - C(15) = 111.01(14)
P(2) - O(2) = 1.5854(19)	O(2) - P(2) - Pd(1) = 110.55(8)
P(1) - C(15) = 1.8200(3)	O(3) - P(2) - Pd(1) = 118.93(7)

Figura 13a. Perspectiva ORTEP y distancias y ángulos de enlace más significativos del complejo **12**.

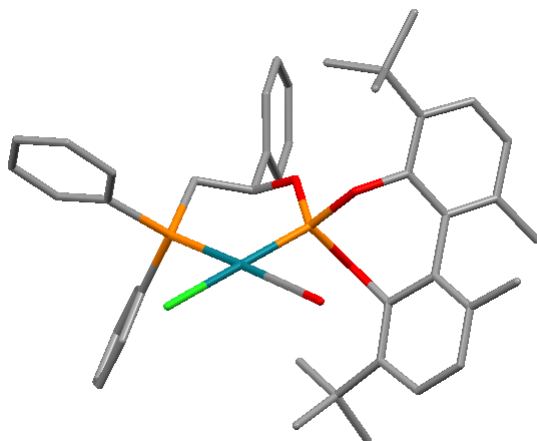


Figura 13b. Conformación más estable del complejo $\text{Rh}(\text{Cl})(\text{CO})((R,S)\text{-}3')$.

I.2.4. Consideraciones mecanicistas sobre la influencia del puente en la enantioselectividad de la reacción

El mecanismo de la hidrogenación de olefinas con complejos de rodio y ligandos fosforados ha merecido una gran atención en la bibliografía. Dependiendo del ligando fosforado se han propuesto diversos mecanismos que difieren tanto en el orden de las etapas, como en la naturaleza de la etapa enantiodiscriminante en la que se define la configuración del producto mayoritario. Entre estas propuestas, por la estrecha relación con el tipo de catalizadores utilizados en el presente trabajo, debe mencionarse un estudio realizado por Vidal y Maseras,¹⁵ en el que se propone que la enantioselectividad en la hidrogenación del MAC está regulada en la etapa de adición oxidante de hidrógeno, en un modelo análogo al propuesto por Landis.^{10,71} De este modo, el estado de transición correspondiente está definido por una estructura de tipo

bipiramidal-trigonal en la que el grupo fosfito ocupa una posición apical, que está favorecida electrónicamente. Por otro lado, la olefina, el dihidrógeno y el grupo fosfino se sitúan en el plano ecuatorial. Finalmente, el oxígeno carbonílico del sustrato ocupa la posición axial restante. Debe añadirse que estas especies surgen de la adición de hidrógeno a los aductos de Rh(I) que contienen al enlace olefínico enlazado en una posición *cis* al fragmento fosfino. Además, los cálculos reflejan que existe una elongación del enlace rodio-fosfina en el estado de transición. La aplicación de este modelo a un ligando P-OP con un grupo fosfito con configuración *S*, da lugar a dos estructuras, que difieren en la cara de la olefina coordinada al centro metálico (Figura 14).

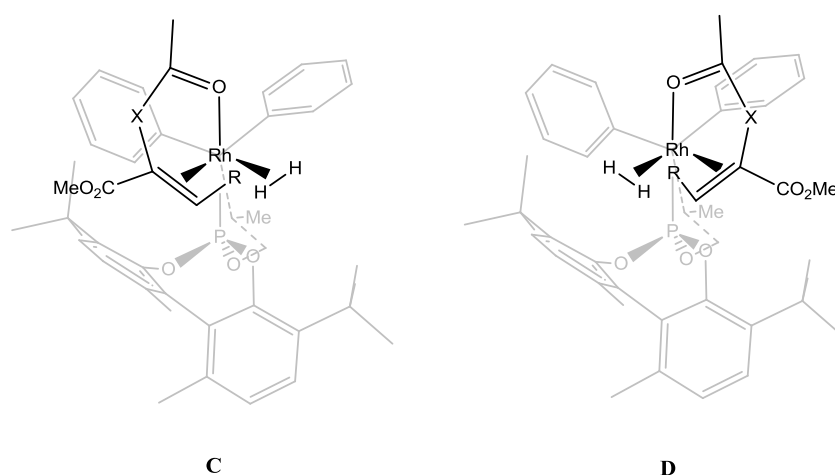


Figura 14. Estructuras de los estados de transición para la etapa de adición oxidativa en la hidrogenación del MAC ($X = \text{NH}$, $R = \text{Ph}$) e itaconato ($X = \text{CH}_2$, $R = \text{H}$).

Con objeto de poder relacionar las diferencias observadas entre ligandos, estas estructuras se han dibujado también en una vista tomada desde la cara

definida por el oxígeno, la olefina y el hidrógeno, que deja en la parte posterior a los dos fragmentos fosforados. Al igual, que se ha utilizado en figuras anteriores, el área ocupada por las funciones fosforadas se ha dividido en cuatro partes utilizando un diagrama de cuadrantes (**C'** y **D'**, Figura 15). De este modo, puede visualizarse la interacción estérica entre la olefina coordinada y el ligando P-OP. Una observación de las representaciones **C'** y **D'** indica que el mayor impedimento debe darse entre el fragmento olefina y el bifenilo del fosfito. Otra observación interesante es que un aumento de la repulsión estérica en Q2 debe desestabilizar el intermedio **C'**, mientras que si ocurre en Q1 debe desestabilizarse **D'**.

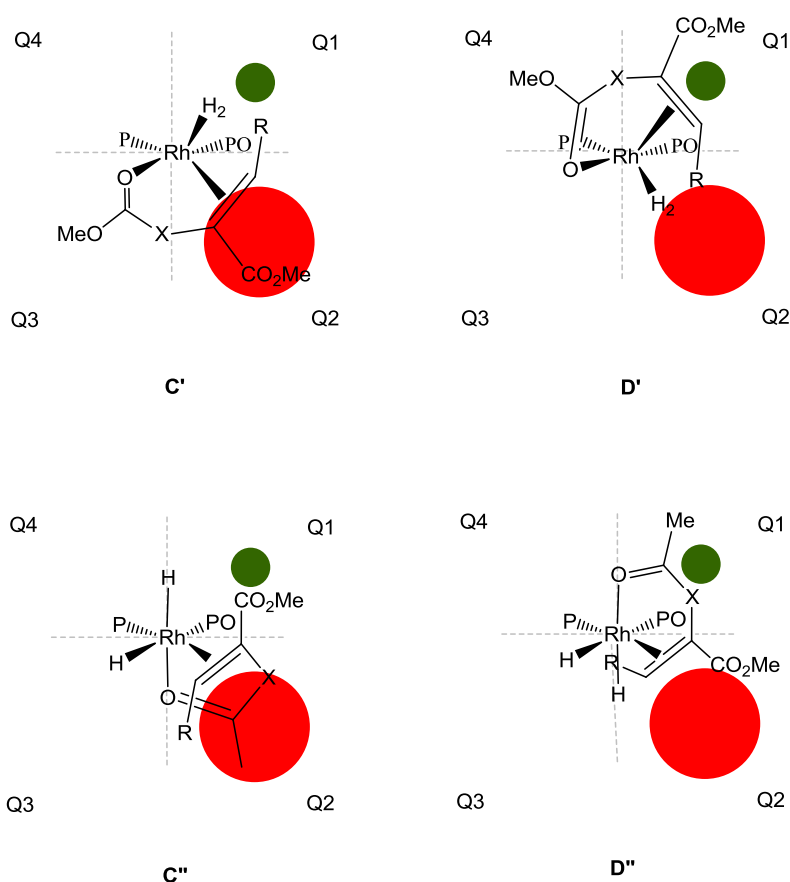


Figura 15. Estructura esquemática de los estados de transición para la etapa de adición oxidativa (**C'** y **D'**). Estructura de los correspondientes dihidruros (**C''** y **D''**).

Por otra parte, debe mencionarse, que Gridnev e Imamoto han propuesto un modelo alternativo que racionaliza el enantiómero preferido en la hidrogenación del MAC a partir de los dihidruros de Rh(III) que contienen a la olefina MAC enlazada, de modo que el oxígeno ocupa una posición axial y el fragmento olefina otra ecuatorial.^{5,72} La aplicación de este modelo lleva a las estructuras **C'** y **D'** (Figura 15).

Un examen de las estructuras planteadas por ambos modelos indica que las estructuras que dan lugar al enantiómero *R* (**C'** y **C''**) presentan un impedimento estérico menor que las correspondientes al enantiómero *S* (**D'** y **D''**). En cualquier caso, el principal impedimento estérico está localizado en la proximidad del fragmento fosfito. De este modo, los dos modelos explican la estereoquímica observada en la reacción y el papel determinante de la configuración del fosfito en la configuración del producto. Además, el modelo basado en las estructuras bipiramidal trigonales **C** y **D** está particularmente de acuerdo con las observaciones experimentales. Así, la baja influencia de los sustituyentes en el grupo fosfino puede atribuirse al alto valor de la magnitud del ángulo entre la fosfina y el sustrato coordinado (en torno a 120°), al enlace elongado rodio-fosfina y a la flexibilidad del puente. Según este modelo, es de esperar que incluso la introducción de un fragmento fosfino *P-estereogénico* tenga poca influencia en la enantioselectividad de la reacción. Para confirmar esta hipótesis, se ha estudiado la hidrogenación del MAC con los catalizadores basados en los ligandos *P-estereogénicos* (*S,S*)-**13** y (*S,R*)-**13**. Los resultados obtenidos indican que el catalizador basado en el ligando (*S,S*)-**13**, produce el enantiómero *R* del producto hidrogenado con un 99% de exceso, mientras que el catalizador que incorpora al ligando (*S,R*)-**13**, da lugar al producto con configuración *S* y un 97% ee. Estos

resultados indican que la configuración del producto está determinada, como era de esperar, por la del grupo fosfito. Además, la mínima diferencia de enantioselectividad observada entre las dos reacciones evidencia la escasa influencia que tiene el grupo fosfino en la reacción, en buen acuerdo con el modelo.

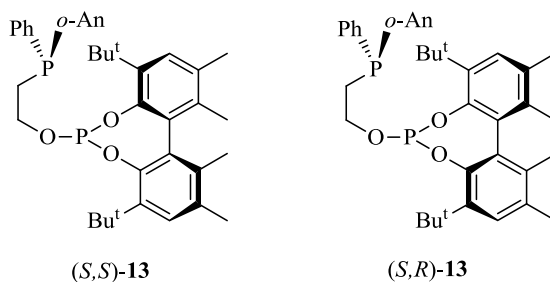


Figura 16

Por otra parte, los resultados obtenidos en la hidrogenación del itaconato de metilo (**8**) indican una influencia mayor del ligando P-OP en la enantioselectividad, que en el caso de la hidrogenación del MAC (**7**). Al considerar la hidrogenación de **8** debe comentarse que este sustrato da lugar a aductos más lábiles que **7**, por lo que la descoordinación/recoordinación de **8** debe ser más favorable que la de **7**. Esta característica dificulta establecer conclusiones sobre el mecanismo a partir de los resultados obtenidos. Teniendo en cuenta estas reservas, parece no obstante de interés realizar algunas consideraciones sobre la influencia del ligando P-OP en esta hidrogenación. En primer lugar, la labilidad del sustrato sugiere considerar la regulación de la enantioselectividad en una etapa más avanzada del ciclo catalítico, es decir en la inserción migratoria, utilizando para este sustrato el modelo propuesto por Gridnev e Imamoto. Siguiendo este razonamiento deben compararse por tanto las estructuras de los dihidruros **C''** y **D''**. Un examen de estas estructuras indica que el mayor impedimento estérico correspondería a la interacción entre el quelato formado por el sustrato y el grupo

fosfito. Por otra parte, en el apartado I.2.3.1 se ha comentado que la ocupación relativa de los cuadrantes Q1 y Q2 puede relacionarse con las magnitudes de las torsiones φ_1 y φ_2 , que dependen, a su vez, de la naturaleza del ligando P-OP. De este modo los valores más altos de la diferencia $|\varphi_1 - \varphi_2|$ están relacionadas con efectos estéricos compensados en estos cuadrantes, mientras que los valores más bajos indican un impedimento estérico diferenciado en Q2 y Q1, mayor en el primero y menor en Q1. De este modo, para las estructuras Rh-(S)-**2a'-A** y Rh-(S)-**2a'-B**, que tienen una energía muy próxima, estas diferencias son de 41° y 34°, respectivamente. Por su parte el complejo [Rh(COD)((S)-**2a**)]BF₄ produce un 99 % ee en la hidrogenación de **8**. Por otra parte, la estructura Rh-(R,S)-**3'-B**, que es la más estable para el ligando **3'**, tiene un valor de 33°, mientras que la enantioselectividad producida por el catalizador correspondiente es del 99 % ee. Un razonamiento análogo puede hacerse entre la estructura más estable del clorocarbonilo con el ligando (R,S)-**4'** y la enantioselectividad ofrecida por el catalizador correspondiente 17° y 95 % ee, o para el ligando (R,S)-**5'** 32° y 99 % ee. Por otra parte, la estructura Rh-(S,S)-**3'-A**, que es considerablemente más estable que la correspondiente **B**, se caracteriza por un valor de la diferencia de torsiones de 52°. Por su parte, el complejo [Rh(COD)(R,R)-**3**]]BF₄ dio lugar a una enantioselectividad apreciablemente menor, del 80 % ee. Finalmente, una situación más compleja se da en el caso de ligandos que dan lugar a dos conformaciones con valores muy disimilares de $|\varphi_1 - \varphi_2|$. En este caso cabe esperar una situación intermedia. Este es el caso de los ligandos (R,R)-**4'** y (S)-**6'**, con sus correspondientes catalizadores, que dieron enantioselectividades del 74 y el 89 % ee, respectivamente.

I.2.5. Estudios sobre la hidrogenación enantioselectiva de sustratos olefínicos derivados de la α - y β tetralona

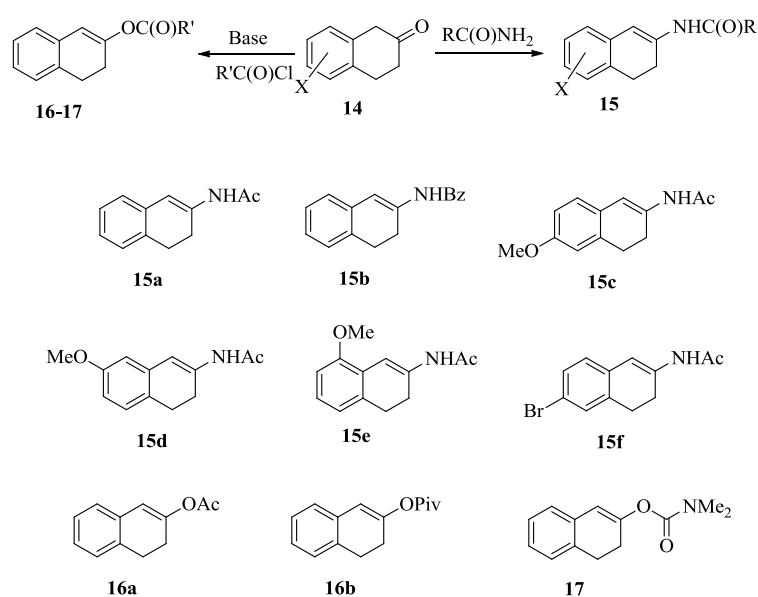
Como se ha comentado en la Introducción de este Capítulo, las 2-aminotetralinas quirales son compuestos de gran interés farmacéutico, por lo que la hidrogenación de las *N*-(3,4-dihidronaftalen-2-il)amidas es una reacción con una gran importancia aplicada. Por otra parte el estudio de esta reacción también tiene un gran interés fundamental, puesto que en esta hidrogenación se ha ensayado una amplia diversidad de catalizadores de rodio sin resultados satisfactorios. A este respecto, cualquier información que permita entender la dificultad que ofrecen estos sustratos puede ser relevante. A partir de estos antecedentes se ha considerado apropiado incluir, dentro de los objetivos de esta Tesis Doctoral, un estudio sobre el comportamiento de los catalizadores de Rh con ligandos P-OP en esta reacción.

Los resultados correspondientes a este estudio comprenden tanto la síntesis de diversos sustratos derivados de la β -tetralona como la búsqueda de un sistema catalítico satisfactorio. A este respecto, se ha realizado un examen exhaustivo de la naturaleza del ligando quiral para optimizar la estructura del catalizador. Fruto de este proceso se ha localizado un catalizador que ofrece buenos niveles de enantioselectividad para esta reacción, basado en un fragmento fosfino *P*-estereogénico. Estos resultados nos inclinaron a preparar una pareja de nuevos ligandos P-OP que tienen la particularidad de poseer un grupo trialquilfosfino *P*-estereogénico, similar al que presentan los ligandos Bis-P* desarrollados por Imamoto, para intentar mejorar el sistema catalítico.^{7a,12,26i} Aunque los catalizadores derivados de estos ligandos no mejoraron los resultados anteriores,

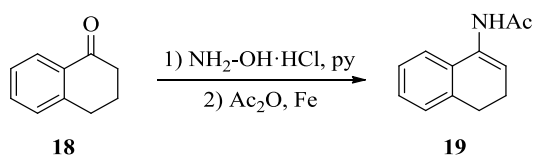
su síntesis, caracterización y aplicación tienen interés intrínseco, por lo que estos aspectos se describen en los apartados de la sección I.2.5.3.

I.2.5.1. Síntesis de los sustratos

El estudio se ha iniciado con la síntesis de una familia de *N*-(3,4-dihidronaftalen-2-il) amidas **15**, mediante una condensación de un derivado de la 2-tetralona (**14**) y la acetamida o la benzamida, en presencia de una cantidad catalítica de ácido *para*-toluensulfónico.⁷³ (Esquema 2). Adicionalmente y por semejanza estructural con los compuestos anteriores, se han sintetizado los ésteres de enol **16** y el carbamato **17** mediante procedimientos descritos en la literatura.^{74,75} Finalmente, con fines comparativos también se ha preparado la enamida **19** a partir de la α -tetralona **18** mediante un procedimiento descrito en la bibliografía (Esquema 3).⁷⁶



Esquema 2. Síntesis y estructuras de los sustratos derivados de la β -tetralona.



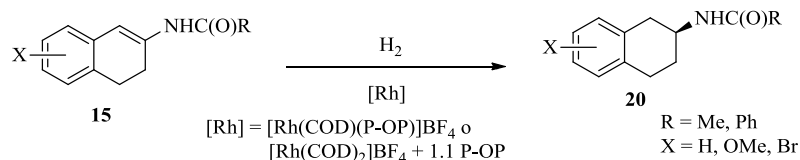
Esquema 3. Síntesis del sustrato **19**.

I.2.5.2. Reacciones de hidrogenación enantioselectiva de sustratos olefínicos derivados de la α - y la β -tetralona

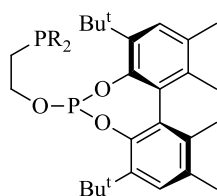
Con el objetivo de definir un sistema catalítico apropiado para la hidrogenación de las enamidas **15**, se ha preparado una serie de reacciones con la enamida representativa **15a** en diferentes condiciones de reacción. En estas reacciones se han utilizado tanto precursores catalíticos preformados de formulación $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{P-OP})]\text{BF}_4$ como generados *in situ* a partir de la especie $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ y una cantidad estequiométrica del ligando correspondiente P-OP (Esquema 4).

La familia de ligandos utilizados en este estudio incluye los recogidos en la Figura 2, así como los ligandos *P-estereogénicos* **13** y otros ligandos del tipo **2** que difieren respecto a **2a** en la naturaleza de los sustituyentes del grupo fosfino (Figura 17). De este modo, los ligandos examinados principalmente se diferencian entre sí en la naturaleza del grupo fosfino y del puente. Este último puede ser benceno, etano o etano sustituido. Otra característica interesante de estos ligandos corresponde a la posición de los elementos estereogénicos que poseen. Todos

ellos contienen un grupo fosfito con un eje estereogénico, pero además, pueden contener centros estereogénicos tanto en el fragmento fosfino como en el puente.



Esquema 4. Reacciones de hidrogenación de las olefinas **15**.



R = Ph [(*S*)-**2a**], *i*-Pr [(*S*)-**2b**], Xy [(*S*)-**2c**]

Figura 17. Ligandos del tipo **2** utilizados en este estudio.

En una primera aproximación se examinó el comportamiento de los complejos $[Rh(COD)((S)\text{-1})]BF_4$ y $[Rh(COD)((S)\text{-2a})]BF_4$ a 20 atm de hidrógeno y temperatura ambiente, puesto que a una presión más baja, como la utilizada en las reacciones de hidrogenación de la enamida MAC, se observó un valor de conversión bajo. Entre estas reacciones, el mayor valor de enantioselectividad se observó en el caso del catalizador del ligando menos rígido (*S*)-**2a** (entrada 2, Tabla 5). Por su parte, los catalizadores basados en los ligandos (*S*)-**2b** y (*S*)-**2c**, que contienen grupos fosfino más donadores no produjeron un aumento de actividad catalítica (entradas 3-4). Se han estudiado también modificaciones sobre las condiciones de reacción anteriores tales como variación de la presión inicial de hidrógeno (entradas 5-6) y el aumento de la temperatura hasta 40°C (entrada 8),

que no ofrecen una mejora en la actividad ni en la enantioselectividad del catalizador. Otra variable a tener en cuenta es la naturaleza del disolvente empleado en la reacción. A este respecto se han examinado disolventes como el tolueno, el *i*-PrOH y el 2-*Me*-THF. Todos ellos dan lugar a buenos niveles de actividad catalítica, aunque en todos los casos se observa una disminución sustancial de la enantioselectividad de la reacción (entradas 9-11).

Un aspecto a destacar, es que los valores de actividad y enantioselectividad obtenidos, son análogos para el precatalizador preformado y para el generado *in situ* (entrada 2, Tabla 5 y entrada 1, Tabla 6). Esta observación tiene interés práctico, puesto que la generación *in situ* de los precatalizadores permite acelerar de una manera sustancial la obtención de resultados y la optimización del sistema catalítico.

A continuación se ha explorado la influencia de la estructura del ligando P-OP en el proceso catalítico. A la vista de que los mejores resultados entre los anteriores corresponden a un catalizador que contiene un ligando con un puente etano no sustituido (*S*)-**2a**, se ha estudiado la posible mejora de la reacción mediante el uso de catalizadores basados en ligandos que contienen un puente etano con sustituyentes en las posiciones α y β (Tabla 6). De este modo, las parejas de ligandos diastereoisoméricos con sustituyentes en la posición β (entradas 3-7), no conducen a una mejora respecto al logrado empleando el ligando (*S*)-**2a**. En base a estos datos, se puede concluir que la presencia de un sustituyente *Me* o *Ph* en la posición β no es adecuado en esta reacción. Por el contrario, la presencia de un sustituyente *Me* en la posición α no tiene un efecto negativo y conduce a valores relativamente buenos de enantioselectividad del 75% ee en el caso del ligando (*R,S*)-**4** (entrada 8) y del 81% para el ligando (*R,R*)-

4 (entrada 9). Entre ellos, éste último ofrece una enantioselectividad ligeramente más elevada que la obtenida con el catalizador del ligando (*S*)-**2a**. En todo caso, el aumento no justifica la introducción de un centro estereogénico adicional en el ligando. Estos datos, no obstante, ofrecen una posibilidad de mejora del sistema catalítico, puesto que la presencia del sustituyente *Me* en estos ligandos debe producir una distribución quiral de los sustituyentes *Ph* del grupo fosfino, como el que caracteriza a los ligandos Chiraphos o BDPP (Figuras 3 y 8a). De este modo, parece apropiado examinar el comportamiento de los ligandos (*S,S*)-**13** y (*S,R*)-**13** que poseen un fragmento diarilfosfino *P*-estereogénico. De manera muy destacable, el catalizador basado en el ligando (*S,S*)-**13** da lugar a un excelente valor de enantioselectividad del 93% ee para esta reacción con un aumento en la actividad catalítica respecto a la ofrecida por el catalizador correspondiente a (*S*)-**2a** (entrada 10). Por su parte, el catalizador que contiene al ligando (*S,R*)-**13** resulta algo menos enantioselectivo y activo que el anterior y produce un 77% ee y un 70 % de conversión (entrada 11). Debe añadirse, no obstante, que el valor de enantioselectividad producido por el catalizador de (*S,S*)-**13** coincide prácticamente con el mejor valor producido por un catalizador de Rh para esta reacción (94 % ee).⁶¹

Tabla 5. Hidrogenación enantioselectiva de **15a** con complejos [Rh(COD)(P-OP)]BF₄^a

Entrada	P-OP	P H ₂ (atm)	Disolvente	Conv (%)	% ee (conf)
1	(S)- 1	20	CH ₂ Cl ₂	18	68 (S)
2	(S)- 2a	20	CH ₂ Cl ₂	63	81 (S)
3	(S)- 2b	20	CH ₂ Cl ₂	67	38 (S)
4 ^b	(S)- 2c	20	CH ₂ Cl ₂	15	46 (S)
5	(S)- 2a	10	CH ₂ Cl ₂	50	63 (S)
6	(S)- 2a	30	CH ₂ Cl ₂	64	77 (S)
7	(S)- 2a	50	CH ₂ Cl ₂	56	57 (S)
8 ^c	(S)- 2a	30	CH ₂ Cl ₂	92	53 (S)
9	(S)- 2a	20	Tolueno	100	26 (S)
10	(S)- 2a	20	<i>i</i> -PrOH	100	25 (S)
11	(S)- 2a	20	<i>2-Me</i> -THF	87	26 (S)

^aLas reacciones se han llevado a cabo a temperatura ambiente durante 21 horas.

Relación S/C = 100. Conversión calculada por ¹H-RMN y enantioselectividad por GC. ^bCatalizador preparado *in situ* a partir de [Rh(COD)₂]BF₄ y el ligando **2c** (1.1 equiv.).

^cReacción preparada a 40°C.

Tabla 6. Comparación de los ligandos P-OP en la hidrogenación enantioselectiva de **15a**^a

Entrada	P-OP	Conv (%)	% ee (conf)
1	(<i>S</i>)- 2a	69	80 (<i>S</i>)
2	(<i>S</i>)- 2b	15	46 (<i>S</i>)
3	(<i>R,S</i>)- 3	38	76 (<i>S</i>)
4	(<i>R,R</i>)- 3	80	60 (<i>R</i>)
5	(<i>S,S</i>)- 5	33	63 (<i>S</i>)
6	(<i>R,S</i>)- 5	20	75 (<i>S</i>)
7	(<i>S</i>)- 6	82	8 (<i>S</i>)
8	(<i>R,S</i>)- 4	70	75 (<i>S</i>)
9	(<i>R,R</i>)- 4	41	81 (<i>R</i>)
10	(<i>S,S</i>)- 13	90	93 (<i>S</i>)
11	(<i>S,R</i>)- 13	70	77 (<i>R</i>)

^aLas reacciones se han llevado a cabo a temperatura ambiente a la presión inicial de 20 atm de H₂ con una relación [Rh]/P-OP de 1:1.1 y durante 21 horas. Relación S/C = 100. Conversión calculada por ¹H- RMN.

El buen nivel de enantioselectividad que produce el catalizador que contiene al ligando (*S,S*)-**13** en la hidrogenación del sustrato modelo **15a**, justifica el estudio de la generalidad de este catalizador. Con este fin se ha estudiado la hidrogenación de las enamidas **15b-f** en las condiciones optimizadas para **15a** (Tabla 7). De manera destacable, este catalizador produjo valores de exceso enantiomérico relativamente altos, entre el 83% al 93% ee, para estos sustratos. Por ejemplo, para la benzamida **15b**, la enantioselectividad es del 93% ee (entrada

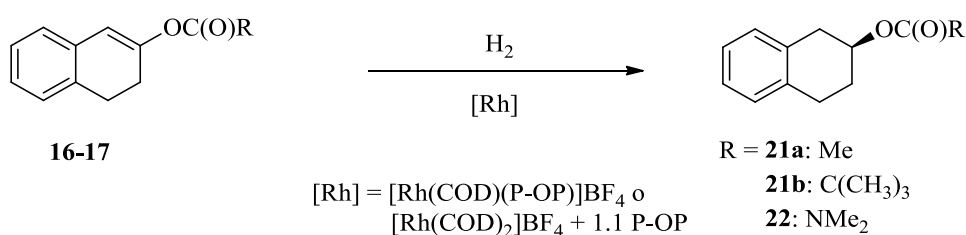
1, tabla 7), aunque este sustrato es menos reactivo que la acetamida correspondiente **15a**. Para el caso de los sustratos **15c-e** que poseen sustituyentes metoxilo (*MeO*-) en distintas posiciones del anillo aromático, se obtienen unos buenos valores de conversión, que oscilan entre el 80% y el 100%, mientras que la enantioselectividad para estas reacciones se encuentra en el rango comprendido entre el 88 y el 93% ee (entradas 3-5). Por su parte, el bromo-derivado **15f** se hidrogena con un 67% de conversión y un 83% ee a la temperatura ambiente (entrada 6). En este caso particular, el empleo del diastereoisómero (*S,R*)-**13** conduce a un catalizador más activo aunque menos enantioselectivo (68% ee, entrada 7).

Por otro lado, la hidrogenación de los ésteres de enol **16** constituye también una reacción de gran interés puesto que proporcionaría una ruta muy conveniente para la preparación de hidroxitetralinas (Esquema 5), que también tienen interés sintético. Sin embargo, de manera inesperada los ésteres de enol **16** son muy poco reactivos y no muestran reacción en las condiciones en las que se hidrogenan las enamidas **15** (entradas 8-9). Como posible alternativa para la síntesis de hidroxitetralinas también se ha examinado la hidrogenación del carbamato **17**. Resulta interesante destacar que este sustrato es más reactivo que los ésteres de enol y muestra una conversión del 90%, aunque con un bajo valor de enantioselectividad (20% ee, entrada 10).

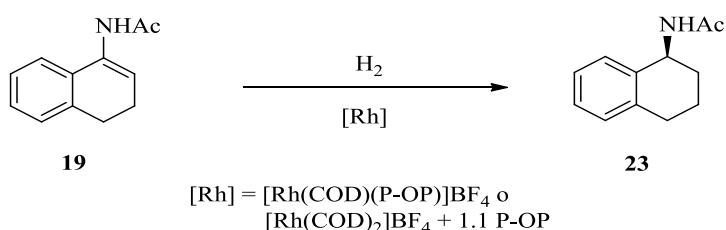
Tabla 7. Hidrogenación de los sustratos olefínicos **15b-f**, **16a-b**, **17**, **19**^a

Entrada	P-OP	Sustrato	Conv (%)	% ee (conf)
1	(<i>S,S</i>)- 13	15b	40	93 (<i>S</i>)
2 ^b	(<i>S,S</i>)- 13	15b	70	82 (<i>S</i>)
3	(<i>S,S</i>)- 13	15c	82	88 (<i>S</i>)
4	(<i>S,S</i>)- 13	15d	80	86 (<i>S</i>)
5	(<i>S,S</i>)- 13	15e	100	93 (<i>S</i>)
6	(<i>S,S</i>)- 13	15f	67	83 (<i>S</i>)
7	(<i>S,R</i>)- 13	15f	75	68 (<i>R</i>)
8	(<i>S</i>)- 2a	16a	< 5	n. d.
9	(<i>S</i>)- 2a	16b	< 5	n. d.
10	(<i>S</i>)- 2a	17	90	20 (+)
11	(<i>S,S</i>)- 13	19	100	77 (<i>R</i>)
12	(<i>S,R</i>)- 13	19	100	57 (<i>S</i>)

^a Las reacciones se han llevado a cabo a temperatura ambiente durante 21 horas, con catalizadores preparados *in situ* a partir de $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ y el ligando P-OP correspondiente (1.1 equiv.). Relación S/C = 100. Conversión calculada por ¹H-RMN y enantioselectividad por HPLC. ^b Reacción a 40°C.

**Esquema 5.** Hidrogenación de los precursores de hidroxitetralinas **16-17**.

Finalmente, para completar el rango de sustratos, se ha examinado la reducción de la enamida **19** derivada de la α -tetralona (Esquema 6). En este caso se ha observado que el catalizador basado en el ligando (*S,S*)-**13**, es algo menos enantioselectivo que para los sustratos derivados de la β -tetralona (entrada 11). Por su parte, para el catalizador que contiene al ligando (*S,R*)-**13** se observa una disminución de la enantioselectividad hasta el 57% ee (entrada 12).



Esquema 6. Hidrogenación de la enamida **19**.

1.2.5.3. Síntesis y aplicación de ligandos *P-OP* con un fragmento trialquilfosfino

P-estereogénico

Los resultados que se recogen en la Tabla 7 indican que los catalizadores que contienen un fragmento fosfino *P-estereogénico* conducen a los mejores resultados. A partir de esta información se ha considerado que el uso de un grupo fosfino *P-estereogénico* con sustituyentes con características estéricas bien diferenciadas puede ser una alternativa para la mejora del catalizador. Con este objetivo se ha preparado una pareja de ligandos **27** basados en un fragmento *P*(^{*t*}Bu)Me (Figura 18). Además, debido al considerable interés que tienen las fosfinas que presentan un átomo de fósforo estereogénico en catálisis homogénea,

como por ejemplo las del tipo BisP o Miniphos^{17b,23,77} y, considerando que la mayoría de los ligandos P-OP basan su quiralidad en el grupo fosfito, los ligandos **27** tienen un interés adicional debido a que complementan a los ligandos P-OP preparados hasta el momento en nuestro laboratorio (Esquema 8), que contienen un grupo trialquilfosfino *P-estereogénico*.

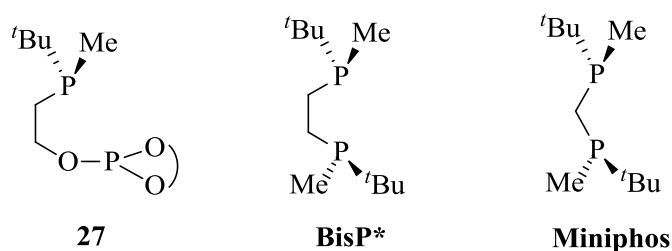
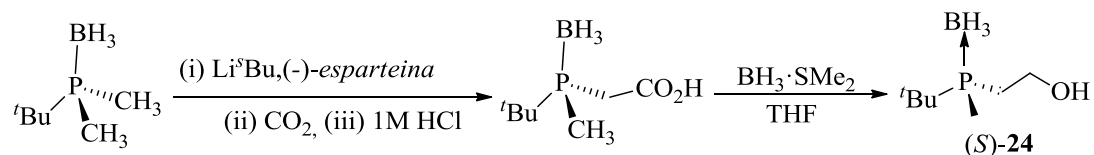


Figura 18. Estructura de ligandos con grupos fosfino *P-estereogénico*.

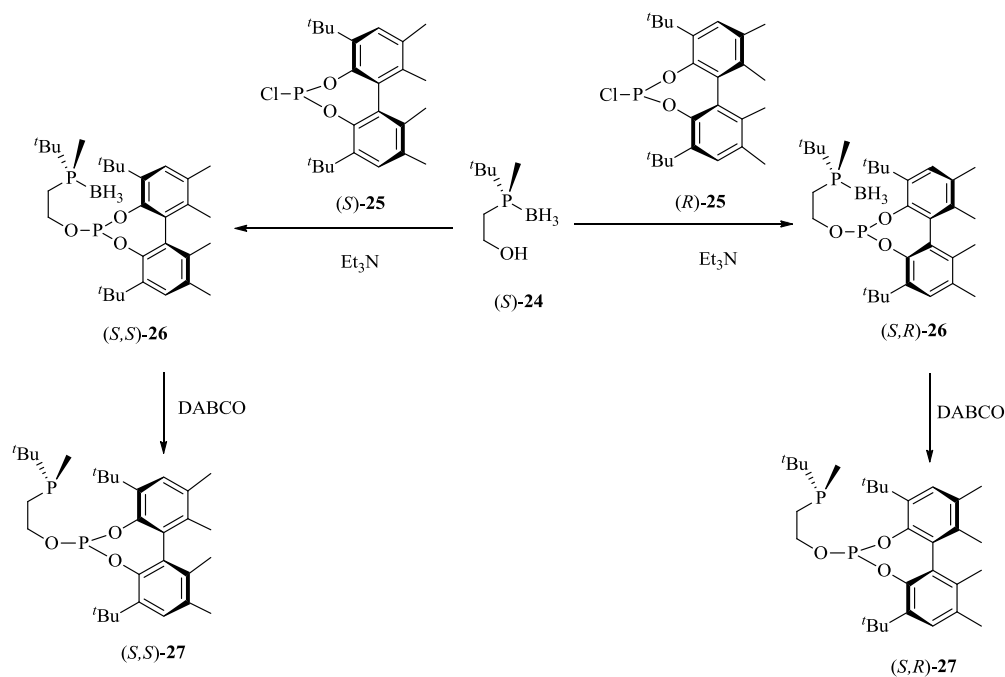
I.2.5.3.a. Síntesis de los ligandos

La preparación de los ligandos **27** se ha iniciado con la síntesis de la hidroxifosfina borano (*S*)-**24**, mediante el procedimiento descrito en la bibliografía (Esquema 7),⁷⁸ que parte del aducto de borano de la *tert*-butildimetilfosfina. A partir de este compuesto, mediante una desprotonación enantioselectiva con esparteína y Li^sBu, seguida de reacción con CO₂ se obtiene el correspondiente ácido carboxílico. Este último se reduce con borano para dar el alcohol deseado (*S*)-**24**. Resulta de interés destacar que este compuesto se aísla como un sólido, por lo que puede enriquecerse enantioméricamente por cristalización.



Esquema 7. Preparación de la hidroxifosfina borano (S)-24.

Del alcohol (S)-24 a los ligandos **27** se requieren dos etapas de reacción. Una de condensación con un clorofosfito apropiado **25**, que aporta el fragmento fosfito y una etapa de desboronación. Debido a la elevada sensibilidad al oxígeno de las trialquilfosfinas, se ha considerado más conveniente relegar la etapa de desboronación para el final de la síntesis. De este modo, la condensación de (S)-**24** con cada uno de los enantiómeros del clorofosfito **25** conduce a los correspondientes aductos fosfina-borano fosfitos **26**. Estos últimos, mediante un tratamiento prolongado con el 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (DABCO) conducen a los correspondientes compuestos P-OP (S,R)-**27** y (S,S)-**27**.

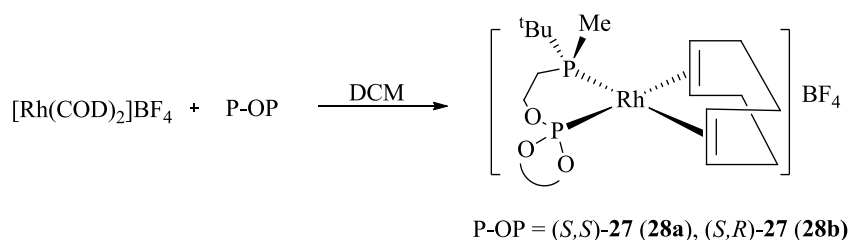


Esquema 8. Síntesis de los ligandos **27**.

La pareja de diastereoisómeros (*S,R*)-**27** y (*S,S*)-**27** se aíslan como sólidos espumosos de color blanco, sensibles al aire y a la humedad. Estos ligandos se han caracterizado mediante técnicas analíticas y espectroscópicas, y los datos obtenidos están de acuerdo con las estructuras propuestas. En los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de estos ligandos se observan dos singletes en las zonas correspondientes a las funciones fosfina y fosfito. Así, la primera aparece en las proximidades de -23 ppm, mientras que la segunda aparece a aproximadamente a 128 ppm (Tabla 8). El valor negativo de desplazamiento químico de la primera señal es un aspecto característico de las trialquilfosfinas.

I.2.5.3.b. Síntesis y caracterización de los complejos de rodio $[\text{Rh}(\text{COD})(\mathbf{27})]\text{BF}_4$ (**28**)

En una etapa posterior se ha examinado la coordinación de los ligandos **27** en complejos catiónicos de Rh. Así los complejos de formulación $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{P-OP})]\text{BF}_4$ [P-OP = (*S,S*)-**27** **28a**; (*S,R*)-**27** (**28b**)], se han preparado mediante la reacción del complejo $[\text{Rh}(\text{COD})_2]\text{BF}_4$ con un equivalente del correspondiente ligando **27** (Esquema 9).



Esquema 9. Síntesis de los complejos **28**.

Tabla 8. Datos de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los ligandos **27** y sus complejos **28**^a

Compuesto	P-O		P-C		
	δ_{P}	$^1J_{\text{PRh}}$	δ_{P}	$^1J_{\text{PRh}}$	$^2J_{\text{PP}}$
(<i>S,R</i>)- 27	128.3		-23.1		
(<i>S,S</i>)- 27	127.2		-22.7		
28a	119.4	255	2.7	138	59
28b	122.0	249	3.4	134	53

^aEspectros registrados a la temperatura ambiente en CDCl_3 . Desplazamientos químicos en ppm. Constantes de acoplamiento en Hz.

Estos complejos se aíslan como sólidos anaranjados y han sido estudiados mediante técnicas analíticas y espectroscópicas. Por ejemplo, estos compuestos se caracterizan por presentar en el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ dos señales doblete de doblete, resultantes de los acoplamientos $^{31}\text{P}\text{-}^{31}\text{P}$ y $^{31}\text{P}\text{-}^{103}\text{Rh}$. Así, el fosfito coordinado aparece como una señal centrada a aproximadamente 120 ppm, mientras que la coordinación del grupo fosfino produce un significativo desplazamiento a campo bajo. Así la señal de fosfina de los complejos **28** aparecen como una resonancia centrada a aproximadamente 3 ppm.

Una característica interesante de los complejos **28** es la presencia de elementos estereogénicos tanto en el fragmento fosfino como en el fosfito, que dan lugar a entornos químicos diferentes para los cuatro fragmentos =CH del ligando COD. Por ejemplo, en el espectro de RMN de **28a**, tres de los cuatro protones olefínicos aparecen a aproximadamente 5.6 ppm, mientras que el cuarto

aparece desplazado, de manera significativa, a campo más alto y su señal aparece a 3.8 ppm (Figura 19a). En el caso del complejo **28b** se observa un desplazamiento similar de una de estas señales, que aparece a 4.2 ppm. Este desplazamiento puede atribuirse a la proximidad de un anillo aromático, en este caso de uno de los anillos del bifenilo del grupo fosfito. Resulta interesante destacar que debido a la existencia del eje estereogénico del bifenilo, sólo uno de los anillos aromáticos está próximo al COD, por lo que el efecto de apantallamiento se observa sólo en uno de los protones olefínicos.

Por su parte, el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ también muestra la inequivalencia química de los CH olefínicos del ligando ciclooctadieno, con efectos de apantallamiento similares a los observados en el espectro de ^1H . Así en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$, el CH correspondiente a la señal de 3.8 ppm en el espectro de ^1H , aparece a aproximadamente 91 ppm (Figura 19b). Por su parte, el resto de carbonos olefínicos aparece entre 102 y 113 ppm. En el caso del complejo **28b** se observa un fenómeno similar y la señal correspondiente aparece a 90 ppm. Por otra parte, las señales de estos ^{13}C muestran acoplamientos con los núcleos de ^{31}P y ^{103}Rh (Figura 19b). Por ejemplo, las señales de los carbonos olefínicos aparecen como un doblete de doblete en torno a 92 ppm ($J_{\text{CP}} = 11$ Hz, $J_{\text{CRh}} = 6$ Hz), un triplete a 103 ppm ($J_{\text{CP}} = 7$ Hz), y dos dobletes de doblete entre 103 y 112 ppm ($J_{\text{CP}} = 12$ Hz).

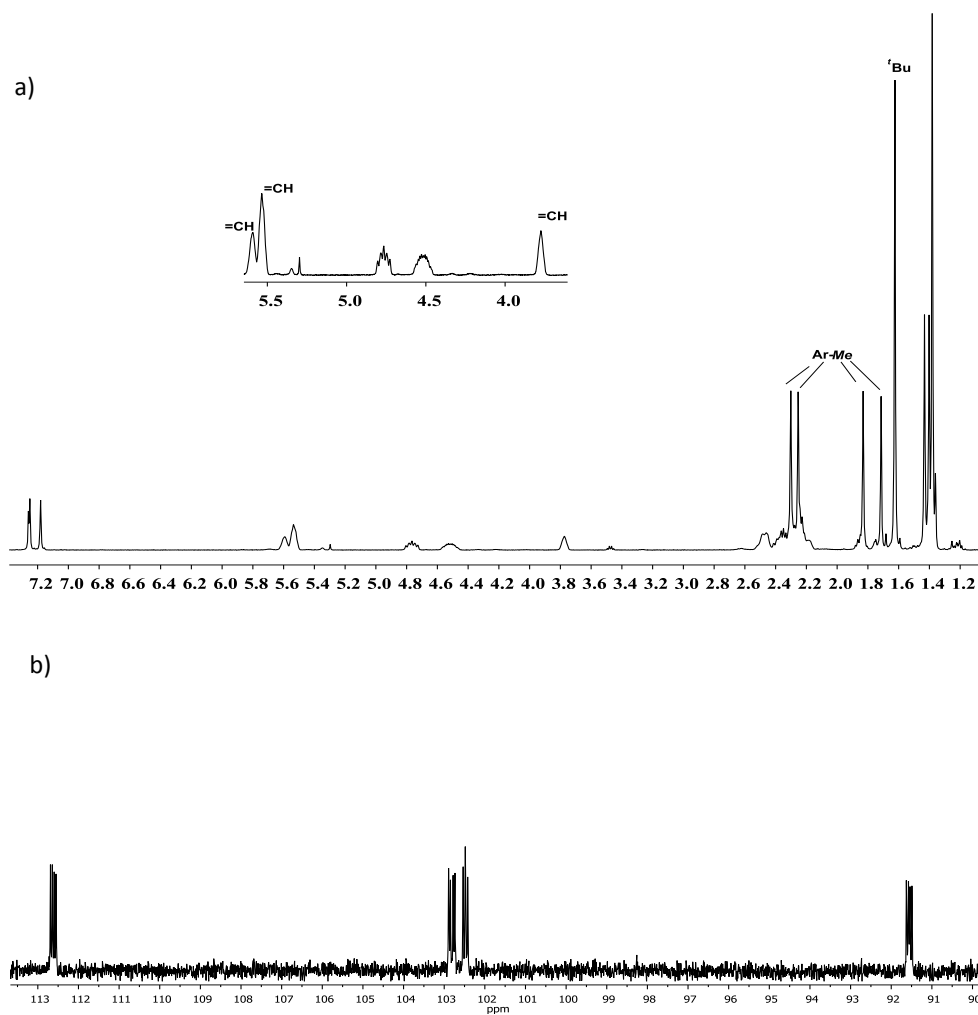


Figura 19. Espectro de RMN de ^1H de **28a** en CDCl_3 (a), Región de los carbonos olefínicos del espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ de **28a** en CDCl_3 (b).

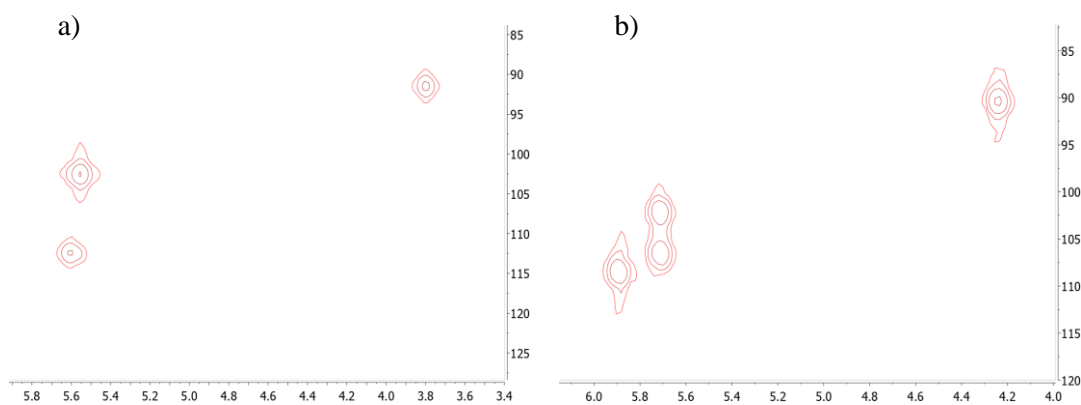


Figura 20. Región correspondiente a los fragmentos CH del ligando COD de los espectros HMQC de los complejos **28a** (a) y **28b** (b).

I.2.5.3.c. Aplicación de los complejos **28** en reacciones de hidrogenación enantioselectiva de olefinas

En este apartado, finalmente, se ha examinado el comportamiento de los complejos **28** como precursores catalíticos en la hidrogenación de diversas olefinas. En primer lugar se ha examinado la validez del diseño de estos ligandos en la hidrogenación de la enamida MAC. En las condiciones estándar (Tabla 9), estos complejos dan lugar a catalizadores que completan la reacción. De ellos, el complejo **28a** da lugar a un buen valor de enantioselectividad con un 94 % ee (entrada 1, Tabla 9). Por su parte, el complejo **28b** también da lugar a un catalizador activo, pero en este caso con un 80 % ee (entrada 2). En ambos casos la configuración del producto viene determinada por la del fosfito y sigue la tendencia descrita en la sección anterior, es decir, el catalizador que contiene un fosfito con configuración *S* da lugar al producto *R*. Aparentemente, en el caso del complejo **28b**, el volumen elevado del grupo fosfino da lugar a un efecto *mismatching*, que no se observó en el caso de los derivados de los ligandos **13**, que contienen un fragmento diarilfosfino menor.

Por otra parte, se ha examinado el comportamiento de estos precursores en la hidrogenación de la olefina **15a**, representativa de las enamidas derivadas de la β -tetralona. Lamentablemente, estos precursores no mejoran los resultados obtenidos con el catalizador basado en el ligando (*S,S*)-**13**, ni en actividad ni en enantioselectividad (entradas 3-4). Debido a que estos ligandos tienen características diferentes al resto, especialmente debido a la gran capacidad donadora del fragmento fosfino, se ha considerado interesante completar el

estudio del comportamiento de los precursores **28** incluyendo otros sustratos **15**, así como los precursores de hidroxitetralinas **16** y **17** y también, la enamida **19**.

Tabla 9. Hidrogenación de los sustratos olefínicos **7, 15, 16, 17, 19**^a

Entrada	Sustrato	Prec. Catalítico	Conv (%)	% ee (conf)
1	7^b	28a	100	94 (<i>R</i>)
2	7^b	28b	100	80 (<i>S</i>)
3	15a	28a	67	14 (<i>S</i>)
4	15a	28b	63	57 (<i>R</i>)
5	15b	28a	56	40 (<i>S</i>)
6	15b	28b	65	51 (<i>R</i>)
7	15c	28a	64	0
8	15c	28b	75	43 (<i>R</i>)
9	15d	28a	24	7
10	15d	28b	62	50 (<i>R</i>)
11	15e	28a	47	0
12	15e	28b	64	70 (<i>R</i>)
13	15f	28a	68	30
14	15f	28b	83	0
15	16a	28a	54	34 (<i>R</i>)
16	16a	28b	30	13 (<i>S</i>)
17	16b	28a	56	37 (<i>R</i>)
18	16b	28b	89	0
19	17	28a	60	20
20	17	28b	72	0
21	19	28a	80	80(<i>R</i>)
22	19	28b	100	88(<i>S</i>)

^a Las reacciones se han llevado a cabo a temperatura ambiente, en CH₂Cl₂, a la presión inicial de 20 atm de H₂, durante 21 horas. Relación S/C = 100, a Rh/P-OP 1:1.1. Conversión calculada por ¹H- RMN. ^b Las reacciones se han llevado a cabo a temperatura ambiente, a la presión inicial de 4 atm de H₂, durante 24 horas.

En el caso de la hidrogenación de las enamidas derivadas de la β -tetralona, los niveles de actividad catalítica no mejoran de manera sustancial, por lo que el aumento de basicidad del grupo fosfino no produce una mejora de este aspecto. Por su parte, los valores de enantioselectividad no superan al 70% ee, que se obtiene en el caso del sustrato **15e** con el precatalizador **28b** (entrada 12, tabla 9). Por otra parte, se observan efectos importantes *matching/mismatching* en la hidrogenación de algunos sustratos. De este modo el precursor **28a** da lugar a enantioselectividades muy bajas en las hidrogenaciones de los sustratos **15c-15e** (entradas 7, 9, 11). Un aspecto destacable es que estos catalizadores ofrecen una actividad mayor en la hidrogenación de los ésteres de enol **16**, aunque los niveles de enantioselectividad son bajos (entradas 15-18). En el caso de la enamida **19** derivada de la α -tetralona, la enantioselectividad es algo mayor, siendo los valores del 88% para el catalizador que contiene al ligando (*S,R*)-**27** (entrada 22) y un 80% para el catalizador que contiene al ligando (*S,S*)-**27** (entrada 21). De este modo para este sustrato el precursor **28b** es el que ofrece los mejores resultados de todos los catalizadores examinados.

I.2.5.4. *Influencia de la base en el sistema catalítico*

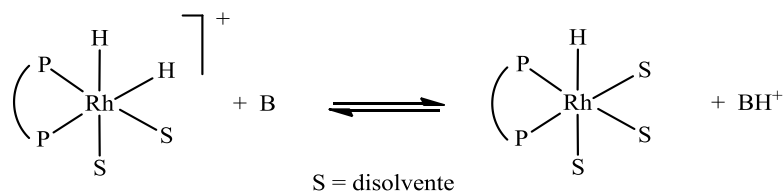
Como se ha comentado con anterioridad, los mejores resultados obtenidos en la hidrogenación de la enamida **15a** con un catalizador de Rh, se deben al Grupo de Reek que utilizó para esta reacción un ligando supramolecular que contiene un fragmento fosfino y otro fosfito.⁶¹ Un aspecto interesante de este sistema catalítico es que los mejores resultados se han obtenido en presencia de

una cantidad sustancial de diisopropiletilamina (DIPEA) como aditivo. Los resultados presentados por este grupo indican que este sistema catalítico también da buenos resultados en ausencia de base. A partir de este precedente se ha decidido examinar la influencia de la DIPEA como aditivo en la hidrogenación de **15a** con diversos catalizadores.

La reacción de hidrogenación de **15a** con el precursor $[\text{Rh}(\text{COD})((S)\text{-1})]\text{BF}_4$ en presencia de 5 equivalentes de DIPEA produce un aumento sustancial de la conversión respecto a la reacción en ausencia de aditivo (entrada 1, Tabla 5 vs entrada 1, Tabla 10). El aumento de la cantidad de aditivo hasta 20 equivalentes aumenta la conversión hasta el 100 % (entrada 2). De manera sorprendente, en ambos casos el producto obtenido es racémico. En el caso de los precursores catalíticos de los ligandos $(S)\text{-2a}$ y $(S)\text{-2b}$ se observan resultados análogos de aumento de actividad catalítica y ausencia de enantioselectividad en presencia de 20 equivalentes de DIPEA (entradas 3-4). El uso de Cs_2CO_3 como aditivo básico alternativo provoca un efecto análogo (tabla 10, entrada 5). Es especialmente destacable el aumento de actividad en el caso de los ésteres de enol **16a** y **16b** hasta el 93 y el 72 %, respectivamente (entradas 6-7), ya que estos sustratos no mostraron actividad en las reacciones preparadas con el complejo $[\text{Rh}(\text{COD})((S)\text{-1})]\text{BF}_4$ en ausencia de base.

La diferencia de comportamiento, tanto en aumento de actividad catalítica como en la pérdida de enantioselectividad, con catalizadores que difieren en la naturaleza del grupo fosfino y del puente indican que la adición de base tiene carácter general y conduce a un sistema catalítico alternativo. A este respecto debe comentarse que la presencia de amina puede tener una influencia muy importante en el sistema catalítico. Estudios fundamentales llevados a cabo por Schrock y

Osborn⁷⁹ sobre la hidrogenación de olefinas por complejos catiónicos de rodio con ligandos difosfina demostraron que la adición de base afecta al equilibrio entre el dihidruro catiónico propuesto en esta reacción y el correspondiente monohidruro neutro (Esquema 10). Así, la adición de base favorece el monohidruro neutro. Por otra parte, estos autores demostraron que el monohidruro es también un catalizador muy eficiente para la hidrogenación de olefinas y, también, para la isomerización de olefinas.



Esquema 10. Desprotonación del dihidruro catiónico.

Tabla 10. Hidrogenación de **15** y **16** con [Rh(COD)(P-OP)]BF₄ en presencia de base^a

Entrada	P-OP	Sustrato	Base (equiv) ^b	Conv (%)
1	(S)-1	15a	DIPEA (5)	71
2	(S)-1	15a	DIPEA (20)	100
3	(S)-2a	15a	DIPEA (20)	100
4	(S)-2b	15a	DIPEA (20)	100
5	(S)-1	15a	Cs ₂ CO ₃ (10)	100
6	(S)-2a	16a	Cs ₂ CO ₃ (10)	93
7	(S)-2a	16b	Cs ₂ CO ₃ (10)	72

^a Las reacciones se han llevado a cabo a temperatura ambiente, a la presión inicial de 20 atm de H₂, durante 21 horas. Relación S/C = 100. Conversión calculada por ¹H- RMN. Todas las reacciones dan productos racémicos. ^bEquivalentes de base respecto al complejo de Rh.

Además, en el caso de los complejos basados en ligandos fosfina-fosfito, es de esperar que el carácter aceptor del fragmento fosfito aumente la acidez del dihidruro catiónico, por lo que favorezca la posible desprotonación por la base. Debe también añadirse que los monohidruros son activos en la hidrogenación de olefinas simples, por lo que no requieren la coordinación auxiliar por el oxígeno carbonílico, que es un aspecto fundamental para el control estereoquímico de la hidrogenación de olefinas. Atendiendo a estas consideraciones se podría racionalizar la ausencia de enantioselectividad observada. Por otra parte, pueden proponerse hipótesis alternativas para justificar este fenómeno. A este respecto, es especialmente significativa a nuestro juicio la ausencia de enantioselectividad en todos los casos, que sugiere una descomposición del ligando o una descoordinación del mismo en el medio de reacción. Finalmente, debe comentarse que en la bibliografía se ha descrito la formación de clusters metálicos tras la adición de base.^{22,80} Estas consideraciones evidencian la complejidad del sistema, que requerirá de un estudio específico para aclarar su origen.

1.2.5.5. Aspectos mecanicistas de la hidrogenación de las olefinas 15

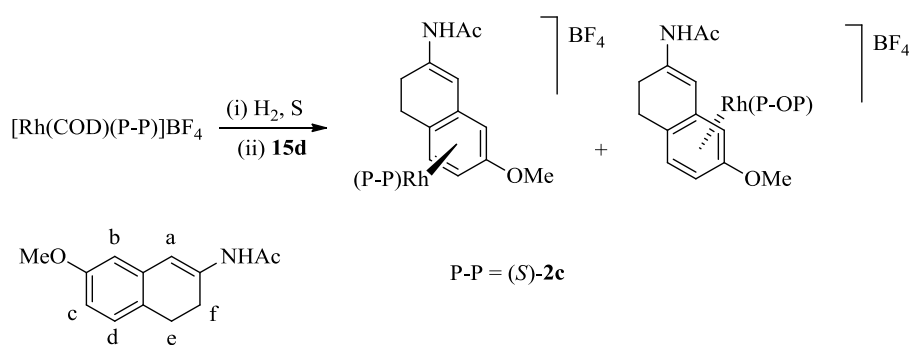
La dificultad de obtener buenos niveles de enantioselectividad en la hidrogenación de las olefinas **15**, demostrada por la gran cantidad de catalizadores que se han ensayado en esta reacción, justifica el estudio de aspectos fundamentales del mecanismo de esta reacción, complementarios a los tratados con anterioridad. Los resultados más relevantes de estos estudios se discuten a continuación.

I.2.5.5.a. Estudios de coordinación

Un primer aspecto de interés es el referente al modo de coordinación de las enamidas **15** al centro metálico. Para profundizar en este aspecto se ha llevado a cabo un estudio empleando la enamida **15d**.

El compuesto de formulación $[\text{Rh}((S)\text{-2c})(\mathbf{15d})]\text{BF}_4$ (**29**) se prepara a partir de la hidrogenación de $[\text{Rh}(\text{COD})((S)\text{-2c})]\text{BF}_4$ (**30**) en DME, seguida de la adición de 2 equivalentes de **15d** (Esquema 11). El análisis del producto obtenido por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ muestra la existencia de dos especies en disolución en una relación 3:1. La especie mayoritaria (**29-M**) presenta dos dobletes de doblete a 125.8 ppm ($^1J_{\text{RhP}} = 322$ Hz, $^2J_{\text{PP}} = 76$ Hz) y a 24.8 ppm ($^1J_{\text{RhP}} = 187$ Hz), para los fragmentos fosfina y fosfito respectivamente. La especie minoritaria (**29-m**) muestra también dos dobletes de doblete centrados a 127.5 ppm ($^1J_{\text{RhP}} = 330$ Hz, $^2J_{\text{PP}} = 76$ Hz) y a 23.6 ppm ($^1J_{\text{PRh}} = 188$ Hz) (Figura 21). Por su parte, los experimentos de RMN COSY y NOESY bidimensionales han permitido caracterizar estas especies. Así por ejemplo, en el 2D NOESY se puede observar contactos entre H^b y H^c con el grupo *OMe*, así como contactos entre H^a y H^b . Con estos datos se puede concluir que para el compuesto mayoritario las señales de H^a , H^b , H^c y H^d aparecen a 6.76, 4.97, 5.84 y 4.12 ppm, respectivamente (entrada 2, Tabla 11). Por su parte, las señales correspondientes al sustrato libre aparecen a 7.09 ppm (H^a), 6.58 (H^b), 6.59 (H^c) y 6.96 ppm (H^d) (entrada 1). Estos desplazamientos estarían en consonancia con un modo de coordinación η^6 -areno de **15d**.^{21,81} Además, los valores de las constantes de acoplamiento $^1J_{\text{RhP}}$ son similares a los observados para otros aductos arenos de Rh con ligandos P-OP.²¹ Este modo de coordinación se puede confirmar mediante experimentos de correlación ^1H - ^{13}C del tipo HMQC

(Figura 22). De esta manera, para el compuesto mayoritario las señales CH^b, CH^c y CH^d se asignan a las aparecidas a 85.5, 91.8 y 94.9 ppm, respectivamente (entrada 2). Es pertinente comentar que las señales para el sustrato libre aparecen a 111.2, 111.7 y 128.0 ppm, respectivamente, en el espectro de RMN de ¹³C{¹H} (entrada 1). Por otro lado, se ha caracterizado también el compuesto minoritario (entrada 3). Sus datos espectroscópicos son muy similares a los obtenidos para **29-M**, por lo que es razonable proponer que estos complejos corresponden a los diastereoisómeros resultantes de la coordinación por una u otra cara del anillo aromático de **15d**.

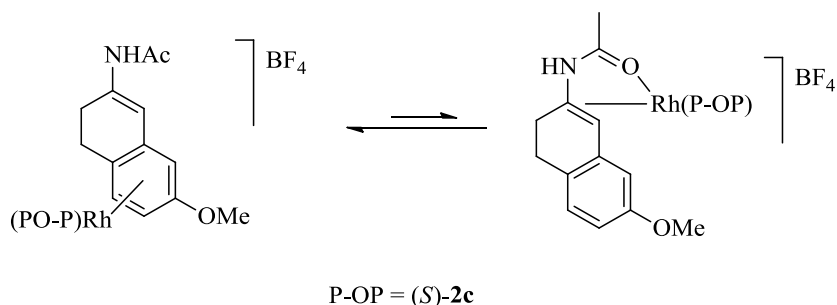


Esquema 11. Preparación del complejo $[\text{Rh}((S)\text{-2c})(\eta^6\text{-15d})]\text{BF}_4$.

La participación de especies de formulación $[\text{Rh}((S)\text{-2c})(\eta^6\text{-15})]^+$ en la reacción catalítica debe depender, en cualquier caso, del mecanismo de la hidrogenación en el caso particular de las enamidas **15**. En un estudio detallado, Gridnev e Imamoto han comparado el perfil de energía de diversas alternativas mecanicistas en la hidrogenación del MAC con complejos de Rh basados en difosfinas fuertemente básicas,⁶ que apuntan a una adición de hidrógeno previa a la coordinación de la olefina en las rutas energéticamente más favorables. Por otra

parte, las hidrogenaciones de los sustratos **15** con los catalizadores basados en los ligandos P-OP se ha llevado a cabo a presiones moderadas, mientras que el complejo $[\text{Rh}((S)\text{-2c})(\eta^6\text{-15d})]\text{BF}_4$ se ha preparado en ausencia de hidrógeno. No obstante, si se considera que la estabilidad de los dihidruros de Rh(III) está favorecida por ligandos fuertemente electrón donadores, la relativamente baja capacidad donadora de los ligandos P-OP puede desestabilizar los dihidruros. Esta característica puede desplazar la etapa de la adición oxidante de hidrógeno a una etapa posterior a la coordinación de la olefina. A este respecto, Vidal y Maseras¹⁵ han propuesto esta secuencia en la hidrogenación del MAC con catalizadores de Rh basados en ligandos fosfina-fosfito. Si una secuencia de este tipo tiene lugar en la hidrogenación de las olefinas **15**, la disociación del anillo de areno del complejo de 18-e $[\text{Rh}(\text{P-OP})(\eta^6\text{-15})]^+$ y la recoordiación del sustrato para dar el aducto menos estable $[\text{Rh}(\text{P-OP})(O,C,C\text{-15})]^+$ debe tener lugar en el comienzo del ciclo catalítico (Esquema 12). Además, en los experimentos 2D EXSY no se han observado señales de intercambio entre las moléculas de **15d** libres y coordinadas, lo que indica que el proceso de descoordinación de **15d** debe ser lento en la escala de tiempo del RMN.¹² A este respecto debe mencionarse que Heller⁸² y colaboradores han mostrado que la formación de especies de tipo areno producen una disminución en la velocidad de reacción, debido a que reducen la cantidad de especie metálica disponible para la catálisis. En la línea de este razonamiento, el modo de coordinación mostrado por **15** estaría de acuerdo con la relativamente baja velocidad de hidrogenación mostrada por estas enamidas. Como comparación ilustrativa puede comentarse que la hidrogenación del MAC se completa normalmente en 1-2 h de reacción bajo una presión de 1 atm de hidrógeno a una relación S/C = 100. En el caso de los sustratos **15a**, **15b** y **15c**, la conversión tras

72 h de reacción en estas condiciones es de 70, 56 y 53 %, respectivamente. En concordancia con este razonamiento, los ésteres de enol **16**, que deben tener una capacidad coordinante aún menor²⁰ en el modo *O,C,C*, son singularmente poco reactivos.



Esquema 12. Formación del aducto $[\text{Rh}((S)\text{-2c})(O,C,C\text{-15d})]^+$ a partir del areno complejo $[\text{Rh}((S)\text{-2c})(\eta^6\text{-15d})]^+$.

Tabla 11. Datos de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR para **15d** y los isómeros de $[\text{Rh}((S)\text{-2c})(\eta^6\text{-15d})]^+$ ^a

Entrada	Compuesto	H ^a	H ^b	H ^c	H ^d	C ^a	C ^b	C ^c	C ^d
1 ^a	15d	7.09	6.58	6.59	6.96	110.8	111.2	111.7	128.0
2	29-M	6.76	4.97	5.84	4.12	102.9	85.5	91.8	94.9
3	29-m	6.39	5.92	5.81	4.65	104.6	91.8	n. d. ^b	n. d.

^aDatos para el sustrato **15d** libre. ^bLas señales para C^c y C^d del isómero minoritario no se han detectado en el experimento de HMQC debido a la baja concentración de esta especie.

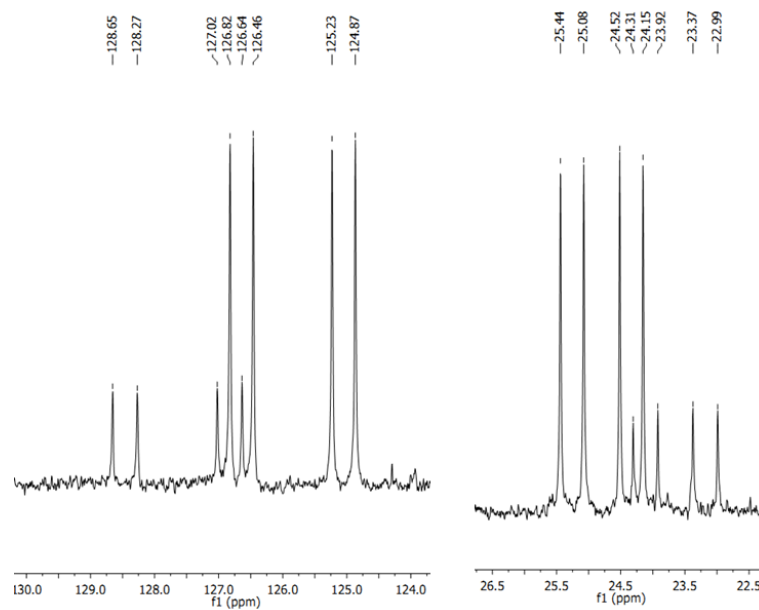


Figura 21. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del complejo $[\text{Rh}((S)\text{-}2\text{c})(\eta^6\text{-}15\text{d})]\text{BF}_4$.

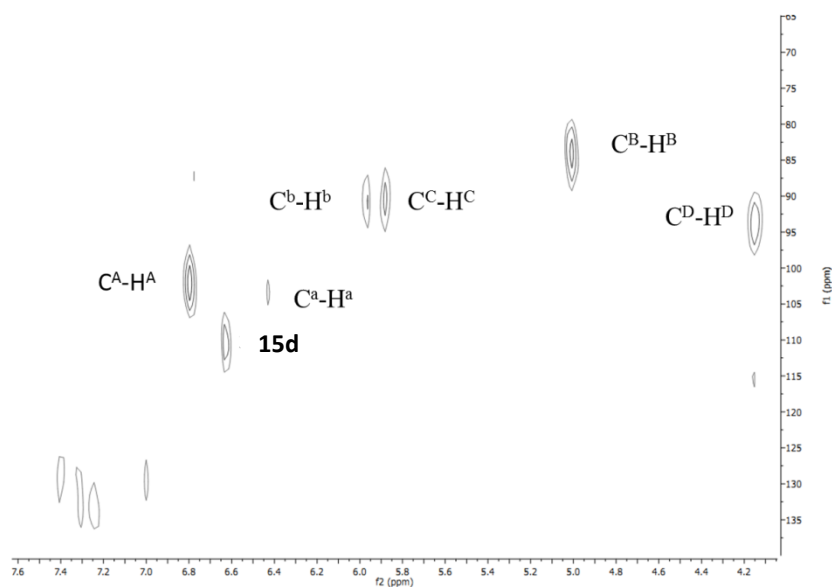


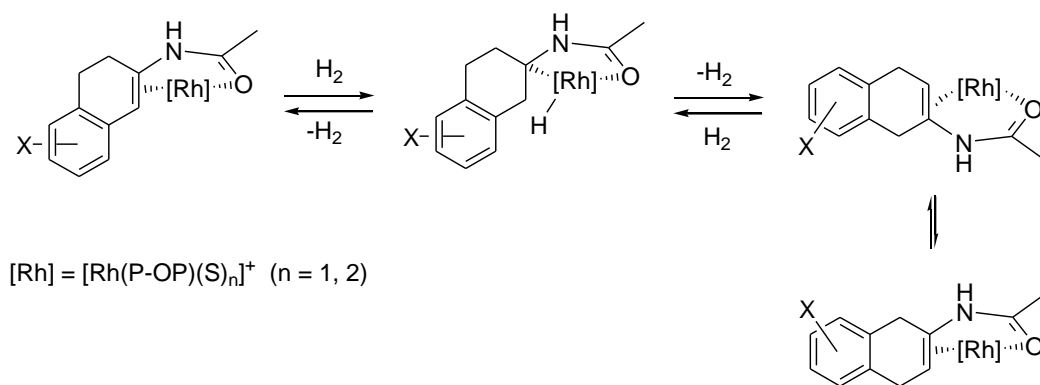
Figura 22. Región del espectro $^1\text{H}\text{-}^{13}\text{C}$ HMQC para los protones aromáticos del sustrato **15d** coordinado en $[\text{Rh}((S)\text{-}2\text{c})(\eta^6\text{-}15\text{d})]\text{BF}_4$ ($\text{H}^{\text{A}}\text{-H}^{\text{D}}$ hacen referencia al isómero mayoritario y $\text{H}^{\text{a}}\text{-H}^{\text{d}}$ al minoritario, las señales marcadas con **15d** corresponden al sustrato no coordinado).

1.2.5.5.b. *Estudios computacionales de aductos de formulación*
[Rh(15d)(difosfina)]⁺

Debido a que no se ha observado el aducto de tipo *O,C,C* en disolución, se han realizado algunos cálculos con complejos modelo que contienen a la olefina **15d**, de manera complementaria al trabajo experimental. Debido al gran tamaño de los ligandos P-OP se ha escogido un ligando fosforado mucho más simplificado para investigar la interacción entre **15d** y el átomo de Rh. En una primera fase se ha utilizado la forma simplificada de Rh-(Me-DuPHOS), en la que los metilos de las posiciones 2 y 5 han sido suprimidos Rh-(H-DuPHOS) (Figura 23).⁸³ Puesto que este fragmento no tiene elementos estereogénicos, sólo hay un aducto del tipo [Rh-(*O,C,C*-**15d**)(H-DuPHOS)]. Para este complejo el enlace metal-olefina se caracteriza por distancias de enlace Rh-C_α y Rh-C_β de 2.277 y 2.265 Å, respectivamente.

A partir de los comentarios realizados en la sección anterior sobre la posible isomerización de la enamida, se ha comparado la energía del sustrato **15d** con la del correspondiente 1,4-dihidronaftalen-2-il isómero **15d'**. Los cálculos muestran que **15d** es 3.9 kcal/mol más estable que **15d'**, como cabe esperar de la pérdida de conjugación del doble enlace. Esta diferencia es similar a la encontrada entre alil arenos y los correspondientes *Z*-vinil arenos.⁸⁴ De manera complementaria resulta interesante examinar si esta diferencia puede verse afectada por coordinación al fragmento Rh(H-DuPHOS). Este cálculo lleva a un nuevo complejo [Rh-(*O,C,C*-**15d'**)(H-DuPHOS)], que se caracteriza por distancias de enlace Rh-C_α y Rh-C_β de 2.292 y 2.307 Å, respectivamente. La diferencia de energía entre estos complejos es 3.5 kcal/mol, algo más pequeña que

la observada para la olefina libre. Estos valores indican que la formación del complejo **15d'** no es muy desfavorable energéticamente y la formación del producto **20d** mediante un intermedio con **15d'** coordinado puede ser viable. No obstante, para que se produzca este supuesto la inserción de la olefina debe ser reversible (Esquema 13). Los estudios mecanísticos sobre la hidrogenación de enamidas indican que dicha etapa es generalmente irreversible en la hidrogenación de estos sustratos con catalizadores catiónicos de Rh-difosfina.^{7b,85} Por el contrario, se han descrito ejemplos de una inserción reversible con catalizadores de rodio neutros.^{21,86} En cualquier caso, los resultados obtenidos en las reacciones de deuteración tanto en ausencia como en presencia de base no muestran el marcaje de la posición 3 (apartado I.2.5.5.c.) y descartan finalmente esta isomerización.



Esquema 13. Mecanismo propuesto para la isomerización de **15**.

Un aspecto interesante de la estructura de [Rh(H-DuPHOS)(**15d**)]⁺, es la disposición del anillo aromático de **15d** hacia uno de los fragmentos fosfolanos (2.513 Å entre el centroide del anillo aromático y el hidrógeno más próximo del fosfolano). Esta disposición originaría un impedimento estérico importante en los

complejos plano cuadrado de **15d** y los ligandos Me-DuPHOS. Para estudiar esta hipótesis, se han calculado las estructuras diastereoisómeras $[\text{Rh}((S,S)\text{-Me-DuPHOS})(\mathbf{15d})]^+$ que difieren en la cara de la olefina coordinada al átomo de rodio (Figura 23c, 23d).

Los datos obtenidos indican una apreciable diferencia de energía entre los diastereoisómeros, de 12.6 kcal/mol. La magnitud de esta diferencia se puede atribuir a la existencia de un importante efecto estérico entre un sustituyente *Me* del fosfolano y el anillo de **15d**. Debido a estos efectos estéricos, el anillo del fosfolano se sitúa por encima del plano y el C_α olefínico por debajo del plano ecuatorial.

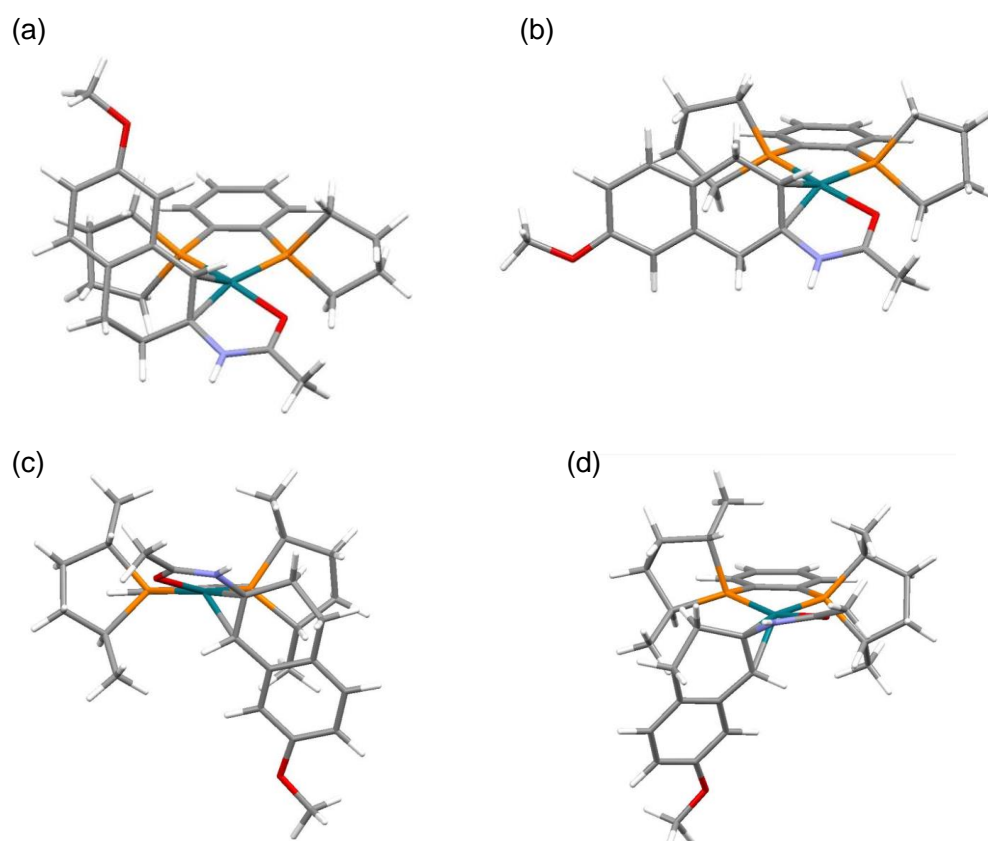


Figura 23. Estructuras optimizadas de los complejos $[\text{Rh}(\text{H-DuPHOS})(\mathbf{15d})]^+$ (a), $[\text{Rh}(\text{H-DuPHOS})(\mathbf{15d}')]^+$ (b), pro-*S* $[\text{Rh}(\text{S,S})\text{Me-DuPHOS})(\mathbf{15d})]^+$ (c) y pro-*R* $[\text{Rh}(\text{S,S})\text{Me-DuPHOS})(\mathbf{15d})]^+$ (d).

I.2.5.5.c. Reacciones de deuteración de las enamidas **15**

Por otra parte, también se ha considerado de interés analizar las reacciones de deuteración de los sustratos **15**. Para este estudio se han escogido los sustratos **15c** y **15d** como ejemplos representativos. De manera previa, se han asignado las señales de los compuestos hidrogenados con ayuda de los espectros 2D-COSY y 2D-NOESY. Estos experimentos han permitido asignar las señales de los protones H^{a1} y H^f en posiciones *syn* respecto a H^g (Figura 24). Por su parte, en la deuteración de **15d** se observa la desaparición de las señales de H^{a1} y H^g . La integración del resto de señales no muestra disminución apreciable de la intensidad en el resto de señales. De manera complementaria, en el espectro de deuterio se observan dos singletes anchos en las posiciones correspondientes a H^{a1} y H^g . Estas observaciones están de acuerdo con una adición *syn* de D_2 al doble enlace (Esquema 14), análoga a la observada en la hidrogenación de otras enamidas. Debe remarcarse que no se ha observado marcaje en las posiciones f o en el anillo aromático.

Como se ha comentado en el apartado anterior, la adición de base produce un cambio de sistema catalítico. Puesto que el efecto del aditivo puede implicar la desprotonación de un hidruro catiónico para dar un hidruro neutro, que puede ser un catalizador de isomerización de olefinas, resulta también de interés estudiar a la deuteración de **15d** bajo 20 atm de D_2 con el precatalizador $[Rh(COD)((S)-\mathbf{2a})]BF_4$ en presencia de DIPEA (20equiv). Un análisis por RMN de 1H y 2H del producto muestra sólo el isómero resultante de la adición 1,2 *syn* de D_2 sin que haya un marcaje observable en la posición 3 (Esquema 14).

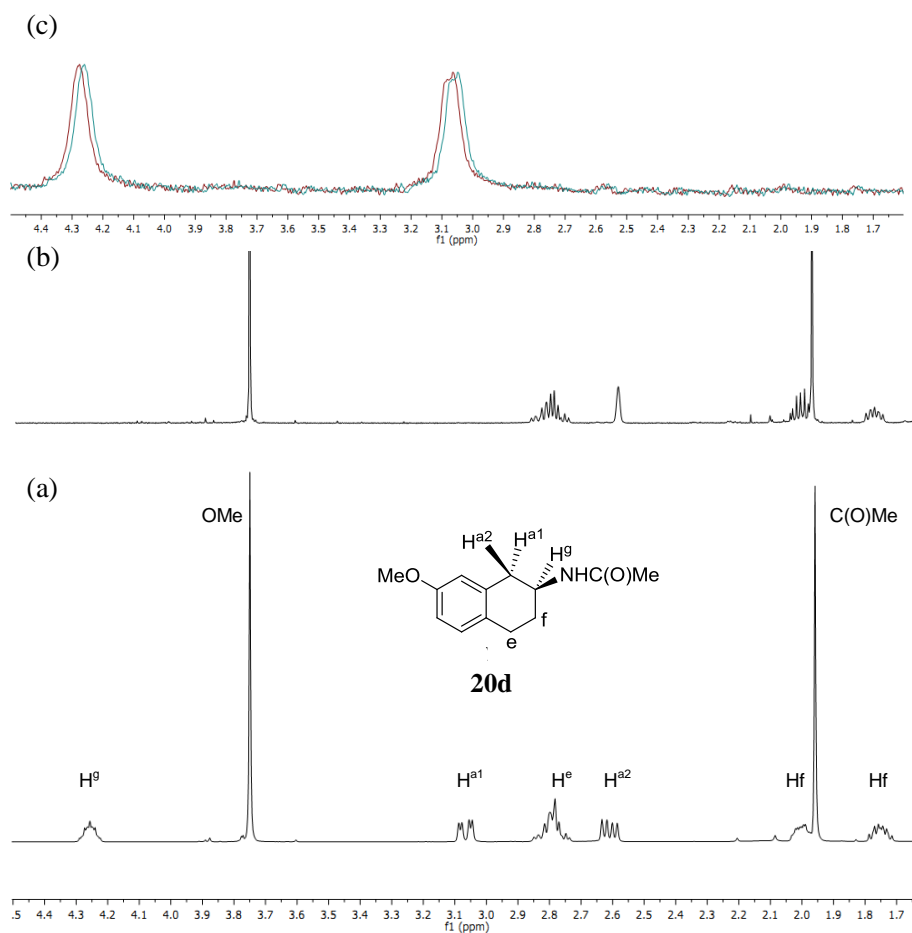
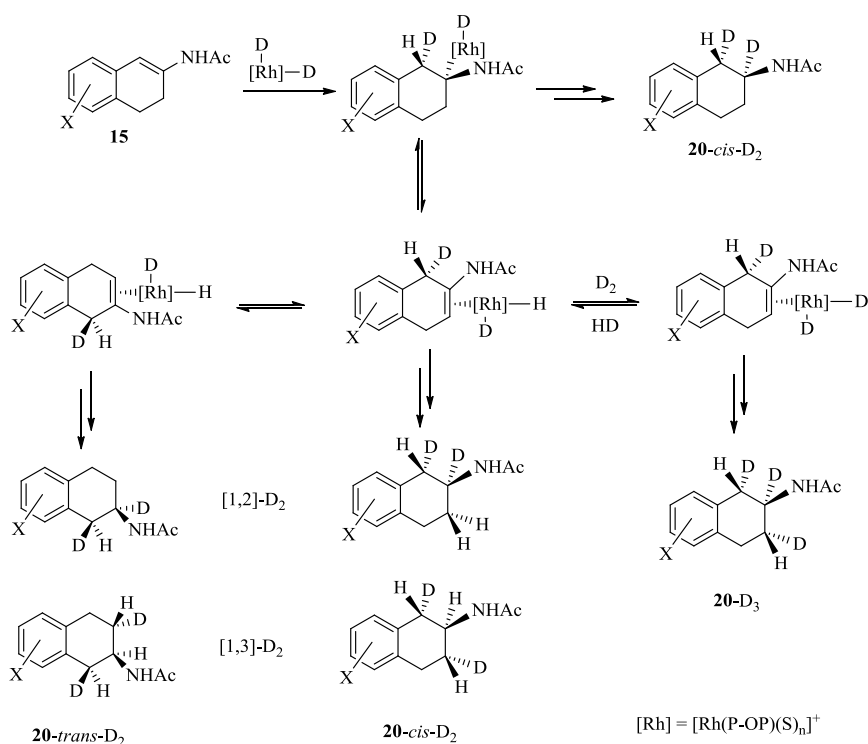


Figura 24. Espectro de RMN de ^1H de **20d** (a); espectro de RMN de ^1H (b) y ^2H RMN (c) del producto obtenido por deutерación de **15d** con $[\text{Rh}(\text{COD})((S)\text{-2a})]\text{BF}_4$ (el espectro superpuesto en (c) corresponde al producto obtenido por deutерación en presencia de DIPEA).



Esquema 14. Mecanismo propuesto para la formación de productos deuterados.

Finalmente, debe indicarse que la deuteración de los sustratos **15c** y **15d** empleando el catalizador que contiene el ligando (*S,S*)-**13** dan valores del 89% y 87% ee, respectivamente, estos valores son idénticos, dentro del error experimental, a los obtenidos en las reacciones de hidrogenación (88% y 86% ee, respectivamente).

I.2.5.5.d. Consideraciones sobre el curso estereoquímico de la hidrogenación

Una posible explicación de la baja enantioselectividad observada para las enamidas **15** puede ser la existencia de una baja regioselectividad en la etapa de inserción migratoria. En principio, a partir de un intermedio de tipo hidruro-olefina son posibles dos tipos de alquilo: α y β (Figura 25). Normalmente, la

regioselectividad viene marcada por las características electrónicas de los sustituyentes R_1 y R_2 del fragmento olefínico, de modo que el metal se une al carbono que porta el sustituyente más electrón atractor. Una consecuencia importante de este efecto es que los alquilos de los dos tipos pueden dar lugar a productos de hidrogenación con configuración opuesta. En la bibliografía se han descrito varios ejemplos de este fenómeno. Entre ellos, este comportamiento se ha observado en la hidrogenación de los α y β -aciloxivinilfosfonatos, con complejos de tipo $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{P-OP})]\text{BF}_4$ (Figura 26).^{39b} De este modo los primeros, que cuentan con el sustituyente electrón aceptor ($\text{P}(\text{O})(\text{OMe})_2$) en la posición R_2 , favorecen un α -alquilo, mientras que los β -aciloxivinilfosfonatos dan lugar a intermedios de tipo β -alquilo. Finalmente, los productos que resultan en uno u otro caso provienen de la adición de la molécula de hidrógeno a caras opuestas del enlace olefínico (Figura 26). Una aplicación de estas consideraciones a los sustratos de tipo **15**, no permite predecir una preferencia clara por uno u otro tipo de alquilo, al ser R_1 un grupo arilo y R_2 alquilo, por lo que estos sustratos no poseen un grupo con una elevada capacidad aceptora que dirija la inserción. También en relación con estas consideraciones debe mencionarse un estudio realizado por Gridnev e Imamoto,⁸⁷ en el que se ha relacionado la existencia de un efecto isotópico en la enantioselectividad con la competición entre estas dos vías de reacción. La ausencia de este efecto en la hidrogenación y deuteración de **15c** y **15d** estaría de acuerdo con un mecanismo sencillo en el que no hubiese competición entre los dos tipos de alquil intermedios. Por el contrario, para la reacción preparada con el precursor catalítico $[\text{Rh}(\text{COD})((S,S)\text{-Me-DUPHOS})]\text{BF}_4$ las reacciones de hidrogenación y deuteración del sustrato **15d** a 20 atm, dan valores de 57% y 50% ee, respectivamente, que muestran la

existencia de un efecto isotópico, por lo que para este catalizador los resultados sí estarían de acuerdo con una competición entre las dos vías de reacción. En relación con estas observaciones puede añadirse que una diferencia importante entre los dos tipos de catalizadores, P-OP y DuPHOS, es la diferencia electrónica entre ellas debido a la capacidad aceptora del grupo fosfito, que debe tener, previsiblemente una influencia en la estabilidad relativa del tipo de alquilo.

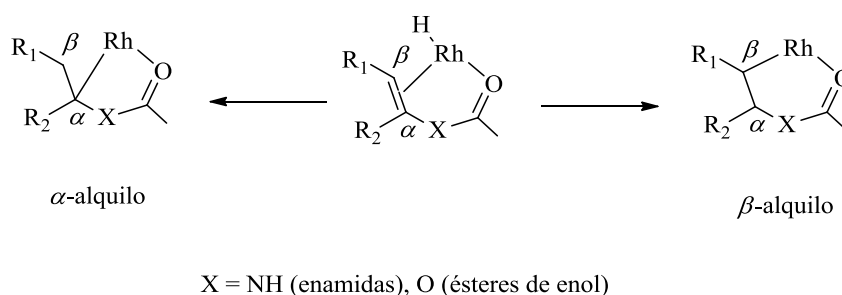


Figura 25. Alquilo intermedios resultantes de la inserción migratoria.

El precedente de la hidrogenación de los α - y β -aciloxifosfonatos justifica comparar la configuración del producto obtenido en la reducción de sustratos del tipo **15** con la enamida **19**. Así, el catalizador $[\text{Rh}(\text{COD})((S,S)\text{-13})]\text{BF}_4$ da lugar a reacciones completas con un exceso del 77% en favor del producto (*R*)-**23**, mientras que para el catalizador $[\text{Rh}(\text{COD})((S,R)\text{-13})]\text{BF}_4$ el producto (*S*)-**23** se obtiene con un 57% ee. La configuración del producto viene determinada por la configuración del fragmento fosfito, al igual que se observa en la hidrogenación de las enamidas **15**. Una inspección de las estructuras de los sustratos indica además una adición de hidrógeno por la misma cara de la olefina, que coincide con la observada en el caso de la olefina MAC (Figura 27). Debido a que en este último caso la información acumulada está de acuerdo con la formación de un

intermedio de tipo α -alquilo, esta propuesta puede extenderse razonablemente a los sustratos **15**.

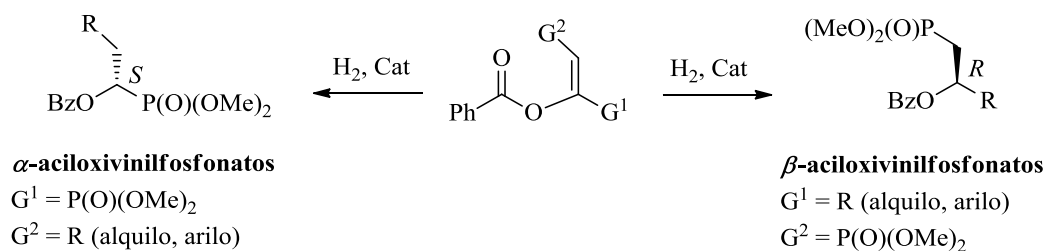


Figura 26. Estereoquímica de los productos de la hidrogenación de los vinilfosfonatos.

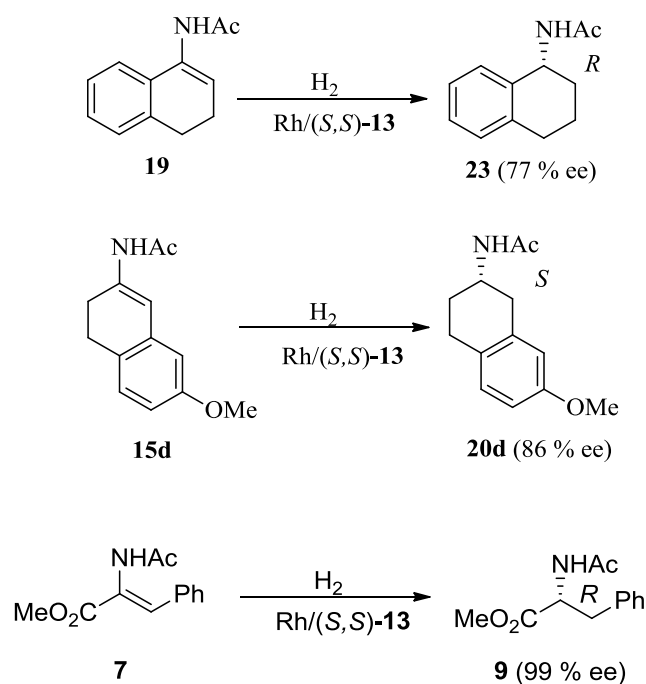


Figura 27. Estereoquímica de los productos de las hidrogenaciones de diversas enamidas.

En la justificación de la configuración del producto obtenido en la hidrogenación del MAC, mediante el modelo de Gridnev e Imamoto se

consideraron las estructuras a y b (Figura 28), y acerca de ellas se comentó que la que debe presentar menor impedimento estérico debe ser la segunda.⁷² Una aplicación de este modelo a los sustratos **15** genera las estructuras c y d. En la primera de ellas se observa el impedimento estérico que debe existir entre el quelato formado por el sustrato y el grupo fosfito. Por otra parte, en la estructura (d) el sistema bicíclico está situado en Q2, por lo que debe experimentar una interacción estérica con el grupo fosfito. En las estructuras calculadas de los aductos de **15d** se ha detectado que este impedimento estérico puede llegar a ser importante. La combinación de estos efectos hace que se minimice la preferencia por la coordinación del sustrato por una u otra cara, dificultando la obtención de una enantioselectividad elevada. En comparación con la hidrogenación del MAC, la hidrogenación de **15** es mucho más susceptible a ligeras modificaciones en la estructura del catalizador. En definitiva, la consecución de catalizadores apropiados para estos sustratos requiere una precisa optimización del ligando quiral, en este caso facilitada por la gran modularidad estructural de la familia de ligandos P-OP.

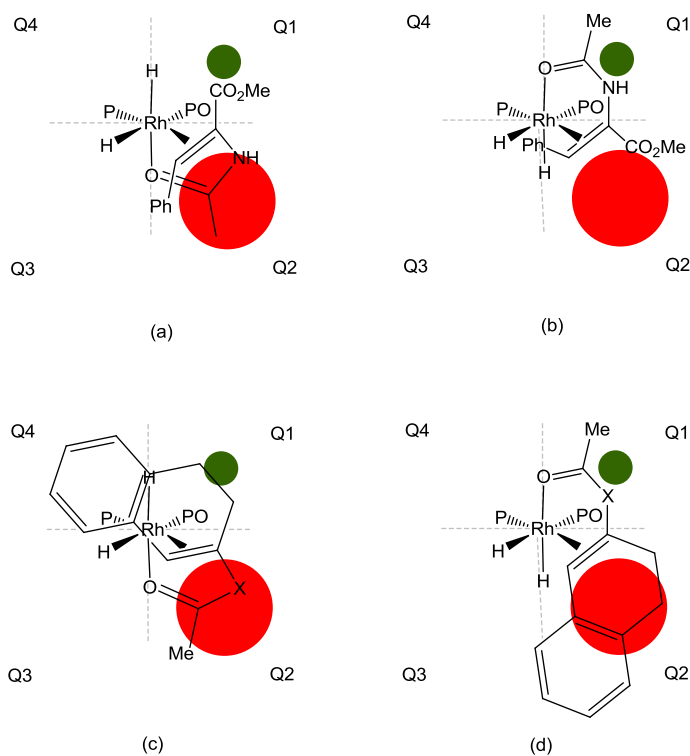


Figura 28. Diagrama de cuadrantes para el ligando con el fragmento fosfito *S*. a) Representación de los dihidruros para el enantiómero principal en la hidrogenación del MAC, b) mayoritario y c) minoritario enantiómero en la hidrogenación de **15** con catalizadores basados en ligandos fosfina-fosfito con configuración *S* en el fragmento fosfito.

I.3. Parte Experimental

I.3. Procedimientos experimentales

I.3.1. Consideraciones generales

Las operaciones de síntesis y manipulación de los compuestos incluidos en este trabajo se han realizado haciendo uso de las técnicas convencionales de Schlenk,⁸⁸ o en el interior de una cámara seca modelo Braun Labmaster 100. Los disolventes empleados se han purificado empleando un agente desecante adecuado⁸⁹ y destilado bajo atmósfera de nitrógeno. La trietilamina se ha secado con CaH₂ y se han destilado en atmósfera de nitrógeno.

Los clorofosfitos ((*R*)-**25**) y ((*S*)-**25**),⁹⁰ el complejo [Rh(COD)₂]BF₄,⁹¹ los ligandos (*S*)-**2c**,⁹² (*R,S*)-**4**,⁹³ (*R,R*)-**4**,⁹³ (*R,S*)-**3**,⁹³ las enamidas **15a-f** y **19**,^{73,76} los éster de enol **16a-b**⁷⁴ y el carbamato **17**,⁷⁵ fueron sintetizados como se describe en los procedimientos que recoge la bibliografía.

Los reactivos aducto de borano de la *terc*-butil dimetilfosfina,^{78a} aducto de borano de la (*S*)-(-)-(2-carboxietil)bis(metil)fosfina,^{78b} aducto de borano de la (*S*)-(-)-(2-hidroxi)bis(metil)fosfina,^{78b} han sido sintetizados mediante los procedimientos descritos en la bibliografía.

Los espectros de RMN se han registrado en espectrómetros Bruker de los modelos DPX-300, DRX-400 y DRX-500. Los desplazamientos químicos en los experimentos de ¹H y ¹³C se han determinado con respecto al tetrametilsilano, usando las señales de resonancia de ¹H y ¹³C del disolvente empleado en cada caso como referencia interna, mientras que en los espectros de ³¹P{¹H} se ha

empleado el H_3PO_4 (85%) como referencia externa. La determinación de los valores de exceso enantiomérico se ha llevado a cabo, bien por cromatografía de gases (Hewlett-Packard modelo 6890) o empleando un cromatógrafo de líquidos de alta resolución (Waters modelo 2690), equipados con las columnas quirales apropiadas. Los valores de rotación óptica se han medido con un polarímetro Perkin-Elmer modelo 341. Los espectros de IR se han registrado en un espectrofotómetro Bruker modelo Vector 22. Los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se han registrado en el Servicio de Espectrometría de Masas del **CITIUS** haciendo uso de un espectrómetro modelo JEOL JMS-SX 102A.

Los análisis elementales se han realizado en los Servicios de Microanálisis del Instituto de Investigaciones Químicas (analizador elemental: Leco CHNS-932).

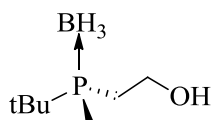
Los experimentos ESI-MS fueron llevados a cabo por el Servicio de Espectrometría de Masas del Instituto de Investigaciones Químicas en un espectrómetro Bruker 6000.

Los valores del punto de fusión se han determinado en un aparato modelo SMP3.

Los estudios de difracción de rayos X han sido llevados a cabo por el Dr. Eleuterio Álvarez del Instituto de Investigaciones Químicas.

I.3.2. Síntesis de las fosfinas quirales

Síntesis del aducto de borano de la (*S*)-(-)-(2-hidroxietyl)(*tert*-butil metil)fosfina (*S*)-24)



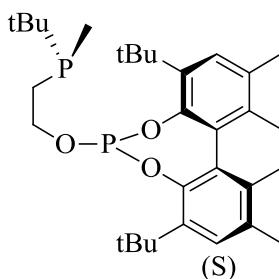
La preparación de este compuesto se lleva a cabo según el procedimiento descrito en la bibliografía.

Los datos espectroscópicos coinciden con los descritos anteriormente.^{78b}

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 121.5 MHz): δ 24.01 (c, $^1J_{\text{PB}} = 59$ Hz).

I.3.3. Síntesis de los ligandos fosfina-fosfito P-OP

2-((*S*)-(tert-Butil)metilfosfino)etil-(*S*)-1,1'-(3,3'-di-tert-butil-5,5',6,6'-tetrametil)bifen-2,2'-diil fosfito. ((*S,S*)-27)



La preparación del ligando (*S,S*)-27 se lleva a cabo mediante la condensación entre el alcohol (*S*)-24 y el clorofosfito (*S*)-25 que da lugar al aducto fosfina borano fosfito (*S,S*)-26.

El aducto de borano (*S,S*)-**26** (0.30 g, 0.55 mmol) disuelto en tolueno (20 mL) se trata con DABCO (0.309 g, 2.75 mmol). Se deja en agitación durante 7 días calentando a 80°C. Transcurrido este tiempo, se lleva a sequedad y el residuo resultante se redisuelve en Et₂O y se filtra por alúmina neutra, obteniéndose un sólido blanco después de evaporar el disolvente (0.296 g, 99%).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 0.83 (d, ²J_{HP} = 2.7 Hz, 3H, PMe), 0.89 (d, ³J_{HP} = 12 Hz, 9H, PCMe₃), 1.43 (s, 9H, CMe₃), 1.47 (s, 9H, CMe₃), 1.79 (s, 3H, Ar-Me), 1.8 (m, 2H, PCH₂), 1.85 (s, 3H, Ar-Me), 2.24 (s, 3H, Ar-Me), 2.25 (s, 3H, Ar-Me), 3.38 (m, 1H, CHHO), 3.85 (m, 1H, CHHO), 7.12 (s, 1H, H arom), 7.16 (s, 1H, H arom).

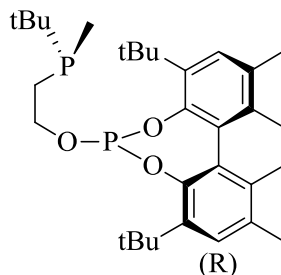
³¹P{¹H} RMN (CDCl₃, 162.1 MHz): δ -22.71 (s, P-C), 127.2 (s, P-O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 7.8 (d, J_{CP} = 18 Hz, PMe), 16.6 (s, Ar-Me), 16.8 (s, Ar-Me), 20.4 (s, Ar-Me), 20.5 (s, Ar-Me), 26.8 (d, J_{CP} = 14 Hz, PCMe₃), 28.4 (dd, J_{CP} = 2 Hz, J_{CP} = 17 Hz, PCH₂), 31.2 (s, 2 CMe₃), 31.3 (s, CMe₃), 31.5 (d, J_{CP} = 5 Hz, CMe₃), 34.8 (d, J_{CP} = 3 Hz, PCMe₃), 63.9 (d, J_{CP} = 34 Hz, CH₂O), 127.9 (s, CH arom), 128.2 (s, CH arom), 130.8 (d, J_{CP} = 3 Hz, C_q arom), 131.6 (s, C_q arom), 131.8 (d, J_{CP} = 5 Hz, C_q arom), 132.4 (s, C_q arom), 134.5 (s, C_q arom), 135.1 (s, C_q arom), 137.1 (s, C_q arom), 138.2 (d, J_{CP} = 3 Hz, C_q arom), 145.8 (d, J_{CP} = 2.2 Hz, OC_q arom), 145.6 (d, J_{CP} = 4 Hz, OC_q arom).

HRMS (EI): m/z 531.3138, M⁺ (masa exacta calculada para C₃₁H₄₉O₃P₂: 531.3157).

[α]_D²⁰ = +291 (c 0.1, THF).

2-((*S*)-(terc-Butil)metilfosfino)etil-(*R*)-1,1'-(3,3'-di-terc-butil-5,5',6,6'-tetrametil)bifen-2,2'-diil fosfito. ((*S,R*)-27)



El procedimiento de síntesis de (*S,R*)-27 es similar al del compuesto (*S,S*)-27. Sólido blanco (0.240 g, 99%).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 0.73 (d, $^2J_{\text{HP}} = 2.6$ Hz, 3H, PMe), 0.92 (d, $^3J_{\text{HP}} = 12$ Hz, 9H, PCMe_3), 1.43 (s, 9H, CMe_3), 1.47 (s, 9H, CMe_3), 1.65 (m, 2H, PCH_2), 1.79 (s, 3H, Ar-Me), 1.84 (s, 3H, Ar-Me), 2.24 (s, 3H, Ar-Me), 2.25 (s, 3H, Ar-Me), 3.51 (m, 1H, CHHO), 3.65 (m, 1H, CHHO), 7.12 (s, 1H, H arom), 7.15 (s, 1H, H arom).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 202.4 MHz): δ -23.09 (s, P-C), 128.3 (s, P-O).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 125.8 MHz): δ 6.9 (d, $J_{\text{CP}} = 17.6$ Hz, PMe), 16.6 (s, Ar-Me), 16.8 (s, Ar-Me), 20.5 (s, Ar-Me), 20.6 (s, Ar-Me), 26.7 (s, PCMe_3), 26.8 (s, 2 CMe_3), 28.2 (d, $J_{\text{CP}} = 16.4$ Hz, PCH_2), 31.3 (s, CMe_3), 31.5 (d, $J_{\text{CP}} = 5$ Hz, CMe_3), 34.8 (d, $J_{\text{CP}} = 1.3$ Hz, PCMe_3), 63.8 (d, $J_{\text{CP}} = 31.5$ Hz, CH_2O), 127.8 (s, CH arom), 128.3 (s, CH arom), 130.8 (s, C_q arom), 131.7 (s, C_q arom), 132.5 (s, C_q arom), 134.5 (s, C_q arom), 135.1 (s, C_q arom), 137.1 (s, C_q arom), 138.2 (s, C_q arom), 138.3 (s, C_q arom), 145.8 (m, OC_q arom), 145.6 (m, OC_q arom).

HRMS (EI): m/z 529.3015, M^+ (masa exacta calculada para $\text{C}_{31}\text{H}_{49}\text{O}_3\text{P}_2$: 529.3000).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -380$ (c 0.1, THF).

I.3.4. Síntesis de los complejos [Rh(COD)(P-OP)]BF₄ y Pd(Cl)₂(P-OP)

[Rh(COD)((*S,S*)-**27**)]BF₄ (**28a**)

Una disolución del ligando (*S,S*)-**27** (0.1 g, 0.188 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (10mL), se añade gota a gota sobre una disolución de [Rh(COD)₂]BF₄ (0.054 g, 0.188 mmol) en el mismo disolvente (5mL). La mezcla de reacción resultante coloreada de naranja, se deja en agitación. Transcurridas tres horas se concentra, se filtra y se precipita con Et₂O. El sólido resultante se lava con éter (3 x 20 mL) y se seca a vacío. Sólido amarillo (0.098 g, 63%).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.38 (m, 12H, PMe + CMe₃), 1.42 (d, ²J_{HP} = 14.9 Hz, 9H, PMe₃), 1.62 (s, 9H, CMe₃), 1.71 (s, 3H, Ar-Me), 1.83(s, 3H, 60 Ar-Me), 2.18 (m, 2H, PCH₂), 2.23 (m, 4H, 2 CH₂ COD), 2.25 (s, 3H, Ar-Me), 2.30 (s, 3H, Ar-Me), 2.44 (m, 4H, 2 CH₂ COD), 3.77 (ma, 1H, =CH COD), 4.52 (m, 1H, CHHO), 4.77 (m, 1H, CHHO), 5.53 (ma, 2 H, =CH COD), 5.59 (ma, 1H, =CH COD), 7.18 (s, 1H, H arom), 7.25 (s, 1H, H arom).

³¹P{¹H} RMN (CDCl₃, 202.4 MHz): δ 2.7 (dd, J_{PRh} = 138 Hz, P-C), 119.4 (dd, J_{PRh} = 255 Hz, J_{PP} = Hz, P-O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 125.8 MHz): δ 7.3 (d, J_{CP} = 24.2 Hz, PMe), 16.5 (s, Ar-Me), 16.7 (s, Ar-Me), 20.4 (s, Ar-Me), 20.6 (s, Ar-Me), 21.9 (dd, J_{CP} = 12.8 Hz, J_{CP} = 26.9 Hz PCH₂), 28.8 (d, J_{CP} = 4.3 Hz, PCMe₃), 29.2 (s, CHH COD), 30.1 (s, CHH COD), 30.6 (s, CHH COD), 30.8 (s, CHH COD), 31.8(s, CMe₃), 31.9 (s, CMe₃), 34.4 (s, CMe₃), 34.6 (s, CMe₃), 34.9 (d, J_{CP} = 19.4 Hz, PCMe₃), 65.5 (m,

CH₂O), 91.6 (dd, $J_{CP} = 10.9$ Hz, $J_{CRh} = 6.1$ Hz, =CH COD), 102.6 (t, $J_{CP} = J_{CRh} = 7.2$ Hz, =CH COD), 102.8 (dd, $J_{CP} = 14$ Hz, $J_{CRh} = 5.1$ Hz, =CH COD), 112.6 (dd, $J_{CP} = 11.5$ Hz, $J_{CRh} = 5.8$ Hz, =CH COD), 128.5 (s, CH arom), 129.2 (s, CH arom), 129.7 (d, $J_{CP} = 2.5$ Hz, C_q arom), 129.8 (d, $J_{CP} = 2.5$ Hz, C_q arom), 133.8 (s, C_q arom), 133.9 (s, C_q arom), 135.4 (s, C_q arom), 136.1 (s, C_q arom), 137.2 (s, C_q arom), 137.4 (d, $J_{CP} = 4$ Hz, C_q arom), 144.5 (d, $J_{CP} = 15$ Hz, OC_q arom), 145 (d, $J_{CP} = 6.3$ Hz, OC_q arom).

Análisis elemental: Calculado para C₃₉H₆₀BF₄O₃P₂Rh (%): C, 56.5; H, 7.3.

Obtenido: C, 56.7; H, 7.3.

[Rh(COD)((*S,R*)-27)]BF₄ (28b)

El procedimiento de síntesis de **28b** es similar al del compuesto **28a**. Sólido amarillo (0.131 g, 84%).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.21 (d, $^2J_{HP} = 14.6$ Hz, 9H, PMe₃), 1.42 (s, 9H, CMe₃), 1.58 (s, 9H, CMe₃), 1.74 (m, 9H, 2 Ar-Me + PMe), 2.09 (m, 4H, 2 CH₂ COD), 2.23 (s, 3H, Ar-Me), 2.27 (s, 3H, Ar-Me), 2.33 (m, 2H, PCH₂), 2.44 (m, 4H, 2 CH₂ COD), 4.19 (ma, 1H, =CH COD), 4.51 (m, 2H, CH₂O), 5.67 (ma, 2H, =CH COD), 5.83 (m, 1H, =CH COD), 7.16 (s, 1H, H arom), 7.21 (s, 1H, H arom).

³¹P{¹H} RMN (CDCl₃, 202.4 MHz): δ 3.4 (dd, $J_{PRh} = 134$ Hz, P-C), 122.0 (dd, $J_{PRh} = 249$ Hz, $J_{PP} = 53$ Hz, P-O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 9.2 (d, $J_{CP} = 24.2$ Hz, PMe), 16.5 (s, Ar-Me), 16.7 (s, Ar-Me), 20.4 (s, Ar-Me), 20.5 (s, Ar-Me), 22.9 (dd, $J_{CP} = 8.8$ Hz, J_{CP}

= 27.5 Hz, PCH₂), 27.7 (d, $J_{CP} = 3.9$ Hz, PCMe₃), 29.5 (s, CHH COD), 30.1 (s, CHH COD), 30.3 (s, CHH COD), 31.1 (s, CHH COD), 32.2 (s, CMe₃), 32.5 (s, CMe₃), 33.5 (s, CMe₃), 33.7 (s, CMe₃), 35.1 (d, $J_{CP} = 6$ Hz, PCMe₃), 64.74 (m, CH₂O), 90.5 (m, =CH COD), 102.2 (t, $J_{CP} = J_{CRh} = 7.4$ Hz, =CH COD), 106.7 (dd, $J_{CP} = 13.4$ Hz, $J_{CRh} = 5.1$ Hz, =CH COD), 108.6 (dd, $J_{CP} = 10.5$ Hz, $J_{CRh} = 5.6$ Hz, =CH COD), 128.3 (s, CH arom), 129.1 (s, C_q arom), 129.2 (s, CH arom), 129.7 (s, $J_{CP} = 4.4$ Hz, C_q arom), 133.7 (s, C_q arom), 133.9 (s, C_q arom), 135.3 (s, C_q arom), 136.0 (s, C_q arom), 136.7 (d, C_q arom), 137.3 (s, C_q arom), 145.8 (d, $J_{CP} = 7.3$ Hz, OC_q arom), 145.6 (d, $J_{CP} = 12.3$ Hz, OC_q arom).

[Rh(COD)((S)-2c)]BF₄ (30)

El procedimiento de síntesis de **30** es similar al del compuesto **28a**. Sólido amarillo (0.104 g, 69%).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.38 (s, 9H, CMe₃), 1.66 (s, 9H, CMe₃), 1.76 (s, 3H, Ar-Me), 1.84 (s, 3H, Ar-Me), 2.03 (m, 4H, CH₂ COD), 2.17 (m, 2H, PCH₂), 2.24 (s, 3H, Ar-Me), 2.30 (s, 3H, Ar-Me), 2.35 (s, 6H, P Ar-Me), 2.42 (s, 6H, P Ar-Me), 2.47 (m, 3H, CHH COD), 3.01 (m, 1H, CHHO), 3.98 (m, 1H, =CH COD), 4.37 (sa, 1H, =CH COD), 4.60 (m, 1H, CHHO), 5.17 (sa, 1H, =CH COD), 5.86 (sa, 1H, =CH COD), 6.92 (d, $^3J_{HP} = 11$ Hz, 2H, H arom), 7.15 (s, 1H, H arom), 7.16 (s, 1H, H arom), 7.25 (s, 1H, H arom), 7.29 (s, 1H, H arom), 7.66 (d, $^3J_{HP} = 11$ Hz, 2H, H arom).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 202.4 MHz): δ 4.05 (dd, $J_{\text{PRh}} = 140$ Hz, P-C), 118.7 (dd, $J_{\text{PRh}} = 246$ Hz, $J_{\text{PP}} = 60$ Hz, P-O).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100.6 MHz): δ 16.6 (Ar-Me), 16.8 (Ar-Me), 20.5 (Ar-Me), 20.6 (Ar-Me), 21.6 (Ar-Me), 21.7 (Ar-Me), 26.0 (dd, $J_{\text{CP}} = 31$ Hz, $J_{\text{CP}} = 13$ Hz, PCH_2), 28.8 (CH_2 COD), 30.3 (CH_2 COD), 30.7 (CH_2 COD), 31.3 (CH_2 COD), 31.7 (2 CMe_3), 31.8 (CMe_3), 32.4 (CMe_3), 34.9 (Ar-Me), 35.0 (Ar-Me), 64.9 (CH_2O), 94.8 (m, =CH COD), 106.2 (m, =CH COD), 107.3 (dd, $J_{\text{CP}} = 12$ Hz, $J_{\text{CRh}} = 6$ Hz, =CH COD), 110.5 (dd, $J_{\text{CP}} = 13$ Hz, $J_{\text{CRh}} = 6$ Hz, =CH COD), 128.1 (CH arom), 128.2 (2 CH arom), 128.4 (CH arom), 128.6 (C_q arom), 128.7 (C_q arom), 129.1 (C_q arom), 129.2 (CH arom), 129.3 (C_q arom), 129.8 (d, C_q arom), 132.9 (CH arom), 133.0 (CH arom), 133.5 (2 C_q arom), 134.0 (CH arom), 134.9 (2 C_q arom), 135.5 (C_q arom), 136.3 (C_q arom), 137.0 (C_q arom), 139.5 (d, $J_{\text{CP}} = 10$ Hz, C_q arom), 139.7 (d, $J_{\text{CP}} = 11$ Hz, C_q arom), 144.0 (d, $J_{\text{CP}} = 13$ Hz, OC_q arom), 144.7 (d, $J_{\text{CP}} = 6$ Hz, OC_q arom).

HRMS (FAB): m/z 879.3542, $[\text{M-BF}_4]^+$ (masa exacta calculada para $\text{C}_{50}\text{H}_{66}\text{O}_3\text{P}_2\text{Rh}$: 879.3555).

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{42}\text{H}_{48}\text{BF}_4\text{O}_3\text{P}_2\text{Rh} \cdot \frac{1}{2} \text{C}_6\text{H}_{14}$: C, 60.28; H, 6.30.

Obtenido: C 60.12; H 6.76.

[Rh(COD)((*R,S*)-4)]BF₄ (11a)

Una disolución del ligando (*R,S*)-4 (0.018 g, 0.029 mmol) disuelto en CH₂Cl₂ (5 mL), se añade gota a gota sobre una solución de [Rh(COD)₂]BF₄ (0.008 g, 0.029 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL). La mezcla de reacción anaranjada se agita durante 1 h, se concentra hasta la cuarta parte del volumen inicial y se filtra. Se añade Et₂O (20 mL) precipitando el complejo. El sólido se filtra, se lava con Et₂O (3 × 10 mL) y se seca evaporando el disolvente. Sólido amarillo (0.015 g, 65%).

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.37 (s, 9H, CMe₃), 1.48 (dd, ³J_{HP} = 14.0 Hz, ³J_{HH} = 7.0 Hz, 3H, CHMe), 1.71 (s, 9H, CMe₃), 1.72 (s, 3H, Ar-Me), 1.82 (s, 3H, Ar-Me), 2.03 (m, 1H, CHH COD), 2.25 (m, 6H, 6 CH₂ COD), 2.23 (s, 3H, Ar-Me), 2.29 (s, 3H, Ar-Me), 2.46 (m, 1H, CHH COD), 2.58 (ma, 1H, CHMe), 3.96 (ma, 1H, =CH COD), 4.19 (m, 2H, CH₂), 4.65 (ma, 2H, 2 =CH COD), 6.00 (ma, 1H, =CH COD), 7.15 (s, 1H, H arom), 7.24 (s, 1H, H arom), 7.55 (m, 5H, 5 H arom), 7.64-7.73 (m, 3H, 3 H arom), 8.12 (ddd, ³J_{HP} = 10 Hz, ³J_{HH} = 8 Hz, ³J_{HH} = 2 Hz, 2H, 2 H arom).

³¹P{¹H} RMN (CDCl₃, 121.5 MHz): δ 20.3 (dd, J_{PRh} = 141 Hz, J_{PP} = 60 Hz, P-C), 121.2 (dd, J_{PRh} = 243 Hz, P-O).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 75 MHz): δ 13.9 (CHMe), 16.4 (Ar-Me), 16.6 (Ar-Me), 20.4 (Ar-Me), 20.4 (Ar-Me), 28.7 (CH₂ COD), 29.5 (CH₂ COD), 30.3 (CH₂ COD), 31.6 (CH₂ COD), 31.7 (CMe₃), 31.9 (CMe₃), 32.2 (d, J_{CP} = 7 Hz, CH), 34.9 (CMe₃), 35.0 (CMe₃), 70.4 (CH₂), 93.8 (dd, J_{CP} = 10 Hz, J_{CRh} = 6 Hz, =CH COD), 107.4 (dd, J_{CP} = 7 Hz, J_{CRh} = 7 Hz, =CH COD), 110.4 (dd, J_{CP} = 12 Hz, J_{CRh} = 6 Hz, =CH COD), 112.1 (dd, J_{CP} = 12 Hz, J_{CRh} = 5 Hz, =CH COD), 124.7

(C_q arom), 126.0 (C_q arom), 126.3 (C_q arom), 126.9 (C_q arom), 128.3 (CH arom), 129.0 (CH arom), 129.2 (CH arom), 129.4 (CH arom), 129.8 (CH arom), 129.9 (CH arom), 132.0 (CH arom), 132.8 (CH arom), 133.1 (CH arom), 133.2 (CH arom), 133.9 (C_q arom), 134.0 (C_q arom), 134.8 (CH arom), 134.9 (CH arom), 135.5 (C_q arom), 136.2 (C_q arom), 136.7 (d, $J_{CP} = 4$ Hz, C_q arom), 136.8 (d, $J_{CP} = 2$ Hz, C_q arom), 143.9 (d, $J_{CP} = 4$ Hz, C_q arom), 145.1 (d, $J_{CP} = 7$ Hz, C_q arom).

HRMS (FAB): m/z 837.3085, [M-BF₄]⁺ (masa exacta calculada para C₄₇H₆₀O₃P₂Rh: 837.3073).

[Rh(COD)((*R,R*)-4)]BF₄ (**11b**)

El procedimiento de síntesis para dicho complejo es el mismo empleado para el compuesto **11a**. Sólido amarillo (0.017 g, 65%).

¹H RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 0.90 (dd, $^3J_{HP} = 11.8$ Hz, $^3J_{HH} = 7.0$ Hz, 3H, CHMe), 1.43 (s, 9H, CMe₃), 1.60 (s, 9H, CMe₃), 1.75 (s, 3H, Ar-Me), 1.82 (s, 3H, Ar-Me), 1.90-2.20 (m, 4H, 2 CH₂ COD), 2.24 (s, 3H, Ar-Me), 2.28 (s, 3H, Ar-Me), 2.30 (m, 4H, 2 CH₂ COD), 3.09 (m, 1H, CHMe), 3.78 (m, 1H, CHH), 4.02 (ma, 1H, =CH COD), 4.27 (m, 1H, CHH), 4.30 (ma, 1H, =CH COD), 5.12 (ma, 1H, =CH COD), 5.82 (ma, 1H, =CH COD), 7.17 (s, 1H, H arom), 7.22 (s, 1H, H arom), 7.40 (m, 2H, 2 H arom), 7.50-7.80 (m, 5H, 5 H arom), 7.73 (m, 1H, H arom), 8.06 (dd, $^3J_{HP} = 10.0$ Hz, $^3J_{HH} = 8.0$ Hz, 2H, 2 H arom).

³¹P{¹H} RMN (CDCl₃, 121 MHz): δ 16.2 (dd, $J_{PRh} = 138$ Hz, $J_{PP} = 58$ Hz, P-C), 122.6 (dd, $J_{PRh} = 246$ Hz, P-O).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 13.2 (d, $J_{\text{CP}} = 6$ Hz, CHMe), 16.5 (Ar-Me), 16.8 (Ar-Me), 20.5 (Ar-Me), 20.6 (Ar-Me), 28.2 (CH_2 COD), 29.0 (dd, $J_{\text{CP}} = 28$ Hz, $J_{\text{CRh}} = 13$ Hz, CH), 30.0 (2 CH_2 COD), 30.5 (CH_2 COD), 32.0 (CMe_3), 32.4 (CMe_3), 35.0 (CMe_3), 35.1 (CMe_3), 69.4 (d, $J_{\text{CP}} = 4$ Hz, CH_2), 94.5 (dd, $J_{\text{CP}} = 9$ Hz, $J_{\text{CRh}} = 6$ Hz, =CH COD), 106.2 (dd, $J_{\text{CP}} = 7$ Hz, $J_{\text{CRh}} = 7$ Hz, =CH COD), 108.7 (dd, $J_{\text{CP}} = 13$ Hz, $J_{\text{CRh}} = 5$ Hz, =CH COD), 112.0 (dd, $J_{\text{CP}} = 13$ Hz, $J_{\text{CRh}} = 5$ Hz, =CH COD), 124.7 (C_q arom), 125.3 (C_q arom), 126.2 (C_q arom), 126.7 (C_q arom), 128.5 (CH arom), 129.3 (CH arom), 129.4 (CH arom), 129.6 (CH arom), 129.8 (d, $J_{\text{CP}} = 3$ Hz, C_q arom), 130.0 (CH arom), 130.1 (CH arom), 131.0 (CH arom), 131.1 (CH arom), 131.9 (d, $J_{\text{CP}} = 2$ Hz, CH arom), 133.6 (d, $J_{\text{CP}} = 2$ Hz, CH arom), 134.2 (C_q arom), 135.5 (C_q arom), 136.3 (C_q arom), 136.3 (CH arom), 136.5 (CH arom), 137.1 (d, $J_{\text{CP}} = 4$ Hz, C_q arom), 137.2 (d, $J_{\text{CP}} = 2$ Hz, C_q arom), 144.0 (d, $J_{\text{CP}} = 13$ Hz, C_q arom), 144.8 (d, $J_{\text{CP}} = 6$ Hz, C_q arom).

HRMS (FAB): m/z 837.3085, $[\text{M-BF}_4]^+$ (masa exacta calculada para $\text{C}_{47}\text{H}_{60}\text{O}_3\text{P}_2\text{Rh}$: 837.3073).

$\text{PdCl}_2(\text{R,S})\text{-3}$ (12)

Sobre una disolución de $\text{PdCl}_2(\text{MeCN})_2$ (0.013 g, 0.050 mmol) en tolueno (5 mL) se añade el ligando fosfina-fosfito (R,S)-**3** (0.037 g, 0.054 mmol) disuelto en tolueno (5 mL). La mezcla se agita durante 3 horas y posteriormente se elimina el disolvente a presión reducida. El residuo se redissuelve en CH_2Cl_2 (10mL) y se filtra sobre un lecho de celita. La disolución se concentra hasta un cuarto del

volumen inicial y se precipita con hexano (30 mL). El sólido resultante se filtra, se lava con hexano (3 × 20 mL) y se seca a vacío. Sólido amarillo (0.025 g, 60%).

^1H RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.49 (s, 9H, CMe_3), 1.52 (s, 9H, CMe_3), 1.74 (s, 3H, Ar-Me), 1.77 (s, 3H, Ar-Me), 2.22 (s, 3H, Ar-Me), 2.24 (s, 3H, Ar-Me), 2.51 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 14.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 11.5$ Hz, $^2J_{\text{HP}} = 3.8$ Hz, 1H, CHH), 2.75 (ddd, $^2J_{\text{HH}} = 14.8$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 14.8$ Hz, $^2J_{\text{HP}} = 3.6$ Hz, 1H, CHH), 5.19 (ddd, $^3J_{\text{HH}} = 11.2$ Hz, $^3J_{\text{HH}} = 11.2$ Hz, $^3J_{\text{HP}} = 8.0$ Hz, 1H, CHPh), 6.85 (m, 2H, 2 H arom), 7.17 (m, 5H, 5 H arom), 7.41 (m, 3H, 3 H arom), 7.53-7.70 (m, 5H, 5 H arom), 7.16 (m, 2H, 2 H arom).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 121 MHz): δ 18.3 (d, $J_{\text{PP}} = 6$ Hz, P-C), 98.6 (d, P-O).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 75 MHz): δ 16.6 (Ar-Me), 16.9 (Ar-Me), 20.4 (Ar-Me), 20.5 (Ar-Me), 31.7 (CMe_3), 32.6 (CMe_3), 35.1 (m, 2 CMe_3 + PCH_2), 74.4 (m, CH), 124.7 (2 CH arom), 127.0 (C_q arom), 127.4 (C_q arom), 127.8 (C_q arom), 128.3 (CH arom), 128.7 (2 CH arom), 128.8 (2 CH arom), 129.1 (CH arom), 129.2 (CH arom), 129.3 (CH arom), 129.4 (C_q arom), 130.0 (C_q arom), 131.4 (CH arom), 132.5 (CH arom), 132.8 (CH arom), 132.9 (CH arom), 133.6 (d, $J_{\text{CP}} = 5$ Hz, CH arom), 135.0 (CH arom), 135.1 (CH arom), 135.7 (C_q arom), 136.0 (C_q arom), 136.4 (d, $J_{\text{CP}} = 5$ Hz, C_q arom), 137.1 (d, $J_{\text{CP}} = 3$ Hz, C_q arom), 138.8 (d, $J_{\text{CP}} = 6$ Hz, C_q arom), 138.9 (d, $J_{\text{CP}} = 6$ Hz, C_q arom), 145.9 (d, $J_{\text{CP}} = 14$ Hz, C_q arom), 146.1 (d, $J_{\text{CP}} = 10$ Hz, C_q arom).

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{Cl}_2\text{O}_3\text{P}_2\text{Pd} \cdot \frac{1}{2} \text{CH}_2\text{Cl}_2$ (%): C 58.82; H 5.66. Obtenido: C 59.15; H 5.82.

HRMS (FAB): m/z 829.1968, $[\text{M}-\text{Cl}]^+$ (masa exacta calculada para $\text{C}_{44}\text{H}_{50}\text{O}_3\text{P}_2\text{ClPd}$: 829.1959).

[Rh(15d)((S)-2c)]BF₄ (29)

Se disuelve el complejo [Rh(COD)((S)-2c)]BF₄ (0.018 g, 0.02 mmol) en DME (0.5 ml) y la disolución se presuriza a 4 atm de hidrógeno en un reactor Fisher-Porter. La reacción se sigue por RMN de ³¹P{¹H} tomando una alícuota cada cierto tiempo de reacción. Una vez que desaparece el material de partida, se evapora el disolvente hasta sequedad y se redissuelve en CD₂Cl₂ adicionando un exceso de **15d** (0.009 g, 0.04 mmol). Se obtiene el aducto de la enamida como mezcla de dos isómeros.

Señales características para el isómero mayoritario (**29M**).

¹H RMN (CD₂Cl₂, 500 MHz): δ 7.05 (s, 1H, H arom, H^a), 6.02 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, H arom, H^c), 4.85 (s, 1H, H arom, H^b), 4.31 ((d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, H arom, H^d), 3.31 (s, 3H, C(O)Me).

³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 162.1 MHz): δ 136.4 (dd, ¹J_{Rh,P} = 345 Hz, ²J_{P,P} = 69 Hz, P-O), 26.4 (dd, ¹J_{Rh,P} = 191 Hz, ²J_{P,P} = 69 Hz, P-C).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 125.8 MHz): δ 102.9 (CH^a), 94.8 (CH^d), 92.2 (CH^c), 85.0 (CH^b), 56.3 (OMe).

Señales características para el isómero minoritario (**29m**).

¹H RMN (CD₂Cl₂, 500 MHz): δ 6.25 (s, 1H, H arom, H^b), 5.84 (d, ³J_{H,H} = 7.0 Hz, 1H, H arom, H^c), 4.43 (s, 1H, H arom, H^d), 3.58 (s, 3H, C(O)Me).

³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 162.1 MHz): δ 139.3 (dd, ¹J_{Rh,P} = 354 Hz, ²J_{P,P} = 74 Hz, P-O), 27.7 (dd, ¹J_{Rh,P} = 191 Hz, ²J_{P,P} = 74 Hz, P-C).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ NMR (CDCl_3 , 125.8 MHz): δ 90.6 (CH^c), 91.0 (CH^b), 56.3 (OMe).

Debido a la baja intensidad de la señal del CH^d , no ha podido ser asignadas.

MS (ESI): m/z 988.4, M^+ (masa exacta calculada para $\text{C}_{55}\text{H}_{69}\text{NO}_5\text{P}_2\text{Rh}$: 988.4).

I.3.5. Síntesis de las enamidas cíclicas

N-(6-metoxi-3,4-tetrahidronaftalen-2-il)acetamida (15c)

En un matraz de 250 mL conectado a un sistema Dean-Stark se introducen la 6-metoxi-2-tetralona (1 g, 5.67 mmol), la acetamida (0.84 g, 0.014 mmol) y el ácido *p*-toluensulfónico (0.11 g, $5.68 \cdot 10^{-4}$ mmol), y tolueno (60 mL) como disolvente. La mezcla se calienta a reflujo durante 20h bajo atmósfera inerte de nitrógeno. Transcurrido este tiempo, se deja alcanzar la temperatura ambiente y se trata con una solución saturada de NaHCO_3 (150 mL), calentando a 60°C durante 30 minutos. Después de enfriar hasta la temperatura ambiente, se extrae la fase orgánica y se lava con agua (3 x 100 mL), se seca con MgSO_4 y se lleva a sequedad. El producto deseado se purifica por cromatografía en sílica gel empleando como eluyente una mezcla AcOEt/*n*-hexano (6:1), obteniéndose como un sólido blanco (0.61 g, 50%).

Punto de fusión: $124\text{-}127^\circ\text{C}$.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.43 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 2H, CH_2 anillo), 2.86 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.5$ Hz, 2H, CH_2 anillo), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 6.65 (m, 3H), 6.96 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 1H, H arom), 7.01 (s, 1H, =CH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 125.8 MHz): δ 24.8 (s, CH_3), 27.5 (s, CH_2 anillo), 28.5 (s, CH_2 anillo), 55.4 (s, OMe), 111.3 (s, =CH), 111.4 (s, CH arom), 113.7 (s, CH arom), 127.1 (s, CH arom), 127.7 (s, = C_q), 132.8 (s, C_q arom), 134.5 (s, C_q arom), 158.1 (s, C_q arom), 168.4 (s, C=O).

HRMS (EI): m/z 217.1102, M^+ (masa exacta calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 217.1103).

***N*-(8-metoxi-3,4-dihidronaftalen-2-il)-acetamida (15e)**

El procedimiento de síntesis empleado para dicha enamida es análogo al utilizado para **15c**. Sólido blanco tras recristalizar el producto de una mezcla CH_2Cl_2 /hexano (1:1) (0.6 g, 50%).

Punto de fusión: 168-171°C.

^1H RMN (CDCl_3 , 500 MHz): δ 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.52 (t, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 2H, CH_2 anillo), 2.86 (t, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 2H, CH_2 anillo), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 6.65 (sa, 1H, NH), 6.70 (d, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 2H, H arom), 7.03 (t, $^3J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 1H, H arom), 7.17 (s, 1H, =CH).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 125.8 MHz): δ 24.8 (s, CH_3), 26.9 (s, CH_2 anillo), 28.4 (s, CH_2 anillo), 55.6 (s, OMe), 105.7 (s, =CH), 108.9 (s, CH arom), 119.8 (s, CH arom), 123.4 (s, = C_q), 126.4 (s, CH arom), 134.4 (s, C_q arom), 135.0 (s, C_q arom), 154.7 (s, C_q arom), 168.2 (s, C=O).

HRMS (EI): m/z 217.1110, M^+ (masa exacta calculada para $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{NO}_2$: 217.1103).

***N*-(6-Br-3,4-dihidronaftalen-2-il)-acetamida (15f)**

El procedimiento de síntesis empleado para dicha enamida es similar al utilizado para **15c**. El producto se recristaliza en tolueno obteniéndose como un sólido blanco (0.34 g, 30%).

Punto de fusión: 196-199°C.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 2.12 (s, 3H, CH₃), 2.41 (t, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 2H, CH₂ anillo), 2.85 (t, ³J_{HH} = 8.1 Hz, 2H, CH₂ anillo), 6.58 (sa, 1H, NH), 6.89 (d, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 1H, H arom), 7.07 (s, 1H, =CH), 7.19 (s, 1H, H arom), 7.24 (d, ³J_{HH} = 8.0 Hz, 1H, H arom).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 125.8 MHz): δ 24.9 (s, CH₃), 27.5 (s, CH₂ anillo), 27.8 (s, CH₂ anillo), 110.5 (s, =CH), 119.0 (s, =C_q), 127.6 (s, CH arom), 129.8 (s, CH arom), 130.0 (s, CH arom), 133.8 (s, C_q arom), 134.7 (s, C_q arom), 135.3 (s, C_q arom), 168.5 (s, C=O).

HRMS (EI): m/z 265.0103, M⁺ (masa exacta calculada para C₁₂H₁₂NOBr: 265.0102).

I.3.6. Reacciones de hidrogenación enantioselectiva de las enamidas

En una cámara seca en un vial de 2 mL se disuelve la olefina (0.036 mmol), el ligando fosfina-fosfito (0.39 μmol) y [Rh(COD)₂]BF₄ (0.35 μmol) en CH₂Cl₂ (0.5 mL). El vial se introduce en un reactor modelo HEL CAT18, que permite la

preparación de 18 reacciones simultáneamente. El reactor se purga tres veces con hidrógeno y finalmente se presuriza a 20 atm. La reacción se mantiene con agitación mecánica a la temperatura y durante el tiempo especificado. Transcurrido el tiempo de reacción, el reactor se despresuriza y la disolución resultante se evapora bajo presión reducida. La conversión se determina mediante RMN de ^1H del residuo resultante. Este residuo se disuelve en acetato de etilo y se filtra por un lecho de silica gel para eliminar los restos del catalizador. El producto hidrogenado se obtiene por evaporación bajo presión reducida del residuo resultante. El exceso enantiomérico de este producto se determina por HPLC o GC quiral.

***N*-(1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-2-il)-acetamida (20a)**: GC, Supelco β -DEX 110; 100 °C (2 min), then 2 °C/min up 190 °C; 28.0 psi He; $t_1(-)$ = 46.41 min, $t_2(+)$ = 46.59 min.

***N*-(1,2,3,4-Tetrahidronaftalen-2-il)-benzamida (20b)**: HPLC, OJH 90:10/ hexane:i-PrOH, t_1 = 18.5 min., t_2 = 22.3 min.

***N*-(7-metoxi-1,2,3,4-dihidronaftalen-2-il)-acetamida (20d)**: HPLC, OJH 90:10/ hexane:i-PrOH, t_1 = 20.6 min., t_2 = 32.9 min.

1,2,3,4-dihidronaftalen-2-il-acetato (21a): HPLC, OJH 99.5:0.5/ hexane:i-PrOH, t_1 = 12.5 min., t_2 = 14.3 min.

***O*-(1,2,3,4-dihidronaftalen-2-il)-dimetilaminocarbamato (22)**: HPLC, OJH 99.5:0.5/ hexane:i-PrOH, t_1 = 16.7 min., t_2 = 20.4 min.

***N*-(1,2,3,4-dihidronaftalen-1-il)-acetamida (23)**: HPLC, OJH 99.5:0.5/ hexane:i-PrOH, t_1 = 14.6 min., t_2 = 15.6 min.

***N*-(6-metoxi-1,2,3,4-dihidronaftalen-2-il)-acetamida (20c)**

Punto de fusión: 109-112°C.

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.79 (m, 1H, CH₂ anillo), 1.98 (s, 3H, CH₃), 2.03 (m, 1H, CH₂ anillo), 2.57 (dd, ³J_{HH} = 7.7 Hz, ²J_{HH} = 16.0 Hz, 1H, CH₂ anillo), 2.85 (m, 2H, CH₂ anillo), 3.05 (dd, ³J_{HH} = 4.9 Hz, ²J_{HH} = 15.9 Hz, 1H, CH₂ anillo), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 4.28 (m, 1H, CHN), 5.51 (sa, 1H, NH), 6.64 (d, J_{HH} = 2.5 Hz, 1H, H arom), 6.70 (dd, ³J_{HH} = 2.4 Hz, ³J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H arom), 6.97 (d, J_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H arom).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100.6 MHz): δ 23.7 (s, CH₃), 27.3 (s, CH₂ anillo), 28.5 (s, CH₂ anillo), 35.0 (s, CH₂ anillo), 45.5 (s, CHN), 55.4 (s, OMe), 112.5 (s, CH arom), 113.5 (s, CH arom), 126.0 (s, C_q arom), 130.52 (s, CH arom), 136.7 (s, C_q arom), 158.1 (s, C_q arom), 169.9 (s, C=O).

HRMS (EI): m/z 219.1256, M⁺ (masa exacta calculada para C₁₃H₁₇NO₂: 219.1259).

[α]_D²⁰ = -25.1 (c 0.1, CHCl₃).

Chiralcel OJH, 30 °C, hexano/2-propanol 90: 10, flujo 1.0 mL/min., t₁ = 20.82 min., t₂ = 30.7 min.

***N*-(6-Br-1,2,3,4-dihidronaftalen-2-il)-acetamida (20f)**

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.73 (m, 1H, CH₂ anillo), 1.99 (s, 3H, CH₃), 2.04 (m, 1H, CH₂ anillo), 2.57 (dd, ³J_{HH} = 8.1 Hz, ²J_{HH} = 16.5 Hz, 1H, CH₂ anillo), 2.85 (m, 2H, CH₂ anillo), 3.07 (dd, ³J_{HH} = 4.8 Hz, ³J_{HH} = 16.5 Hz, 1H, CH₂ anillo),

4.27 (m, 1H, CHN), 5.48 (sa, 1H, NH), 6.93 (d, $^3J_{\text{HH}}=8.0$ Hz, 1H, H arom), 7.23 (m, 2H, H arom).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 125.8 MHz): δ 23.7 (s, CH_3), 27.0 (s, CH_2 anillo), 28.4 (s, CH_2 anillo), 29.9 (s, CH_2 anillo), 35.4 (s, CH_2 anillo), 45.0 (s, CHN), 129.2 (s, CH arom), 131.2 (s, CH arom), 131.7 (s, CH arom), 133.1 (s, C_q arom), 137.9 (s, C_q arom), 162.6 (s, C_q arom), 169.7 (s, C=O).

HRMS (EI): m/z 267.0094, M^+ (masa exacta calculada para $\text{C}_{12}\text{H}_{14}\text{NOBr}$: 267.0082).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19$ (c 0.1, CHCl_3).

Chiralcel OJH, 30 °C, hexano/2-propanol 90: 10, flujo 1.0 mL/min., $t_1 = 11.09$ min., $t_2 = 13.18$ min.

***N*-(8-metoxi-1,2,3,4-dihidronaftalen-2-il)-acetamida (20e)**

Punto de fusión: 119-122°C.

^1H RMN (CDCl_3 , 400 MHz): δ 1.76 (m, 1H, CH_2 anillo), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.04 (m, 1H, CH_2 anillo), 2.45 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, 1H, CH_2 anillo), 2.85 (m, 2H, CH_2 anillo), 3.06 (dd, $^3J_{\text{HH}} = 6.0$ Hz, $^2J_{\text{HH}} = 17.3$ Hz, 1H, CH_2 anillo), 3.8 (s, 3H, OCH_3), 4.27 (m, 1H, CHN), 5.65 (sa, 1H, NH), 6.67(d, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 1H, H arom), 6.73 (d, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 1H, H arom), 7.12 (t, $^3J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 1H, H arom).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 125.8 MHz): δ 23.6 (s, CH_3), 27.3 (s, CH_2 anillo), 28.3 (s, CH_2 anillo), 29.8 (s, CH_2 anillo), 45.3 (s, CHN), 55.4 (s, *OMe*), 107.2 (s, CH arom), 121.1 (s, CH arom), 123.1 (s, C_q arom), 126.6 (s, CH arom), 137.0 (s, C_q arom), 157.6 (s, C_q arom), 170.0 (s, C=O).

HRMS (ED): m/z 219.1258, M^+ (masa exacta calculada para $C_{13}H_{17}NO_2$: 219.1259).

$[\alpha]_D^{20} = -27$ (c 0.1, $CHCl_3$).

Chiralcel OJH, 30 °C, hexano/2-propanol 90: 10, flujo 1.0 mL/min. , $t_1 = 12.12$ min., $t_2 = 13.54$ min.

Pivaloato de 1,2,3,4-dihidronaftalen-2-ilo (21b)

1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.19 (s, 9H, Me_3), 1.95 (m, 1H, CH_2 anillo), 2.02 (m, 1H, CH_2 anillo), 2.85 (m, 2H, CH_2 anillo), 2.95 (m, 1H, CH_2 anillo), 3.11 (dd, $^3J_{HH} = 5.1$ Hz, $^2J_{HH} = 16.7$ Hz, 1H, CH_2 anillo), 5.19 (sa, 1H, CHO), 7.06-7.12 (m, 4H, H arom).

$^{13}C\{^1H\}$ RMN ($CDCl_3$, 125.8 MHz): δ 26.6 (s, CH_2 anillo), 27.3 (s, CMe_3), 27.9 (s, CH_2 anillo), 34.6 (s, CH_2 anillo), 38.9 (s, CMe_3), 69.4 (s, CHO), 126 (s, CH arom), 126.1 (s, CH arom), 128.7 (s, CH arom), 129.4 (s, CH arom), 133.9 (s, C_q arom), 135.8 (s, C_q arom), 178.3 (s, C=O).

Chiralcel OJH, 30 °C, hexano/2-propanol 99.5: 0.5, flujo 1.0 mL/min., $t_1 = 5.36$ min., $t_2 = 5.73$ min.

I.3.7. Reacciones de deuteración catalíticas

Las reacciones fueron preparadas en un reactor modelo HEL-18 CAT como viene descrito en el procedimiento de hidrogenación. El reactor se purga con argón, es sometido a vacío parcialmente y se carga con D₂ a 20 atm. La reacción se mantiene con agitación mecánica a la temperatura y durante el tiempo especificado. Transcurrido el tiempo de reacción, el reactor se despresuriza y la disolución resultante se evapora bajo presión reducida. La conversión se determina mediante RMN de ¹H del residuo resultante. Este residuo se disuelve en acetato de etilo y se filtra por un lecho de silica gel para eliminar los restos del catalizador. El producto deuterado se obtiene por evaporación bajo presión reducida del residuo resultante. El exceso enantiomérico de este producto se determina por HPLC o GC quiral.

***N*-(6-metoxi-1,2-dideutero-3,4-dihidronaftalen-2-il)-acetamida (20c-D2)**

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.77 (m, 1H, CH₂), 1.98 (s, 3H, CH₃), 2.02 (m, 1H, CH₂), 2.55 (s, 1H, CH₂), 2.85 (m, 2H, CH₂), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 5.61 (sa, 1H, NH), 6.63 (d, *J*_{HH} = 2.4 Hz, 1H, H arom), 6.70 (dd, ³*J*_{HH} = 2.4 Hz, ²*J*_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H arom), 6.97 (d, *J*_{HH} = 8.4 Hz, 1H, H arom).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 125.8 MHz): δ 23.7 (CH₃), 27.3 (CH₂), 28.5 (CH₂), 34.6 (t, ¹*J*_{CD} = 20.1 Hz, CDH), 45.0 (t, ¹*J*_{CD} = 21.4 Hz, CDN), 55.4 (OCH₃), 112.5 (CH arom), 113.5 (CH arom), 126.1 (C_q arom), 130.5 (CH arom), 136.8 (C_q arom), 158.1 (C_q arom), 169.7 (C=O).

HRMS (EI): m/z 221.1365 M^+ (masa exacta calculada para $C_{13}H_{15}D_2NO_2$: 221.1385).

***N*-(7-metoxi-1,2-dideutero-3,4-dihidronaftalen-2-il)-acetamida (20d-D2)**

1H RMN ($CDCl_3$, 500 MHz): δ 1.77 (m, 1H, CH_2), 1.98 (s, 3H, CH_3), 2.02 (m, 1H, CH_2), 2.60 (s, 1H, CH_2), 2.82 (m, 2H, CH_2), 3.78 (s, 3H, OCH_3), 5.53 (sa, 1H, NH), 6.59 (d, $J_{HH} = 2.4$ Hz, 1H, H arom), 6.72 (dd, $^3J_{HH} = 2.4$ Hz, $^2J_{HH} = 8.4$ Hz, 1H, H arom), 7.02 (d, $J_{HH} = 8.4$ Hz, 1H, H arom).

$^{13}C\{^1H\}$ RMN ($CDCl_3$, 125.8 MHz): δ 23.8 (CH_3), 26.1 (CH_2), 28.7 (CH_2), 35.7 (t, $^1J_{CD} = 20$ Hz, CHD), 44.8 (t, $^1J_{CD} = 21$ Hz, CDN), 55.4 (OCH_3), 112.8 (CH arom), 114.2 (CH arom), 127.7 (C_q arom), 129.9. (CH arom), 135.2 (C_q arom), 157.9 (C_q arom), 169.8 (C=O).

HRMS (EI): m/z 221.1378 M^+ (masa exacta calculada para $C_{13}H_{15}D_2NO_2$: 221.1385).

***N*-(1,2-dideutero-3,4-dihidronaftalen-1-il)-acetamida (23-D2)**

¹H RMN (CDCl₃, 500 MHz): δ 1.82 (m, 3H, CH₂), 2.02 (s, 3H, CH₃), 2.78 (m, 2H, CH₂), 5.72 (sa, 1H, NH), 7.10 (m, 1H, H arom), 7.17 (m, 2H, H arom), 7.28 (m, 1H, H arom).

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 125.8 MHz): δ 19.9 (CH₃), 23.7(CH₂), 29.4 (CH₂), 29.8 (t, ¹J_{CD} = 20.13 Hz, CHD), 47.3 (t, ¹J_{CD} = 8.8 Hz, CDN), 126.4 (CH arom), 127.5 (CH arom), 128.9 (CH arom), 129.3 (CH arom), 136.7 (C_q arom), 137.8 (C_q arom), 169.3 (C=O).

HRMS (EI): m/z 191.1279 M⁺ (masa exacta calculada para C₁₂H₁₃D₂NO: 191.1279).

I.4. Referencias

¹ a) Palmer, A.M.; Zanotti-Gerosa, A.; *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2010**, *13*, 698. b) Xie, J.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1713. c) Gopalaiah, K.; Kagan, H. B. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 4599. d) Wang, D.-S.; Chen, Q.-A.; Lu, S.-M.; Zhou, Y.-G. *Chem. Rev.* **2012**, *112*, 2557. e) Ager, D. J.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 3340. f) Xie, J.-H.; Zhu, S.-F.; Zhou, Q.-L. *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4126. g) Yu, Z.; Yin, W.; Jiang, Q. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 6060. h) Lida, T.; Mase, T. *Curr. Opin. Drug Discovery Dev.* **2002**, *5*, 834. i) Blaser, H.-U.; Malan, C.; Pugin, B.; Spindler, F.; Steiner, H.; Studer, M. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 103. j) Lennon, I. C.; Pilkington, C. J. *Synthesis* **2003**, 1639. k) Blaser, H.-U.; Pugin, B.; Spindler, F. *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2005**, *231*, 1. l) Farina, V.; Reeves, J. T.; Senanayake, C. H.; Song, J. J. *Chem. Rev.* **2006**, *106*, 2734. m) Blaser, H.-U.; Pugin, B.; Spindler, F.; Thommen, M. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1240. n) Johnson, N. B.; Lennon, I. C.; Moran, P. H.; Ramsden, J. A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1291. ñ) Saudan, L. A. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1309. o) Shimizu, H.; Nagasaki, I.; Matsumura, K.; Sayo, N.; Saito, T. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1385. p) *Green Chemistry In The Pharmaceutical Industry*. Dunn, P. J.; Wells, A. S.; Williams, M. T. Wiley-VCH, Weinheim, 1st ed. 2010. q) Busacca, C. A.; Fandrick, D. R.; Song, J. J.; Senanayake, C. H. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 1825.

² *Asymmetric Catalysis On Industrial Scale: Challenges, Approaches, And Solutions*, Blaser, H.-U.; Federsel, H.-J.; Wiley-VCH, Weinheim, 2nd ed. 2010.

³ a) Li, W.; Hou, G.; Sun, X.; Shang, G.; Zhang, W.; Zhang, X. *Pure Appl. Chem.* **2010**, *82*, 1429. b) Teichert, J. F.; Feringa, B. L. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 2486. c) Wassenaar, J.; Reek, J. N. H. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, *9*, 1704. d) Gladiali, S.; Alberico, E.; Junge, K.; Beller, M. *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 3744. e) Van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Claver, C.; Pàmies, O.; Diéguez, M. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2077. f) Fernández-Pérez, H.; Etayo, P.; Panossian, A.; Vidal-Ferran, A. *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 2119. g) Lühr, S.; Holz, J.; Börner, A. *Chem. Cat. Chem.* **2011**, *3*, 1708.

⁴ Gridnev, I. D.; Imamoto, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 633.

⁵ Gridnev, I. D.; Higashi, N.; Asakura, K.; Imamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7183.

⁶ Gridnev, I. D.; Higashi, N.; Imamoto, T. *Organometallics* **2001**, *20*, 4542.

⁷ a) Gridnev, I. D.; Yasutake, M.; Imamoto, T.; Beletskaya, I. P. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **2004**, *101*, 5385. b) Giernoth, R.; Heinrich, H.; Adams, N. J.; Deeth, R. J.; Bargon, J.; Brown, J. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12381-12382.

⁸ Burk, M. J.; Martínez, J. P.; Feaster, J. E.; Cosford, N. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4399.

⁹ a) Halpern, J. En *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed; Academic Press: Orlando, 1985; pp 41-69. b) Landis, C. R.; Halpern, J. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1746.

¹⁰ Feldgus, S.; Landis, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12714.

¹¹ Burk, M. J.; Casy, G.; Johnson, N. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6084.

¹² Gridnev, I. D.; Yasutake, M.; Higashi, N.; Imamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5268.

- ¹³ Kadyrov, R.; Freier, T.; Heller, D.; Michalik, M.; Selke, R. *J. Chem. Soc.; Chem. Commun.* **1995**, 1745.
- ¹⁴ a) Rubio, M.; Suárez, A.; Pizzano, A. *Chem. Comm.* **2005**, 628. b) Rubio, M.; Vargas, S.; Suárez, A.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1821.
- ¹⁵ Fernández-Pérez, H.; Donald, S. M. A.; Munslow, I. J.; Benet-Buchholz, J.; Maseras, F.; Vidal-Ferran, A. *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 6495-6508.
- ¹⁶ a) Donoghue, P. J.; Helquist, P.; Norrby, P. O.; Wiest, O. *J. Chem. Theory Comput.* **2008**, *4*, 1313. b) Donoghue, P. J.; Helquist, P.; Norrby, P. O.; Wiest, O. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 410.
- ¹⁷ a) Scott, J. W.; Kieth, D. D.; Nix, G., Jr.; Parrish, D. R.; Remington, S.; Roth, G. P.; Townsend, J. M.; Valentine, D., Jr.; Yang, R. *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 5086. b) Vineyard, B. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, D. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *99*, 5946.
- ¹⁸ Burk, M. J.; Feaster, J. E.; Nugent, W. A.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125.
- ¹⁹ Sun, T.; Hou, G.; Ma, M.; Zhang, X. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 253.
- ²⁰ Burk, M. J.; Kalberg, C. S.; Pizzano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4345-4353.
- ²¹ D. Heller.; Drexler, H.-J.; Spannenberg, A.; Heller, B.; You, J.; Baumann, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 777-780.
- ²² Preetz, A.; Baumann, W.; Drexler, H.-J.; Fischer, C.; Sun, J.; Spannenberg, A.; Zimmer, O.; Hell, W.; Heller, D. *Chemistry – An Asian Journal* **2008**, *3*, 1979.
- ²³ *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H.; Eds; Springer-Verlag: Heidelberg, 1999, Vol 1-3.
- ²⁴ Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998

²⁵ Knowles, W. S. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, 345, 3.

²⁶ a) Nájera, C.; Sansano, J. M. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 4584. b) Adamczyk, M.; Akireddy, S. R.; Reddy, R. E. *Org. Lett.* **2001**, 3, 3157. c) Liu, J.; Deng, X.; Fitzgerald, A. E.; Sales, Z. S.; Venkatesan, H.; Mani, N. S. *Org. Biomol. Chem.* **2011**, 9, 2654. d) Pippel, M.; Boyce, K.; Venkatesan, H.; Phuong, V. K.; Yan, W.; Barrett, T. D.; Lagaud, G.; Li, L.; Morton, M. F.; Prendergast, C.; Wu, X.; Shankley, N. P.; Rabinowitz, M. H. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, 19, 6376. e) Etayo, P.; Núñez-Rico, J. L.; Fernández-Pérez, H.; Vidal-Ferran, A. *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 13978. f) Han, X.; Civiello, R. L.; Fang, H.; Wu, D.; Gao, Q.; Chaturvedula, P. V.; Macor, J. E.; Dubowchik, G. M. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 8502. g) Chaturvedula, P. V.; Chen, L.; Civiello, R.; Degnan, A. P.; Dubowchik, G. M.; Han, X.; Jiang, X. J. J.; Macor, J. E.; Poindexter, G. S.; Tora, G. O.; Luo, G. *US Pat.* **2007**, 0,149,503. h) Praquin, C. F. B.; de Koning, P. D.; Peach, P. J.; Howard, R. M.; Spencer, S. L. *Org. Process. Res. Dev.* **2011**, 15, 1124. i) Imamoto, T.; Tamura, K.; Zhang, Z.; Horiuchi, Y.; Sugiya, M.; Yoshida, K.; Yanagisawa, A.; Gridnev, I. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 1754. j) Boaz, N. W.; Large, S. E.; Jr. Ponasik, J. A.; Moore, M. K.; Barnette, T.; Nottingham, W. D. *Org. Process Res. Dev.* **2005**, 9, 472.

²⁷ a) Lorenz, J. C.; Busacca, C. A.; Feng, X.; Grinberg, N.; Haddad, N.; Johnson, J.; Kapadia, S.; Lee, H.; Saha, A.; Sarvestani, M.; Spinelli, E. M.; Varsolona, R.; Wei, X.; Zeng, X.; Senanayake, C. H. *J. Org. Chem.* **2010**, 75, 1155. b) Kenda, B. M.; Matagne, A. C.; Talaga, P. E.; Pasau, P. M.; Differding, E.; Lallemand, B. I.; Frycia, A. M.; Moureau, F. G.; Klitgaard, H. V.; Gillard, M. R.; Fuks, B.; Michel, P. *J. Med. Chem.* **2004**, 47, 530. c) Surtees, J.; Marmon, V.; Differding, E.;

Zimmermann, V. *PGT Pat. Appl.* WO01/64637, **2001**. d) Hu, Z.; Han, W. *Tetrahedron Letters* **2008**, *49*, 901.

²⁸ a) Kuwano, R.; Ito, Y. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1232. b) Etayo, P.; Núñez-Rico, J. L.; Vidal-Ferran, A. *Organometallics* **2011**, *30*, 6718.

²⁹ a) Bruneau, C.; Renaud, J.-L.; Jerphagnon, T. *Coord. Chem. Rev.* **2008**, *252*, 532. b) Weiner, B.; Szymanski, W.; Janssen, D. B.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 1656. c)

Magano, J., Conway, B.; Bowles, D.; Nelson, J., Nanninga, T. N.; Winkle, D. D.; Wu, H.; Chen, M. H. *Tetrahedron Lett.* **2009**, *50*, 6329. d) Birch, M.; Challenger, S.; Crochard, J.-P.; Fradet, D.; Jackman, H.; Luan, A., Madigan, E.; McDowall, N.; Meldrum, K.; Gordon, C. M.; Widegren, M.; Yeo, S. *Org. Process. Res. Dev.* **2011**, *15*, 1172. e) Wehner, V.; Blum, H.; Kurz, M.; Stilz, H. U. *Synthesis* **2002**, 2023.

³⁰ Hansen, K. B.; Hsiao, Y.; Xu, F.; Rivera, N.; Clausen, A.; Kubryk, M.; Krska, S.; Rosner, T.; Simmons, B.; Balsells, J.; Ikemoto, N.; Sun, Y.; Spindler, F.; Malan, C.; Grabowski, E. J. J.; Armstrong, J. D. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8798.

³¹ Nugent, T. C.; El-Shazly, M. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 753.

³² Harrison, P.; Meek, G. *Tetrahedron Letters* **2004**, *45*, 9277.

³³ Zhang, W.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5515.

³⁴ Franceschini, N.; Joy, M. S.; Kshirsagar, A. *Expert Opin. Invest. Drugs* **2003**, *12*, 1413.

³⁵ Wang, T.; Lamb, M. L.; Scott, D. A.; Wang, H.; Block, M. H.; Lyne, P. D.; Lee, J. W.; Davies, A. M.; Zhang, H.-J.; Zhu, Y.; Gu, F.; Han, Y.; Wang, B.;

Mohr, P. J.; Kaus, R. J.; Josey, J. A.; Hoffmann, E.; Thress, K.; MacIntyre, T.; Wang, H.; Omer, C. A.; Yu, D. *J. Med. Chem.* **2008**, *51*, 4672.

³⁶ O'Shea, P. D.; Gauvreau, D.; Gosselin, F.; Hughes, G.; Nadeau, C.; Roy, A.; Shultz, C. S. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 4547.

³⁷ Wallace, D. J.; Campos, K. R.; Shultz, C. S.; Klapars, A.; Zewge, D.; Crump, B. R.; Phenix, B. D.; McWilliams, J. C.; Krska, S.; Sun, Y.; Chen, C.-Y.; Spindler, F. *Org. Process. Res. Dev.* **2009**, *13*, 84.

³⁸ Núñez-Rico, J. L.; Fernández- Pérez, H.; Benet-Buchholz, J.; Vidal-Ferran, A. *Organometallics* **2010**, *29*, 6627.

³⁹ a) Vargas, S.; Suárez, A.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Chem.-Eur. J.* **2008**, *14*, 9856. b) Chávez, M. A.; Vargas, S.; Suárez, A.; Álvarez, E., Pizzano, A. *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2775.

⁴⁰ Frampton, J. E.; Curran, M. P. *Drugs* **2007**, *67*, 1767.

⁴¹ a) Lefort, L.; Boogers, J. A. F.; de Vries, A. H. M.; de Vries, J. G.; *Top. Catal.* **2006**, *40*, 185. b) Boogers, J. A. F.; Felfer, U.; Kotthaus, M.; Lefort, L.; Steinbauer, G.; De Vries, A. H. M.; De Vries, J. G. *Org. Process. Res. Dev.* **2007**, *11*, 585.

⁴² Sturm, T.; Weissensteiner, W., Spindler, F. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 160.

⁴³ Chen, W.; McCormack, P. J., Mohammed, K.; Mbafor, W.; Roberts, S. M.; Whittall, J. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4141.

⁴⁴ Beck, G.; *Synlett* **2002**, 837.

⁴⁵ a) White, J. D.; Hrcniar, P.; Stappenbeck, F. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5250. b) Burk, M. J.; Bienewald, F.; Harris, M.; Zanotti-Gerosa, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1931. c) Berens, U.; Burk, M. J.; Gerlach, A.; Hems, W. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1981.

- ⁴⁶ Aschcroft, C. P.; Challenger, S.; Derrick, A. M.; Storey, R.; Thomson, N. M. *Org. Process Res. Dev.* **2003**, *7*, 362.
- ⁴⁷ Burk, M. J.; Bienewald, F.; Challenger, S.; Derrick, A.; Ramsden, J. A. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 3290.
- ⁴⁸ Ikemoto, T.; Nagata, T.; Yamano, M.; Ito, T.; Mizuno, Y.; Tomimatsu, K. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 7757.
- ⁴⁹ a) Burk, M. J.; De Koning, P. D.; Grote, T. M.; Hoekstra, M. S.; Hoge, G.; Jennings, R. A.; Kissel, W. S.; Le, T. V.; Lennon, I.C.; Mulhern, T. A.; Ramsden, J. A.; Wade, R. A. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 5731. b) Hoge, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10219. c) Hoge, G.; Wu, H.-P.; Kissel, W. S.; Pflum, D. A.; Greene, D. J.; Bao, J. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5966.
- ⁵⁰ Yuen, P.-W.; Kanter, G. D.; Taylor, C. P.; Vartanian, M. G. *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **1994**, *4*, 823.
- ⁵¹ Wang, X.; Guram, A.; Caille, S.; Hu, J.; Preston, J. P.; Ronk, M.; Walker, S. *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1881.
- ⁵² Gross, T.; Chou, S.; Dyke, A.; Dominguez, B.; Groarke, M.; Medlock, J.; Ouellette, M.; Reddy, J. P.; Seger, A.; Zook, S.; Zanotti-Gerosa, A. *Tetrahedron Lett.* **2012**, *53*, 1025.
- ⁵³ Nepicastat: Stanley, W. C.; Li, B.; Bonhaus, D. W.; Johnson, L. G.; Lee, K.; Porter, S.; Walker, K.; Martinez, G.; Eglen, R. M.; Whiting, R. L.; Hegde, S. S. *Brit. J. Pharm.* **1997**, *121*, 1803. SR58611A: Hu, B.; Jennings, L. L. *Prog. Med. Chem.* **2003**, *41*, 167. AR-A2: Federsel, H.-J.; Hedberg, M.; Qvarnström, F. R.; Sjögren, M. P. T.; Tian, W. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 1377. Rotigotine: Chen, J. J.; Swope, D. M.; Dashtipour, K.; Lyons, K. E. *Pharmacotherapy* **2009**, *29*, 1452. LY274600: Foreman, M. M.; Fuller, R. W.; Leander, J. D.; Nelson, D. L.;

Calligaro, D. O.; Lucaites, V. L.; Wong, D. T.; Zhang, L.; Barrett, J. E.; Schaus, J. M. *Drug Dev. Res.* **1995**, *34*, 66. Terutroban: Osende, J. I.; Shimbo, D.; Fuster, V.; Dubar, M.; Badimon, J. J. *J. Thromb. Haemost.* **2004**, *2*, 492.

⁵⁴ Dupau, P.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 331.

⁵⁵ Renaud, J. L.; Dupau, P.; Hay, A. E.; Guingouain, M.; Dixneuf, P. H.; Bruneau, C. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 230.

⁵⁶ Devocelle, M.; Mortreux, A.; Agbossou, F.; Dormoy, J.-R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 4551.

⁵⁷ Pautigny, C.; Debouit, C.; Vayron, P.; Ayad, T.; Ratovelomanana-Vidal, V. *Tetrahedron: Asymm.* **2010**, *21*, 1382.

⁵⁸ a) Hoen, R.; van den Berg, M.; Bernsmann, H.; Minnaard, A. J.; de Vries, J. G.; Feringa, B. L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1433. b) Bernsmann, H.; van den Berg, M.; Hoen, R.; Minnaard, A. J.; Mehler, G.; Reetz, M. T.; De Vries, J. G.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 943. c) Pignataro, L.; Boghi, M.; Civera, M.; Carboni, S.; Piarulli, U.; Gennari, C. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 1383. d) Tang, W.; Chi, Y.; Zhang, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1695.

⁵⁹ Zhang, Z.; Zhu, G.; Jiang, Q.; Xiao, D.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1774.

⁶⁰ Breuil, P.-A. R.; Reek, J. N. H. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 6225.

⁶¹ Jiang, X.-B.; Lefort, L.; Goudriaan, P. E.; de Vries, A. H. M.; van Leeuwen, P. W. N. M.; de Vries, J.G. ; Reek, J. N. H. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 1223-1227.

⁶² Meeuwissen, J.; Kuil, M.; van der Burg, A. M.; Sandee, A. J.; Reek, J. N. H. *Chem. Eur. J.* **2009**, *15*, 10272.

- ⁶³ Patureau, F. W.; de Boer, S.; Kuil, M.; Meeuwissen, J.; Breuil, P.-A. R.; Siegler, M. A.; Spek, A. L.; Sandee, A. J.; de Bruin, B.; Reek, J. N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6683.
- ⁶⁴ a) Suárez, A.; Méndez-Rojas, M. A.; Pizzano, A. *Organometallics* **2002**, *21*, 4611-4621.
- ⁶⁵ a) van Leeuwen, P. W. N. M.; Kamer, P. C. J.; Reek, J. N. H.; Dierkes, P. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2741.
- b) Birkholz, M.-N.; Freixa, Z.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 1099.
- ⁶⁶ a) RajanBabu, T. V.; Ayers, T. A.; Halliday, G. A.; You, K. K.; Calabrese, J. C. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6012. b) Huang, H.; Zheng, Z.; Luo, H.; Bai, C.; Hu, X.; Chen, H. *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4137. c) Baber, A.; de Vries, J. G.; Orpen, A. G.; Pringle, P. G.; von der Luehe, K. *Dalton Transactions* **2006**, *0*, 4821.
- ⁶⁷ Vargas, S.; Rubio, M.; Suárez, A.; del Río, D.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Organometallics* **2006**, *25*, 961.
- ⁶⁸ Sergio Vargas Rodríguez, *Tesis Doctoral*. Universidad de Sevilla, 2008.
- ⁶⁹ a) Fryzuk, M. D.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5491. b) Herseczki, Z.; Gergely, I.; Hegedüs, C.; Szöllösy.; Bakos, J. *Tetrahedron Asymmetry* **2004**, *15*, 1673.
- ⁷⁰ Wassenaar, J.; Kuil, M.; Spek, A. L.; Reek, J. N. H. *Chem.-Eur. J.* **2010**, *16*, 6509.
- ⁷¹ Feldgus, S.; Landis, C. R. *Organometallics* **2001**, *20*, 2374.
- ⁷² Gridnev, I. D.; Imamoto, T.; Hoge, G.; Kouchi, M.; Takahashi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2560-2572

- ⁷³ a) Dupau, P.; Le Gendre, P.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Synlett* **1999**, 1999,1832-1834. b) Dupau, P.; Le Gendre, P.; Bruneau, C.; Dixneuf, P. H. *Tetrahedron; Asymmetry* **1999**, *10*, 3467-3471.
- ⁷⁴ B.-J. Li, L. Xu, Z.-H. Wu, B.-T. Guan, C.-L. Sun, B.-Q. Wang, Z.-J. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14656-14657.
- ⁷⁵ L. Xu, B.-J. Li, Z.-H. Wu, X.-Y. Lu, B.-T. Guan, B.-Q. Wang, K.-Q. Zhao, Z.-J. Shi, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 884-887
- ⁷⁶ Beller, M. *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 2912–2917
- ⁷⁷ a) Deerenberg, S.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Organometallics* **2000**, *19*, 2065. b) Ohashi, A.; Imamoto, T. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 373.
- ⁷⁸ a) Imamoto, T.; Watanabe, J.; Wada, Y.; Masuda, H.; Yamada, H.; Tsuruta, H.; Matsukawa, S.; Yamaguchi, K.; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 1635-1636, b) Dolhem, F.; M. J. Johansson.; Antonsson, T.; Kann, N.; *J. Comb. Chem.* **2007**, *9*, 477-486
- ⁷⁹ a) Schrock, R. R.; Osborn, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 2134. b) Schrock, R. R.; Osborn, J. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4450.
- ⁸⁰ Fischer, C.; Kohrt, C.; Drexler, H.-J.; Baumann, W.; Heller, D. *Dalton Transactions* **2011**, *40*, 4162.
- ⁸¹ Singewald, E. T.; Slone, C. S.; Stern, C. L.; Mirkin, C. A.; Yap, G. P. A.; Liable-Sands, L. M.; Rheingold, A. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 3048-3056.
- ⁸² Fischer, C.; Thede, R.; Drexler, H.-J.; König, A.; Baumann, W.; Heller, D. *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 11920.
- ⁸³ Gridnev, I. D.; Higashi, N.; Imamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10486-10487.

- ⁸⁴ Jinesh, C. M.; Sen, A.; Ganguly, B.; Kannan, S.; *RSC Adv.* **2012**, *2*, 6871-6878.
- ⁸⁵ a) Halpern, J.; *Science* **1982**, *217*, 401-407. b) Brown, J. M.; Parker, D. *Organometallics* **1982**, *1*, 950-956.
- ⁸⁶ Wu, H.-C.; Hamid, S. A.; Yu, J.-Q.; Spencer, J. B.; *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 9604-9605.
- ⁸⁷ Imamoto, T.; Itoh, T.; Yoshida, K.; Gridnev, I. D.; *Chem. As. J.* **2008**, *3*, 1636-1641.
- ⁸⁸ Shriver, D. F.; Drezzon, M. A. *The Manipulation of Air-Sensitive Compounds*, 2^a Ed.; Wiley-Interscience, 1986.
- ⁸⁹ Perrin, D. D.; Armarego, W. L. F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2^a Ed.; Pergamon Press: Oxford, 1980.
- ⁹⁰ Busiman, G. J. H.; Kamer, P. C. J.; van Leeuwen, P. W. N. M. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1993**, *4*, 1625.
- ⁹¹ Osborn, J. A.; Schrock, R. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1971**, *93*, 3089.
- ⁹² Vargas, S.; Rubio, M.; Suárez, A.; Pizzano, A. *Tetrahedron Letters*, **2005**, *46*, 2049-2052.
- ⁹³ Arribas, I.; Vargas, S.; Rubio, M.; Suárez, A.; Domene, C.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Organometallics* **2010**, *29*, 5791-5804 5791

Capítulo II

*"Síntesis y aplicación de ligandos bis(1,3,2diazafosfolidina)
en reacciones de hidrogenación e hidorformilación
asimétrica de olefinas"*

II.1. Introducción

II.I. INTRODUCCIÓN

II.1.1. Consideraciones generales

Desde los comienzos de la Catálisis Asimétrica^{1,2,3} los ligandos difosfina quirales se han convertido en una de las principales clases de ligandos quirales. Inicialmente estos ligandos se utilizaron en reacciones de hidrogenación asimétrica, pero los extraordinarios resultados obtenidos en estas reacciones motivaron que su aplicación se extendiera a una amplia diversidad de transformaciones catalíticas.⁴ Durante el desarrollo de esta parte de la Catálisis se han sintetizado una extraordinaria cantidad de difosfinas quirales, que incluyen diferentes tipos de elementos estereogénicos. Por ejemplo, una amplia mayoría de ejemplos contienen elementos estereogénicos en el puente que une los dos átomos de fósforo, fundamentalmente uno o más centros o alternativamente, un eje estereogénico. Por otra parte, se ha descrito también un grupo importante de ejemplos en los que el centro estereogénico se sitúa en el átomo de fósforo. Alternativamente, una estrategia en el diseño de ligandos que ha sido extraordinariamente efectiva consiste en la incorporación al ligando de fragmentos fosfolano sustituidos en las posiciones 2 y 5 (**A**, Figura 1), y por consiguiente de centros estereogénicos en estas posiciones. Estos centros estereogénicos tienen la misma configuración, por lo que el ligando tiene simetría C_2 .

En relación con su aplicación en Catálisis Asimétrica, los ligandos del tipo **A** tienen dos características fundamentales. La primera se debe a la proximidad de los centros estereogénicos de las posiciones 2 y 5 del ligando **A** cuando está

coordinado a un centro metálico. La segunda deriva de la posibilidad de modular el tamaño de los sustituyentes R del ligando, que es una herramienta muy poderosa en la optimización de un catalizador para una transformación determinada.

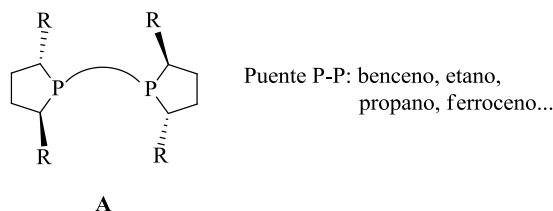


Figura 1. Estructura general de los ligandos bis(fosfolano).

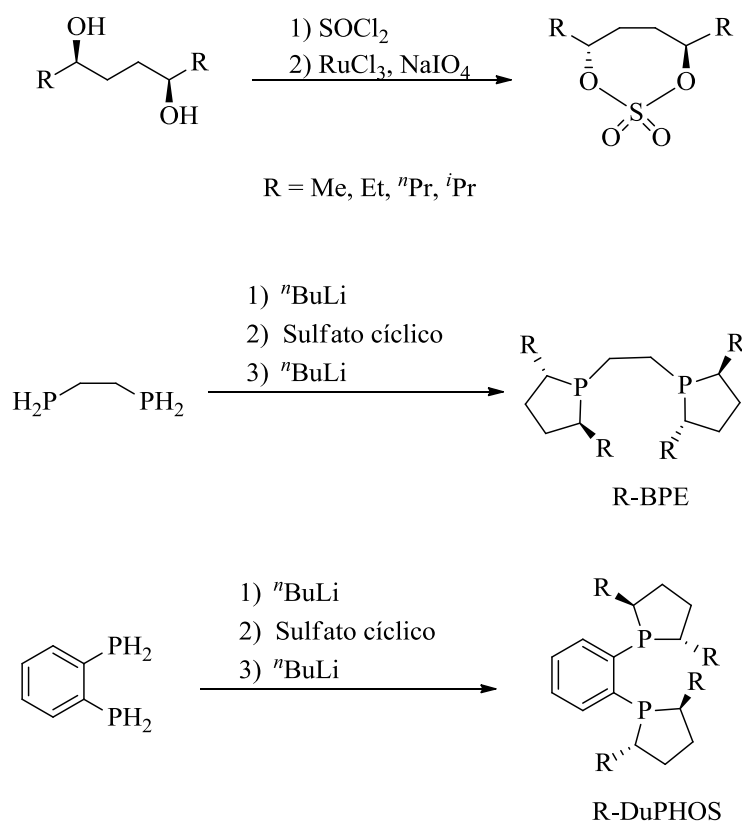
Los compuestos del tipo **A** tienen una estrecha relación con los resultados que se presentan en este Capítulo, por lo que parece oportuno recopilar en esta Introducción algunos de los ejemplos de ligandos de esta clase que se han descrito en la bibliografía, así como las aplicaciones más relevantes, a nuestro juicio, a las que han dado lugar.

II.1.2. Ligandos bis(2,5-fosfolano): ejemplos y aplicaciones

II.1.2.1. Ligandos bis(2,5-dialquilfosfolano)

La investigación inicial en los compuestos del tipo **A** se debe al trabajo iniciado por Burk y colaboradores, que han desarrollado una familia de ligandos quirales con sustituyentes R alquílicos.⁵ El procedimiento general de síntesis de estos ligandos se basa en una reacción entre un sulfato cíclico y una difosfina primaria (Esquema 1). Por su parte, el sulfato cíclico se sintetiza a partir de 1,4-

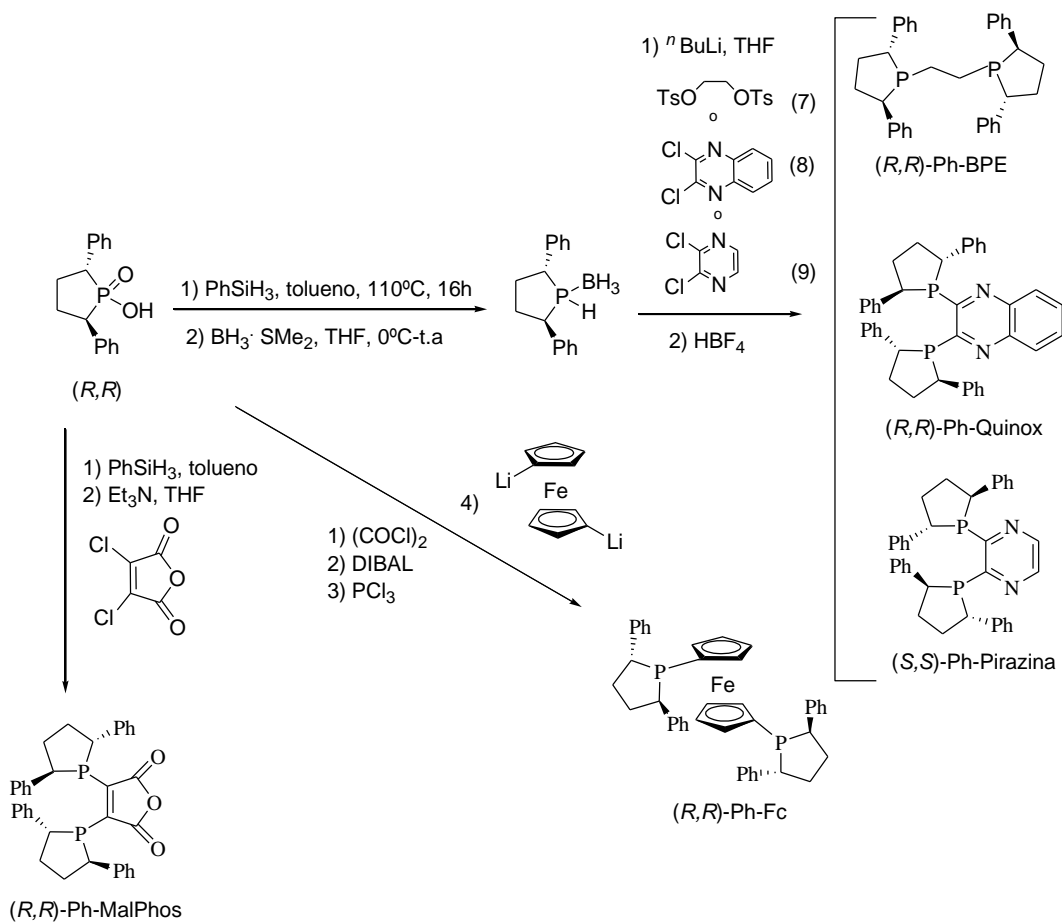
dioles por adaptación del método descrito por Sharpless y colaboradores.⁶ La desprotonación secuencial del 1,2-bis(fosfino)etano o el 1,2-bis(fosfino)benceno con Li^nBu (2 eq), produce el fosfuro de litio que desplaza al grupo sulfato. Este procedimiento permite la obtención de los 1,2-bis(fosfolano)etanos conocidos como ligandos BPE y los 1,2-bis(fosfolano)bencenos conocidos como ligandos DuPHOS (Esquema 1). Aparte de las características comentadas en el apartado anterior, los ligandos BPE y DuPHOS se caracterizan, al ser trialquil y dialquilaril fosfinas, respectivamente, por ser fuertemente donadoras.



Esquema 1. Procedimiento general de síntesis de los ligandos BPE y DuPHOS.

II.1.2.2. Ligandos bis(2,5-diarilfosfolano)

Como se ha comentado, en la bibliografía se ha recogido una gama amplia de ligandos de tipo bis(2,5-dialquilfosfolano), por el contrario la variedad de ligandos con sustituyentes arilo en las posiciones 2 y 5 es mucho más pequeña. Esta diferencia se debe a la complejidad en la síntesis de estos compuestos. De hecho, los ejemplos conocidos de esta clase corresponden sólo a compuestos con sustituyentes fenilo, que se sintetizan a partir de un ácido fosfínico quiral (Esquema 2). A este respecto debe comentarse que el procedimiento de síntesis para la obtención de los derivados de tipo 2,5-dialquilfosfolano



Esquema 2. Síntesis de ligandos del tipo bis(2,5-diarilfosfolano).

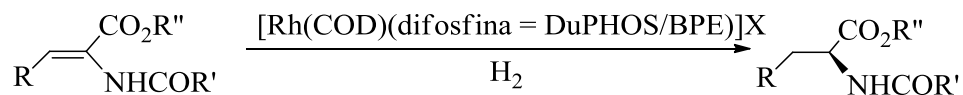
no puede aplicarse para la síntesis de los análogos de tipo 2,5(dialkilfosfolano), debido a la susceptibilidad que presentan los correspondientes sulfatos cíclicos y dimesilatos diarílicos a la eliminación en condiciones básicas. Por el contrario, la preparación de los derivados arílicos se lleva a cabo, como se ha comentado, a partir de un ácido fosfínico preparado y resuelto de acuerdo con el método descrito por Fiaud.⁷ A partir de este reactivo, los procedimientos de síntesis se basan en la preparación de la correspondiente clorofosfina, fosfolano o fosfolano-borano, que por reacción con reactivos adecuados permiten formar el tercer enlace P-C. Mediante estas reacciones se han preparado varios ligandos de esta clase como (*R,R*)-Ph-BPE, (*R,R*)-Ph-Quinox, (*S,S*)-Ph-Pirazina, (*R,R*)-Ph-Malphos y (*R,R*)-Ph-Fc (Esquema 2).⁸

II.1.2.3. Aplicación de los ligandos bis-fosfolanos en reacciones de hidrogenación asimétrica

a) Catalizadores basados en ligandos 2,5(dialkilfosfolano)

Una de las principales aplicaciones de los ligandos que contienen fragmentos 2,5(dialkilfosfolano), es la hidrogenación de olefinas funcionalizadas catalizada por complejos de rodio. Por ejemplo, la hidrogenación de los (*Z*)- α -(*N*-acilamino)acrilatos MAC y MAA (Esquema 3) con catalizadores del tipo [Rh(COD)(P-P)]X (P-P = DuPHOS, BPE; X = anión poco coordinante), conduce a los correspondientes derivados de α -aminoácidos, en condiciones suaves de

presión y temperatura (Tabla 1). En general estos catalizadores ofrecen niveles de enantioselectividad muy elevados, próximos al 99% ee.⁹ Además, muestran una importante versatilidad, que permite la obtención de una extensa diversidad de derivados de α -aminoácidos (Figura 2).¹⁰



MAA: R = H, R',R'' = Me

MAC: R = Ph, R',R'' = Me

Esquema 3

Tabla 1. Resultados de la hidrogenación de los sustratos MAC y MAA.

Sustrato	DuPHOS/BPE	ee%
MAA	(<i>S,S</i>)-Me-DuPHOS/(<i>S,S</i>)-Me-BPE	99%/91%
MAC	(<i>S,S</i>)-Me-DuPHOS/(<i>S,S</i>)-Me-BPE	98%/85%
MAA	(<i>S,S</i>)-Et-DuPHOS/(<i>S,S</i>)-Et-BPE	99%/98%
MAC	(<i>S,S</i>)-Et-DuPHOS/(<i>S,S</i>)-Et-BPE	99%/93%

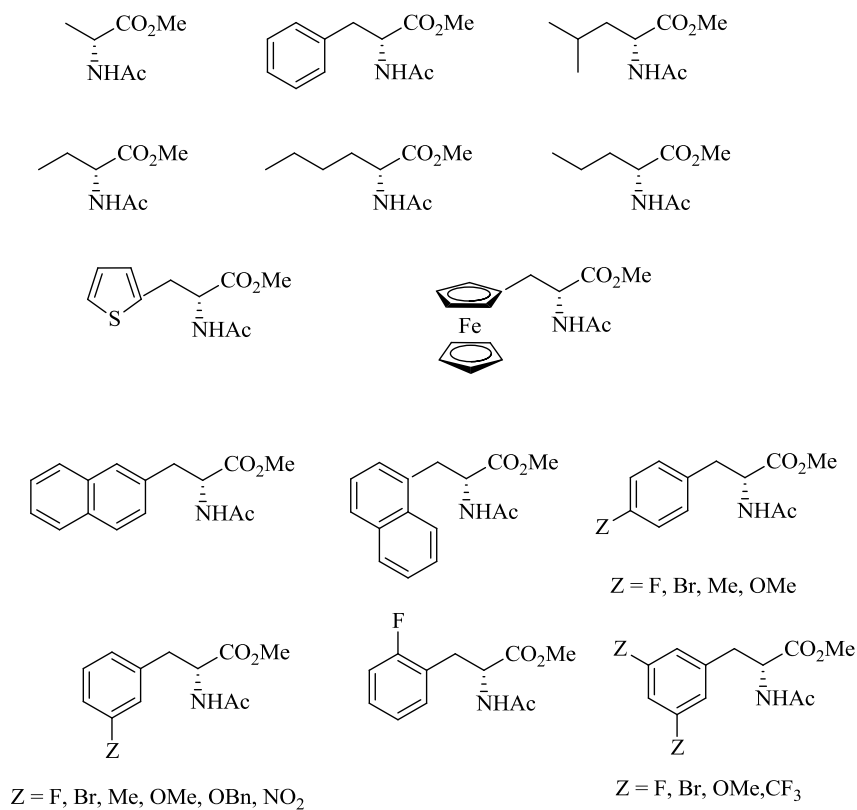
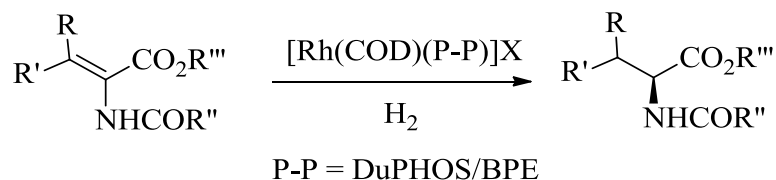


Figura 2. Derivados α -aminoácidos obtenidos con valores de enantioselectividad superiores al 99% ee con catalizadores de Rh con los ligandos Et-DuPHOS o *n*-Pr-DuPHOS.

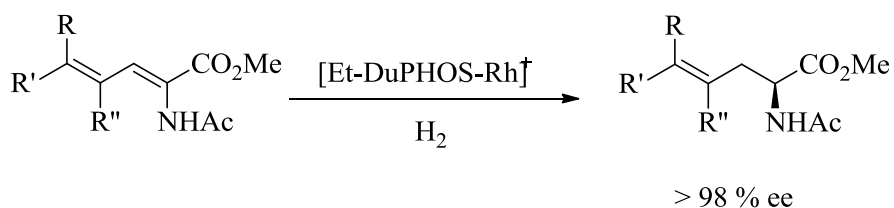
Las enamidas β,β -disustituidas son sustratos estéricamente más impedidos que las monosustituidas, aspecto que dificulta su coordinación. Previsiblemente una hidrogenación eficiente de estos sustratos debe requerir catalizadores que contengan ligandos pocos voluminosos (Esquema 4). En buen acuerdo con esta hipótesis, los catalizadores Me-DuPHOS y Me-BPE, que son los menos impedidos de la serie, son los más eficientes para este tipo de reacciones. Un ejemplo de este comportamiento lo constituye el sustrato con grupos metilo (R, R', R'', R''' = Me). Así, entre los catalizadores del tipo DuPHOS-Rh, el exceso enantiomérico más alto corresponde al ligando Me-DuPHOS-Rh, con un 92 % ee.

De manera análoga, para la serie BPE, el catalizador más enantioselectivo es el que incluye al ligando Me-BPE-Rh, que proporciona un exceso enantiomérico del 97 %.¹¹



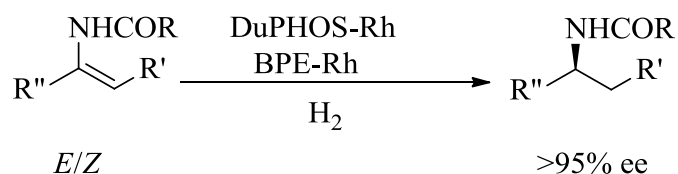
Esquema 4

Por otra parte, el catalizador Et-DuPHOS-Rh muestra una excelente enantio- y quimioselectividad, al permitir la hidrogenación del fragmento enamida, sin reducir el segundo fragmento olefínico, en reacciones de hidrogenación de diversos dienos (Esquema 5).^{12,13}



Esquema 5

Otro uso de gran interés de estos catalizadores es la hidrogenación de enamidas (Esquema 6). En la reducción de estos sustratos los catalizadores de tipo DuPHOS-Rh y BPE-Rh han permitido obtener una gran variedad de amidas quirales con excelentes niveles de exceso enantiomérico (Figura 3).^{14,15,16,17}



Esquema 6

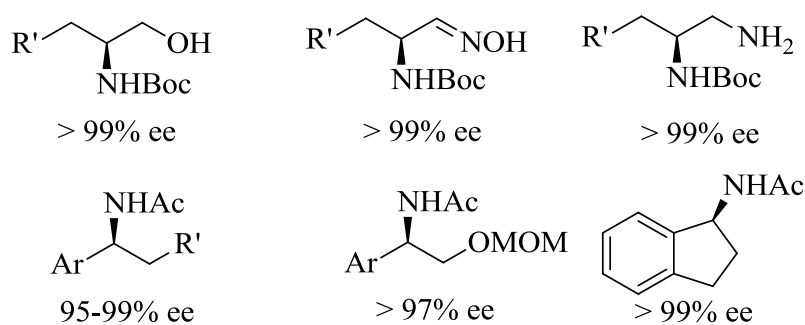
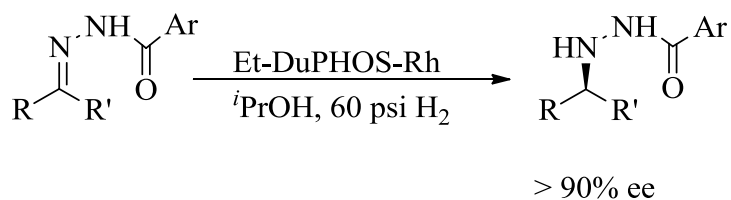


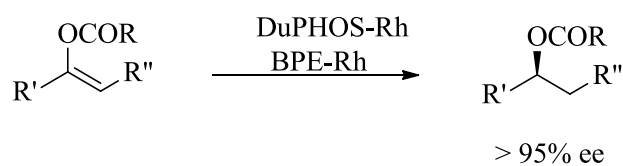
Figura 3. Ejemplos de amidas quirales obtenidas mediante hidrogenación asimétrica.

Una aplicación singular de estos catalizadores consiste en la hidrogenación enantioselectiva de las *N*-acilhidrazonas (Esquema 7). En este caso la transformación implica la reducción de un enlace C=N en condiciones extremadamente suaves, que está facilitada por la existencia de un grupo acilo auxiliar coordinante. En esta reacción el empleo del catalizador Et-DuPHOS-Rh da lugar a los correspondientes derivados de hidracina con niveles superiores al 90% ee.^{18,19}



Esquema 7

Por otra parte, la hidrogenación de ésteres de enol es también una aplicación interesante de la hidrogenación de olefinas (Esquema 8). En este caso los catalizadores DuPHOS-Rh y BPE-Rh, permiten obtener una gran variedad de ésteres quirales,^{5,20,21,22,23} que tras una etapa de desprotección dan lugar a diversos alcoholes quirales de interés (Figura 4).



Esquema 8

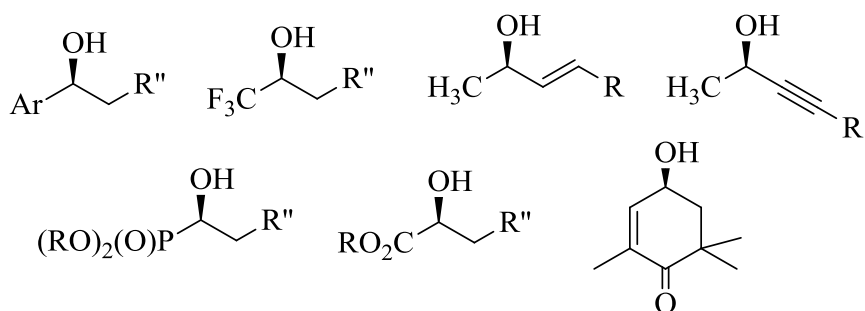
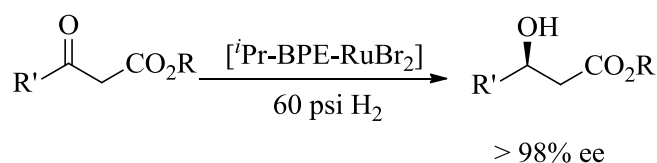


Figura 4. Ejemplos de alcoholes quirales accesibles a partir de la hidrogenación de ésteres de enol.

Alternativamente, los ligandos DuPHOS y BPE se han utilizado en la preparación de catalizadores de rutenio. Estas especies tienen un comportamiento eficiente en la hidrogenación de diversos β -cetoésteres (Esquema 9).²⁴ En particular, el precursor $\text{RuBr}_2(\text{}^i\text{Pr-BPE})$ conduce a un catalizador que permite obtener una amplia gama de β -hidroxiésteres con excesos enantioméricos comprendidos entre el 95% y el 98% ee en condiciones suaves (Figura 5).¹¹



Esquema 9

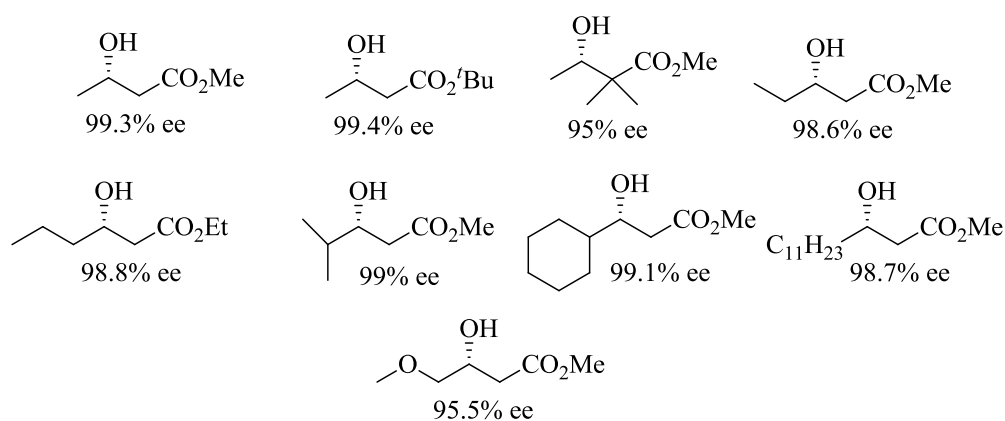
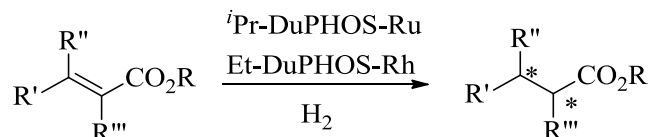


Figura 5

Otra aplicación muy interesante de la hidrogenación de olefinas la constituye la reducción de ácidos carboxílicos insaturados. Nuevamente, el

empleo de catalizadores basados en ligandos bis-fosfolano permite hidrogenar estos sustratos con un alto grado de estereoselección (Esquema 10). En esta reacción, tanto catalizadores de Rh como de Ru conducen a excelentes niveles de enantioselectividad, de hasta el 97% ee (Figura 6).^{25,26}



Esquema 10

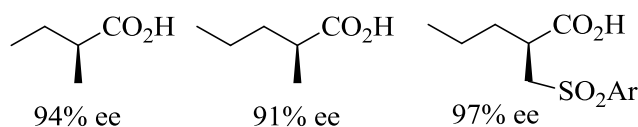
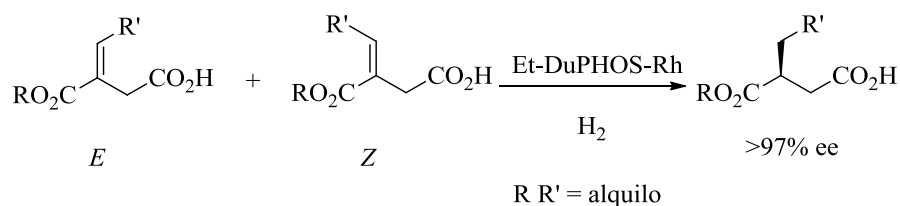


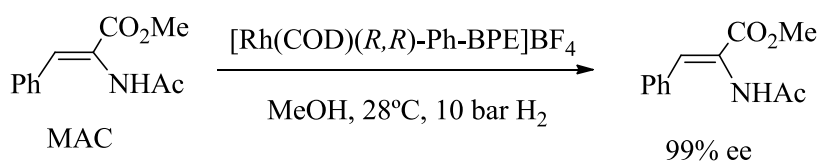
Figura 6

Una reacción relacionada con las anteriores la constituye la hidrogenación de derivados del ácido itacónico con el catalizador Et-DuPHOS-Rh. Un aspecto de gran interés de esta reacción es que los dos isómeros geométricos de las olefinas de partida se pueden reducir con una enantioselectividad elevada. De este modo pueden obtenerse diversos succinatos sustituidos con una elevada pureza óptica, a partir de la mezcla de itaconatos de partida (Esquema 11).²⁷

**Esquema 11**

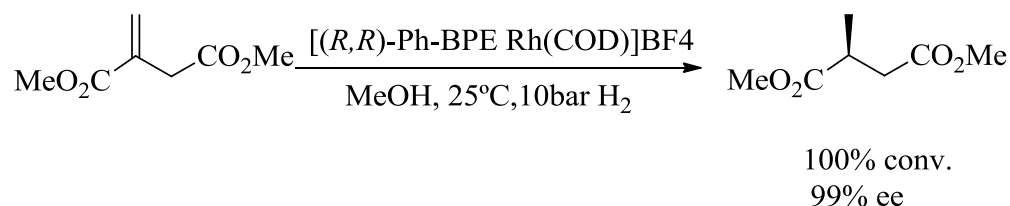
b) Aplicación de catalizadores basados en ligandos 2,5(diarilfosfolano) en reacciones de hidrogenación

Aunque la aplicación de ligandos con fragmentos 2,5(diarilfosfolano) en reacciones de hidrogenación enantioselectiva se ha estudiado en menor profundidad, que la de los correspondientes derivados alquílicos, también se han descrito algunos estudios relevantes con catalizadores basados en los primeros. Por ejemplo, el complejo $[\text{Rh}(\text{COD})(R,R)\text{-Ph-BPE}]\text{BF}_4$ permite hidrogenar olefinas tales como el MAC con niveles de actividad y enantioselectividad muy elevados (Esquema 12), superiores a los resultados que ofrecen los catalizadores basados en ligandos de tipo alquil-BPE, que oscilan entre 85% y 94% ee.^{8a}

**Esquema 12**

Un resultado similar, e ilustrativo de la importancia de la naturaleza de los sustituyentes de los anillos de fosfolano, lo constituye la hidrogenación del

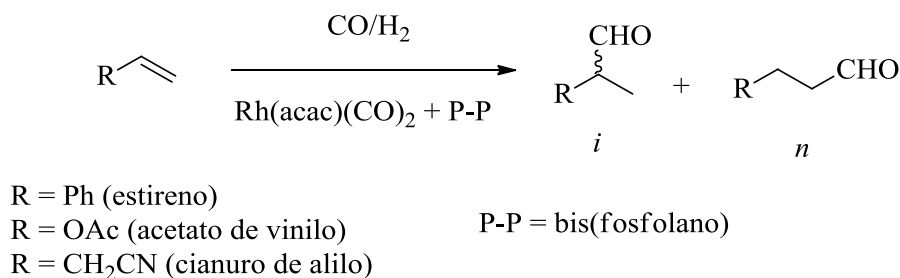
itaconato de dimetilo (Esquema 13), para el que el catalizador basado en el ligando Ph-BPE da lugar a una enantioselectividad del 99 % ee, mientras que los ligandos con sustituyentes alquilo producen niveles de enantioselectividad inferiores, entre el 50% y el 91% ee.^{8a}



Esquema 13

II.1.2.4. Aplicación de ligandos bisfosfolano en reacciones de hidroformilación asimétrica

La hidroformilación enantioselectiva de olefinas es otro campo de aplicación, de extraordinario interés, de los ligandos de tipo bisfosfolano. En esta reacción, de manera particular, la introducción de sustituyentes arilo ha supuesto un avance extraordinario. Por una parte, la hidroformilación de diversas olefinas representativas con catalizadores basados en ligandos del tipo bis(2,5-dialquilfosfolano), dan como resultado unos excesos de hasta el 83% ee en el caso del estireno, 82 % ee para el cianuro de alilo y 74 % ee para el acetato de vinilo (Tabla 2).²⁸



Esquema 14. Reacciones de hidroformilación asimétrica de olefinas modelo.

Tabla 2. Hidroformilación del estireno, cianuro de alilo y acetato de vinilo con catalizadores con ligandos bis(2,5-dialquilfosfolano).

Ligando	estireno			cianuro de alilo			acetato de vinilo		
	conv	b/l	%ee	conv	b/l	%ee	conv	b/l	%ee
(<i>R,R</i>)-Me-Duphos	10	16	44(<i>S</i>)	42	7	32(<i>S</i>)	26	176	51(<i>R</i>)
(<i>R,R</i>)-Et-Duphos	14	14	52(<i>S</i>)	49	8	35(<i>S</i>)	27	371	66(<i>R</i>)
(<i>S,S</i>)- ^{<i>i</i>} Pr-Duphos	15	11	83(<i>S</i>)	55	7	82(<i>S</i>)	29	322	74(<i>R</i>)
(<i>R,R</i>)-Me-BPE	8	14	43(<i>S</i>)	36	6	37(<i>S</i>)	23	97	59(<i>R</i>)
(<i>S,S</i>)-Et-BPE	10	11	55(<i>R</i>)	40	6	49(<i>R</i>)	23	152	66(<i>S</i>)
(<i>S,S</i>)- ^{<i>i</i>} Pr-BPE	11	9	82(<i>S</i>)	48	7	83(<i>S</i>)	28	142	70(<i>R</i>)
(<i>S,S</i>)-Ph-BPE	60	45	94(<i>S</i>)	97	7	91(<i>S</i>)	52	455	80(<i>R</i>)
(<i>R,R</i>)-Ph-BPM	8	20	8(<i>R</i>)	28	5	7(<i>R</i>)	23	100	27(<i>S</i>)
(<i>R,R</i>)-Ph-Pirazina	95	40	90(<i>R</i>)	100	7	79(<i>R</i>)	92	221	69(<i>S</i>)
(<i>S,S</i>)-Ph-Quniox	98	36	90(<i>S</i>)	100	6	77(<i>S</i>)	96	190	70(<i>R</i>)
(<i>S,S</i>)-Ph-Fc	7	1	13(<i>S</i>)	23	3	41(<i>S</i>)	17	25	3(<i>S</i>)
(<i>S,S</i>)-Ph-Malphos	43	38	90(<i>S</i>)	76	8	81(<i>S</i>)	48	111	68(<i>R</i>)

Por otra parte, la aplicación de catalizadores con ligandos basados en el fragmento 2,5-difenilfosfolano mejora el comportamiento de los derivados de alquilo. Así, en la hidroformilación asimétrica de los tres sustratos olefínicos modelo, la aplicación de estos catalizadores produce aumentos de enantioselectividad de entre el 6 y el 11 %. Particularmente destacable es el

resultado obtenido en la hidroformilación del estireno con el catalizador basado en el ligando Ph-BPE, que da lugar al aldehído correspondiente con un 94 % ee.²⁹

Otros ligandos estructuralmente relacionados con los anteriores, que también han dado unos resultados extraordinarios en las reacciones de hidroformilación son los de tipo bis(3,4-diazafosfolidina), desarrollados por Landis (Figura 7). Estos ligandos se caracterizan por tener sustituyentes arilo en las posiciones 2 y 5 de los anillos de fosfolano que están sustituidos con fragmentos amido quirales.³⁰ Los estudios desarrollados con estos catalizadores indican que son extraordinariamente activos y permiten obtener resultados comparables a los proporcionados por el ligando Ph-BPE (Tabla 3).

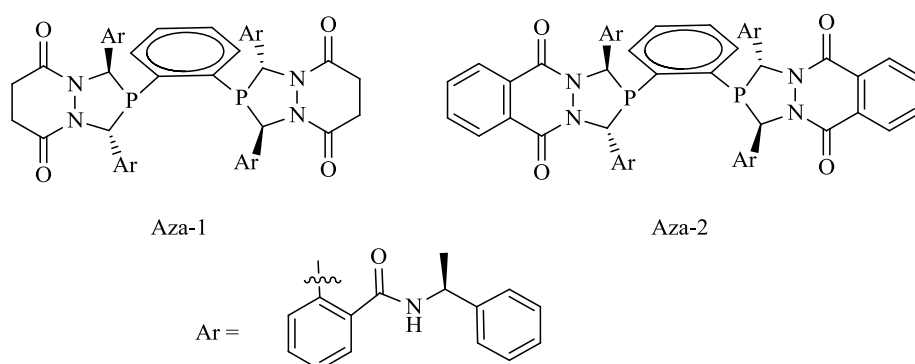


Figura 7. Estructura de ligandos 3,4-diazafosfolanos estudiados por Landis.

Tabla 3. Hidroformilación de olefinas con catalizadores con ligandos 3,4-diazafosfolano

Ligando	estireno			cianuro de alilo			acetato de vinilo		
	conv	b/l	%ee	conv	b/l	%ee	conv	b/l	%ee
Aza-1	100	7	82 (<i>R</i>)	100	4	87 (<i>R</i>)	94	37	96 (<i>R</i>)
Aza-2	93	8	76 (<i>S</i>)	100	5	64 (<i>S</i>)	94	24	85 (<i>R</i>)

II.2.1. Ligandos bis(1,3,2-diazafosfolidina)

Un tipo de fragmento estructuralmente relacionado con un anillo de fosfolano sustituido en las posiciones 2 y 5 es el de tipo 1,3,2-diazafosfolidina, con sustituyentes R en las mismas posiciones (**B**, Figura 8). Debido a que la inversión de los átomos de nitrógeno puede ocurrir con gran facilidad, este fragmento debe presentar sustituyentes en las posiciones 3 y/o 4 que den lugar a centros estereogénicos en estas posiciones, para poseer quiralidad. En la bibliografía se han descrito diversas familias de ligandos que contienen este fragmento. Por su relación con el contenido de esta Tesis Doctoral, se presentarán a continuación algunos de estos ejemplos así como sus aplicaciones catalíticas.

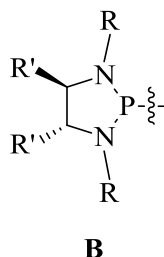
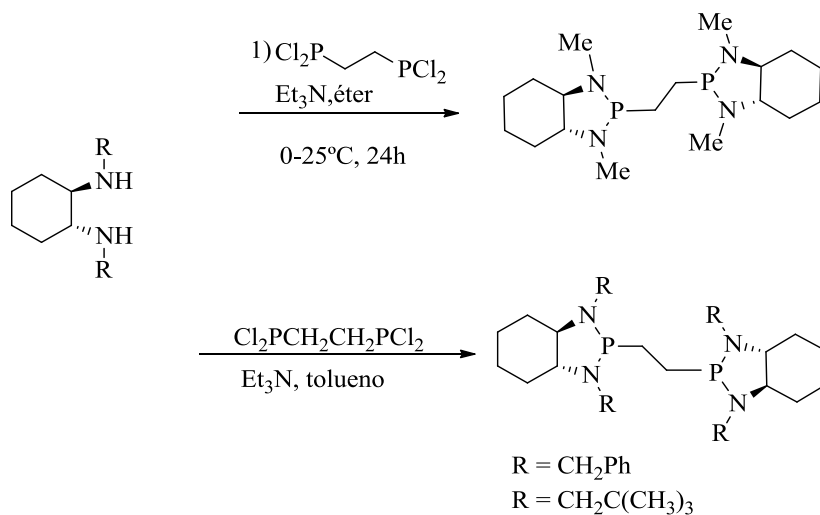


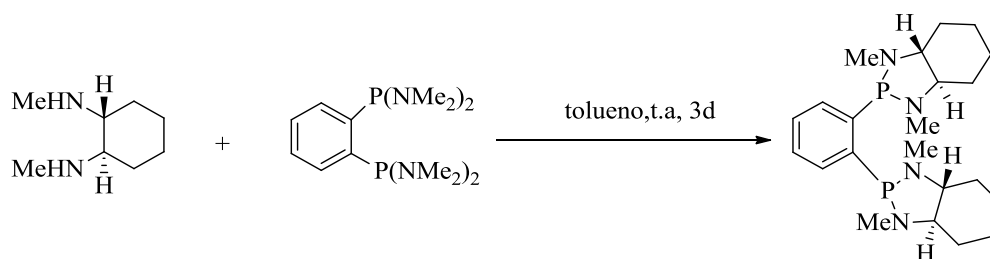
Figura 8

A diferencia del fragmento fosfolano, la generación de una estructura de tipo **B** es mucho más simple, mediante la formación de enlaces P-N por reacción entre aminas secundarias y cloruros de fósforo. Este procedimiento se ha utilizado, por ejemplo, en la preparación de varios ejemplos sustituidos con sustituyentes alquilo y bencilo (Esquema 15).³¹ Alternativamente, un compuesto similar se ha preparado a partir de una diaminofosfina, que reacciona con una

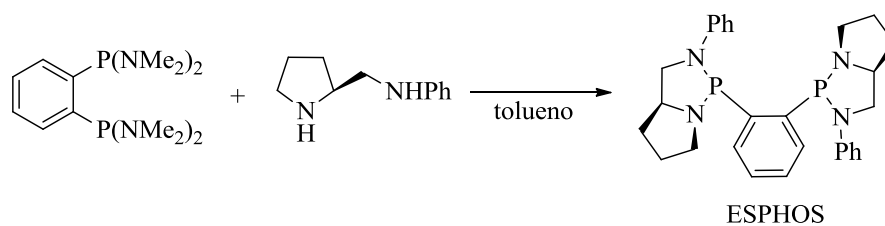
amina secundaria liberando dimetilamina y generando el ciclo de diazafosfolidina (Esquema 16). Esta misma reacción se ha utilizado en la preparación del ligando ESPHOS (Esquema 17).³²



Esquema 15. Preparación de diversos derivados de tipo bis(1,3,2-diazafosfolidina).

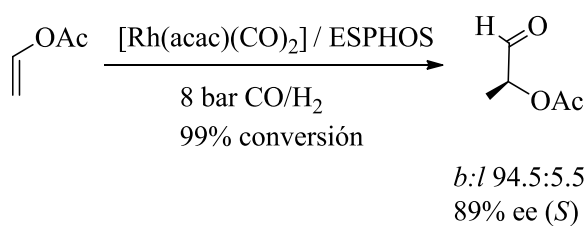


Esquema 16. Preparación de una bis(1,3,2-diazafosfolidina) a partir de una diaminafosfina.



Esquema 17. Síntesis del ligando ESPHOS.

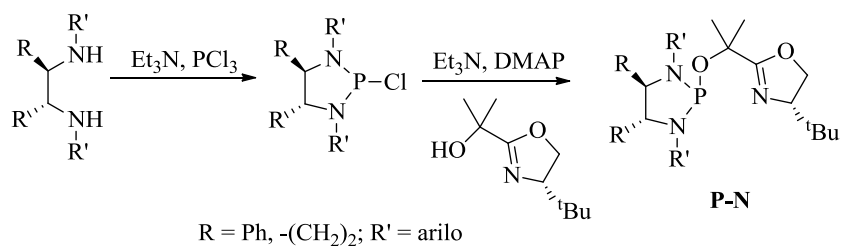
Un aspecto de interés en relación con estos ligandos corresponde a su aplicación en reacciones catalíticas enantioselectivas. Aunque este aspecto no se ha estudiado en detalle, sí se han descrito algunas reacciones representativas. Por ejemplo, el ligando descrito en el Esquema 16 da lugar a un 55 % ee en una reacción de sustitución alílica catalizada por especies de paladio. Por otra parte, debe mencionarse que los catalizadores de rodio basados en el ligando ESPHOS producen hasta un 89 % ee en la hidroformilación asimétrica del acetato de vinilo, que es un resultado muy destacable para esta reacción (Esquema 18).³³



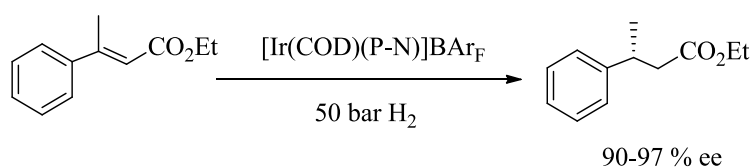
Esquema 18

II.3.1. Otros ligandos con fragmentos 1,3,2-diazafosfolidina en su estructura

Alternativamente, se han descrito otros ligandos que incluyen al fragmento diazafosfolidina como parte de su estructura. Por ejemplo, el grupo de Pfaltz ha descrito una familia de catalizadores de iridio basados en ligandos que tienen un fragmento oxazolina y otro 1,3,2-diazafosfolidina sustituido con grupos arilo (**P-N**, Esquema 19).³⁴ Estos catalizadores se han empleado en la hidrogenación de diversas olefinas con excelentes niveles de enantioselectividad. Entre estos resultados son especialmente interesantes los obtenidos en la hidrogenación de ésteres α,β -insaturados (Esquema 20).

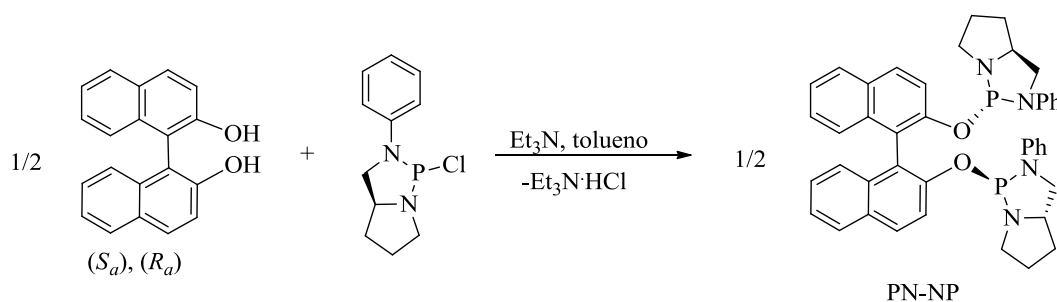


Esquema 19. Síntesis de ligandos azafosfolidina-oxazolina **P-N**.

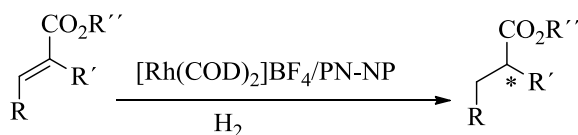


Esquema 20. Aplicación de los ligandos **P-N** en reacciones de hidrogenación enantioselectiva catalizada por Ir.

Por otra parte, Reetz y colaboradores han preparado una familia de ligandos bis(diamidofosfito) con el mismo fragmento diamino que el del ligando ESPHOS (Esquema 21). La aplicación de este ligando en reacciones de hidrogenación de olefinas con catalizadores de rodio han dado también lugar a resultados satisfactorios (Esquema 22).³⁵



Esquema 21



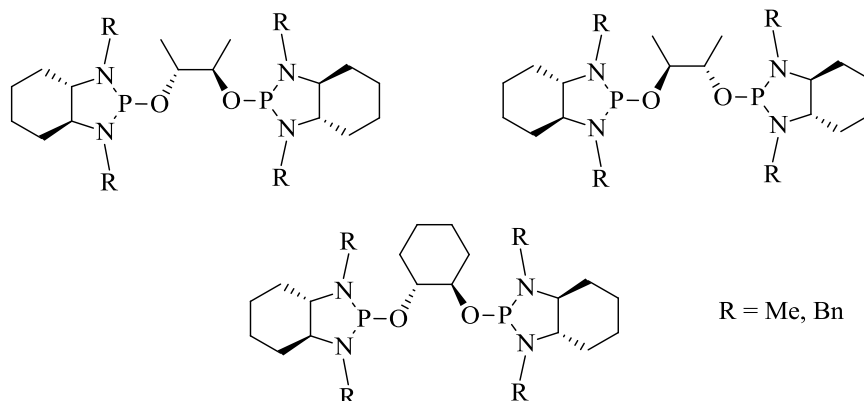
R = H, R' = CH₂CO₂Me, R'' = Me: 99% ee

R = H, R' = NHAc, R'' = Me: 99% ee

Esquema 22

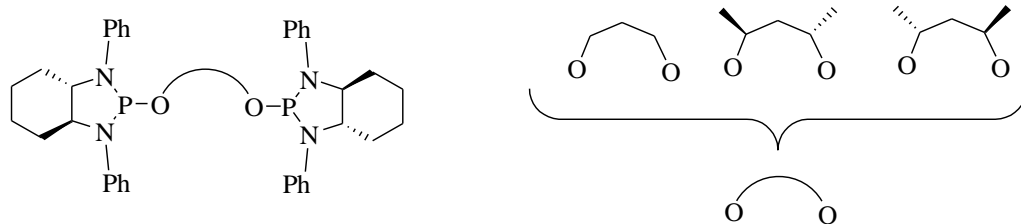
Otro precedente destacado se debe a Rocamora y colaboradores que han descrito una familia de ligandos quelatantes de tipo diamido fosfito basados en un puente generado a partir de un 1,2-diol (Esquema 23). Estos autores han utilizado estos ligandos en reacciones de hidrogenación catalizadas por complejos de rodio.

Mediante la optimización de la estructura del ligando han descrito buenos valores de enantioselectividad en la hidrogenación de varias enamidas modelo como el MAA, el itaconato de dimetilo o el MAC.³⁶

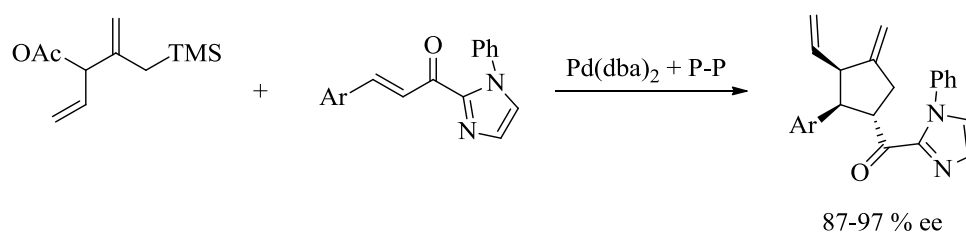


Esquema 23

Finalmente debe comentarse una aportación realizada por el grupo de Trost, que ha descrito la preparación de una serie de diamido fosfitos basados en un puente propano (Esquema 24). Estos ligandos se han utilizado en la preparación de catalizadores de paladio para reacciones de cicloadición [2+3], que tienen utilidad para la preparación de ciclopentanos quirales sustituidos. Mediante la optimización del puente se ha conseguido unos buenos valores de enantioselectividad, entre el 87 y el 97 % ee para diversas cetonas que difieren en el sustituyente arilo (Esquema 25).³⁷



Esquema 24



Esquema 25

II.2. Resultados y Discusión

II.2. Resultados y Discusión

II.2.1. Consideraciones generales

Los ligandos bis-fosfolano sustituidos en las posiciones 2 y 5 constituyen un grupo de extraordinaria importancia en el área de la Catálisis Asimétrica.³⁸ Desde el trabajo inicial de Burk con los ligandos DuPHOS y BPE (**A**, Figura 1),^{5,39} se ha descrito en la literatura una gran variedad de ligandos que contienen este fragmento.⁴⁰ Además, estos ligandos se han aplicado con éxito no sólo en reacciones de hidrogenación asimétrica, sino también en una gran diversidad de procesos catalíticos.

Los ligandos del tipo **A** se caracterizan por la proximidad de los centros estereogénicos del fosfolano coordinados al metal y por la posibilidad de modular el tamaño del sustituyente R.^{10,11,41} A este respecto, sin embargo, el rango de ejemplos está restringido fundamentalmente a derivados con un grupo R alquilo, mientras que la gama de derivados con sustituyentes R arilo es muy limitada, debido a la gran dificultad que supone la síntesis^{7b} de estos derivados y que está restringida hasta el momento a los ejemplos que contienen al fragmento 2,5-difenilfosfolano.^{8a-b,29,42} Hay que destacar, sin embargo, que los ligandos con sustituyentes arilo en esta posición tienen un gran interés, ya que algunos derivados de esta clase han dado lugar a resultados extraordinarios en las reacciones de hidroformilación asimétrica de olefinas.^{28,30}

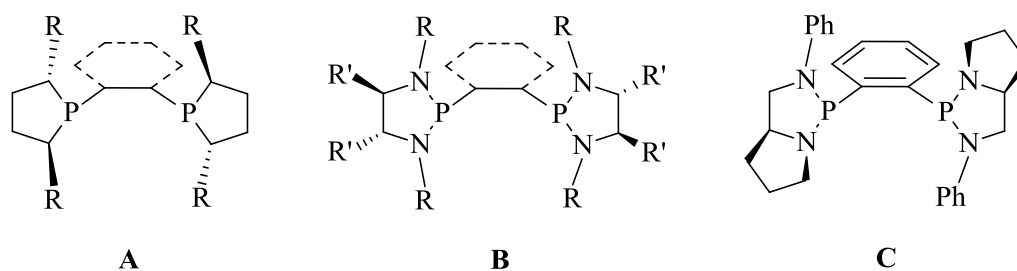


Figura 1. Estructuras de fosfolanos 2,5-R-sustituidos (**A**), diazafosfolanos (**B**), ligando ESPHOS (**C**).

Una alternativa, estructuralmente similar a los fosfolanos disustituidos en las posiciones 2 y 5, la constituyen los derivados de tipo bis(1,3,2-diazafosfolidina) (**B**). En la bibliografía se han descrito algunos ejemplos de derivados de esta clase que contienen grupos R alquilo, así como su comportamiento en algunos procesos catalíticos enantioselectivos. Por el contrario, no se han descrito hasta el momento ejemplos con sustituyentes R aromáticos. En resumen puede afirmarse que los compuestos de tipo **B** tienen un gran interés, pero que su potencial en catálisis asimétrica está aún por determinar. El objetivo del trabajo que se recoge en este Capítulo ha consistido en el examen del comportamiento de catalizadores basados en ligandos del tipo **B** que contienen sustituyentes R arilo en reacciones de hidrogenación e hidroformilación asimétricas.

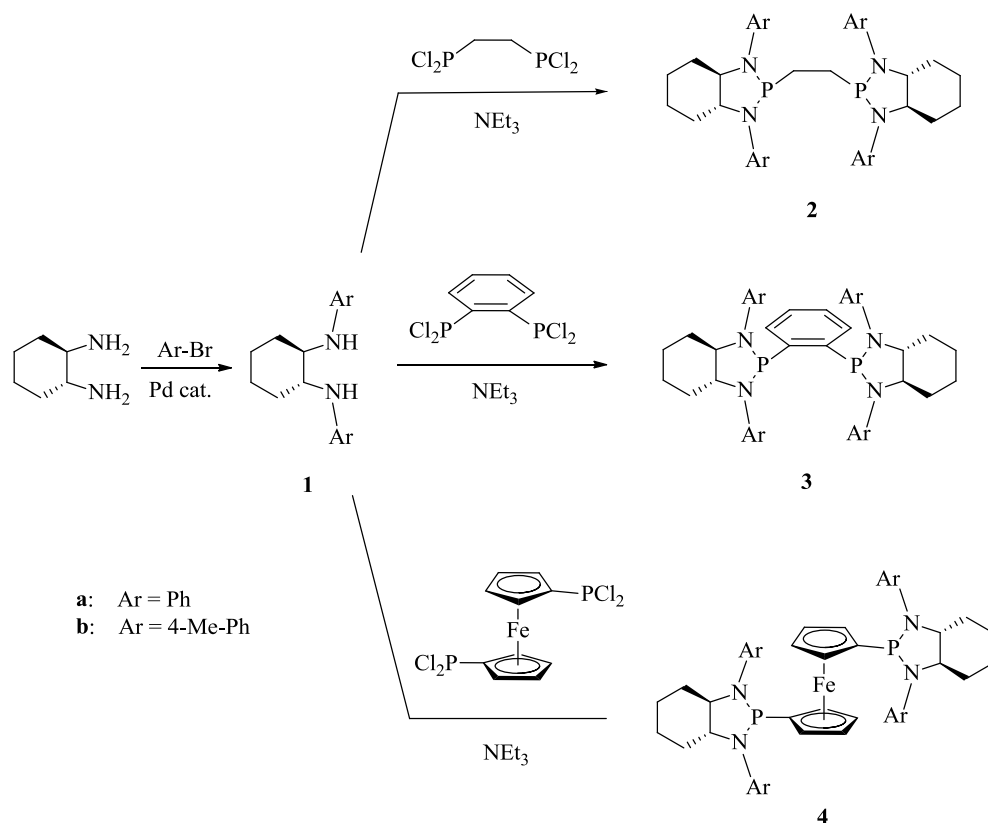
II.2.2. Consideraciones sobre el diseño de los ligandos bis(1,3,2-diazafosfolidina) quirales

Una característica esencial de los compuestos con estructura **B**, a diferencia de los bis(fosfolanos) **A**, se debe a la facilidad con que los átomos de nitrógeno pueden invertir su configuración. En el ligando ESPHOS, que tiene una estructura semejante a **B**, este problema se ha solventado situando uno de los átomos de nitrógeno en una posición cabeza de puente. Una aproximación alternativa, en la que se basa el presente trabajo consiste en situar sustituyentes en las posiciones 4 y 5 del anillo con una configuración definida, de modo que la quiralidad de la molécula reside en los centros estereogénicos en estas posiciones. De manera previsible, la interacción estérica entre los sustituyentes R y R' debe dificultar el proceso de inversión. En una situación ideal, mediante una elección adecuada de estos sustituyentes, podría bloquearse la inversión de modo que los átomos de nitrógeno se convirtieran de manera efectiva en centros estereogénicos. Aunque esta hipótesis no se ha examinado con los ligandos **B**, sí hay algunos precedentes en la bibliografía, que se han comentado en la Introducción de este Capítulo, que sugieren que esta estrategia puede ser efectiva.^{34,37}

Debe añadirse también que la síntesis de los derivados **B** debe ser sencilla a partir de una amina y una clorofosfina apropiadas. Por su parte, la preparación de derivados con sustituyentes R aromáticos no debe suponer una dificultad adicional, puesto que se conocen métodos eficientes para la arilación de aminas primarias.

II.2.3. Síntesis y caracterización de los ligandos bis(1,3,2-diazafosfolidina)

El primer objetivo del estudio descrito en este Capítulo ha consistido en el desarrollo de un procedimiento de síntesis apropiado para la obtención de una familia de ligandos del tipo bis(1,3,2-diazafosfolidina) con modularidad estructural. Como fragmento de partida se ha escogido la *trans*-1,2-ciclohexano diamina. Este compuesto es asequible en cualquiera de sus enantiómeros y también, fácil de resolver con ácido tartárico. A partir de este compuesto se han preparado las diarilaminas **1a** y **1b** mediante un acoplamiento del (*R,R*)-1,2-diaminociclohexano con bromuro de fenilo o de *p*-tolilo, respectivamente, catalizado por un complejo generado a partir de acetato de paladio y una mezcla racémica de la difosfina BINAP (Esquema 1).⁴³



Esquema 1

La reacción de las diaminas **1** con diversas tetraclorodifosfinas comerciales, en presencia de un exceso de NEt_3 , transcurre limpiamente para generar las bis(1,3,2-diazafosfolidinas) **2-4** deseadas. Esta reacción es, a diferencia de los precedentes descritos para derivados con sustituyentes R alquilo, lenta a la temperatura ambiente. Esta reacción requiere por tanto un calentamiento prolongado para la obtención de un buen nivel de conversión. Estas consideraciones pueden ilustrarse con los resultados de un estudio de seguimiento, mediante espectroscopia de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, curso de la reacción de formación de **3a** (Figura 2). Así, tras 3h de reacción a temperatura ambiente se observa una cantidad apreciable del 1,2-bis(diclorofosfino)benceno de partida (PCl_2), así como la formación de una nueva especie (PCIN) que se caracteriza por dos dobletes en torno a 104 y 154 ppm, con una constante J_{PP} de 155 Hz. La diferencia de desplazamiento químico de estas señales indica que corresponden a dos funciones fosforadas de diferente naturaleza. Son además valores próximos a los correspondientes al producto final y a la tetraclorodifosfina de partida, por lo que pueden asignarse a una diclorofosfina-diazafosfolidina (PCIN). En la mezcla de reacción se observa además un singlete a aproximadamente 109 ppm que corresponde, como se comentará a continuación, al compuesto **3a**. Tras 24 h a la temperatura ambiente no se observaron cambios adicionales, por lo que se inició el calentamiento de la mezcla de reacción a 40 °C. Tras 24 h a esta temperatura, la mezcla de reacción no muestra tetraclorodifosfina y la señal del producto final aumenta de manera significativa. La continuación del calentamiento a 60 °C lleva a la formación del compuesto deseado en buen rendimiento. Debe añadirse que la reacción es extraordinariamente limpia, aunque con el objeto de eliminar trazas de

clorofosfinas que son muy reactivas, el producto final de la reacción se ha purificado por filtración sobre alúmina, con disminución del rendimiento final.

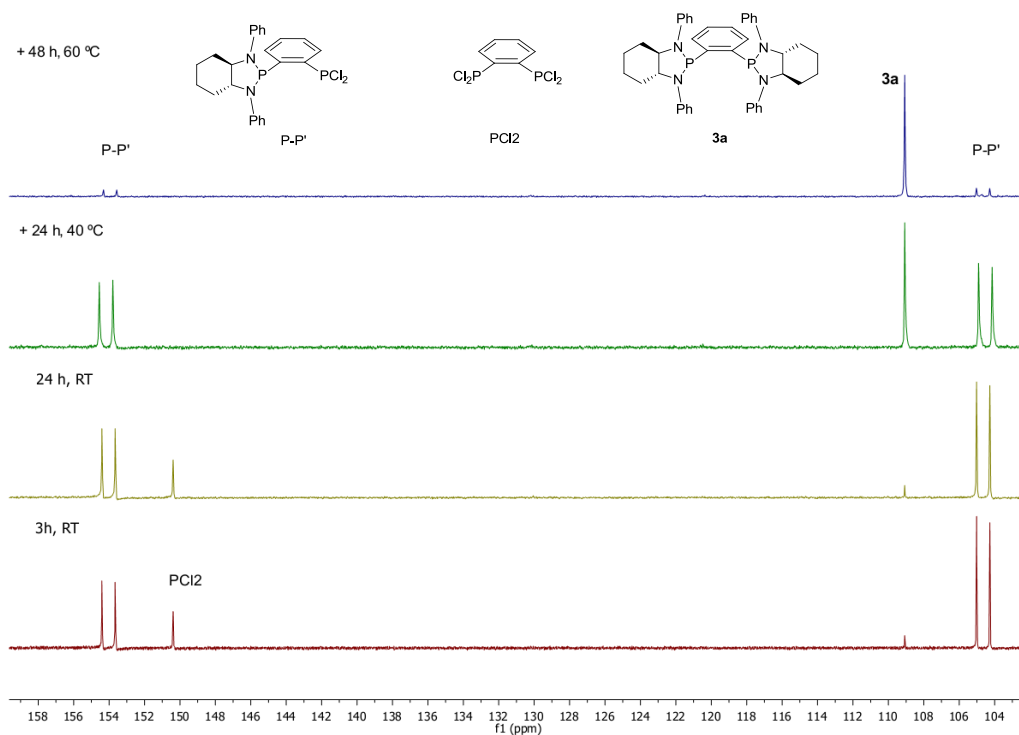
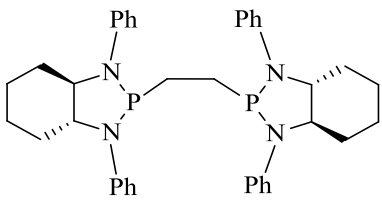
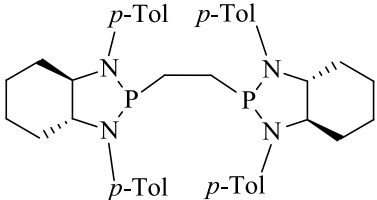
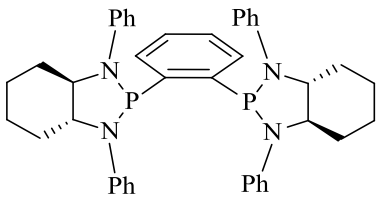
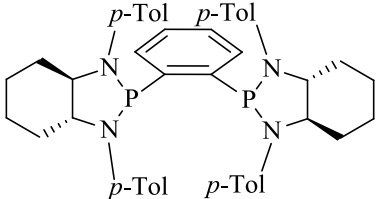
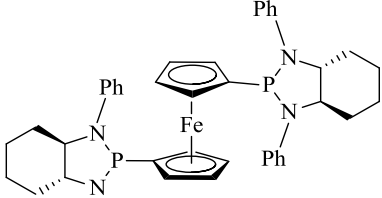
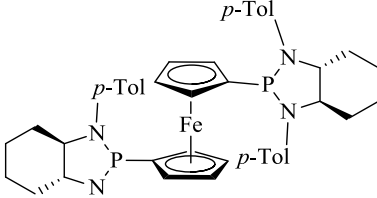


Figura 2. Seguimiento de la reacción de formación de **3a** mediante RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.

La condensación de las diaminas **1**, con el 1,2-bis(diclorofosfino)etano o el 1,2-bis(diclorofosfino)benceno mediante el procedimiento descrito da lugar a los derivados **2** y **3**, respectivamente, que se aíslan como sólidos de color blanco (Esquema 1). Por su parte, los derivados de ferroceno **4** se han sintetizado a partir del 1,1'-bis(diclorofosfino)ferroceno. En este caso, a diferencia de los anteriores, los productos se han purificado por filtración por celita y se han obtenido finalmente como sólidos de color rojo.

Las bis(diazafosfolidinas) **2-4** se caracterizan en los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ por un singlete, en buen acuerdo con la simetría C_2 de estos compuestos, que aparece en una posición que depende de la naturaleza del puente. Así, para los compuestos que tienen un puente etano, esta señal aparece en torno a 130 ppm, mientras que para los que contienen un puente benceno el singlete se encuentra en las proximidades de 109 ppm. Finalmente, para los derivados de ferroceno la señal correspondiente aparece a aproximadamente 110 ppm.

Tabla 1. Datos de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$.^a

Ligando (NP-PN)	δ_p	δ_p
		
2a	129.8	
		
2b		130.0
		
3a	107.8	
		
3b^a		108.4
		
4a	110.2	
		
4b		109.1

^aEspectros registrados a la temperatura ambiente en C_6D_6 , excepto el de **3b**, registrado en CD_2Cl_2 . Desplazamientos químicos en ppm.

Por otra parte, los espectros de RMN ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ son relativamente simples y reflejan la equivalencia entre grupos debido a la existencia de un eje de simetría C_2 en estos compuestos. Por ejemplo, en el caso de **2b** los sustituyentes metilo de los grupos toloilo aparecen como dos singletes, a 2.14 y 2.17 ppm, que corresponden cada uno de ellos a dos grupos metilo. Por su parte, la zona aromática es también simple y los protones aromáticos aparecen como cuatro señales doblete, con constantes de acoplamiento cercanas a 8 Hz. Por su parte, en el caso del compuesto **3b**, se observa la equivalencia de las dos mitades del puente benceno. Así, en el espectro de ^1H las señales para este fragmento aparecen como dos singletes anchos, con una intensidad correspondiente a dos protones cada uno de ellos, centrados a 7.35 y 7.61 ppm.

Con la finalidad de obtener más información acerca de la estructura del fragmento diazafosfolidina en estos compuestos, se ha analizado la estructura en estado sólido de un ejemplo representativo mediante difracción de rayos X. La estructura obtenida para el compuesto **4b**, en forma de perspectiva ORTEP, se muestra en la Figura 3. La estructura se caracteriza por la existencia de dos anillos diazafosfolidina fusionados cada uno de ellos con un fragmento ciclohexano, que adopta una conformación de tipo silla. La inspección de los valores de los ángulos C(14)-N(2)-C(2)-C(3) y C(7)-N(1)-C(1)-C(6), de 76.6° y 64.1° , respectivamente, muestra que los sustituyentes arilo de los átomos de nitrógeno se sitúan en una posición *anti* respecto a los átomos C(6) y C(3), respectivamente.

Por otra parte, los valores de la suma de los ángulos en torno a los átomos N(1) y N(2) toman valores de 342.1° (ΣN1) y 350.9° (ΣN2), que indican que la geometría para estos átomos es intermedia entre plana y tetraédrica. La influencia del puente quiral en el átomo de nitrógeno se hace evidente al comparar los

valores de ΣN de **4b** con los descritos para la 1,3-di(*p*-tolil)-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina,⁴⁴ que muestra una geometría plana para los átomos de nitrógeno, con un valor de ΣN de 359.1° para los dos nitrógenos. Otro aspecto interesante de la estructura de **4b** corresponde a las distancias N-C(*p*-tolilo) [N(1)-C(7) = 1.425 Å, N(2)-C(14) = 1.416 Å], que son apreciablemente más cortas que las distancias N-(arilo) que presentan las estructuras de los derivados de tipo diazaalquilfosfolidina, que toman valores comprendidos entre 1.72 y 1.75 Å^{31b-c}. Las distancias C-N son en cualquier caso similares a las observadas en la estructura de la 1,3-di(*p*-tolil)-2-fenil-1,3,2-diazafosfolidina (1.463 Å).^{31b-c} Por su parte, la distancia entre cada átomo de nitrógeno y el correspondiente carbono endocíclico, de 1.471 Å, presenta un valor ligeramente superior a la distancia N-C(*p*-tolilo).

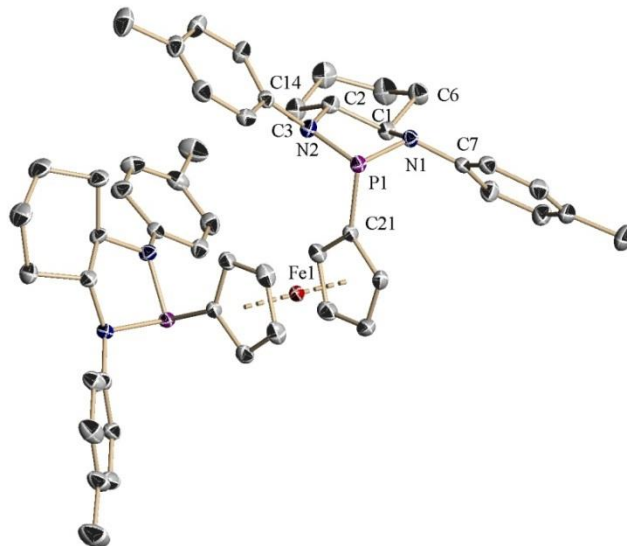
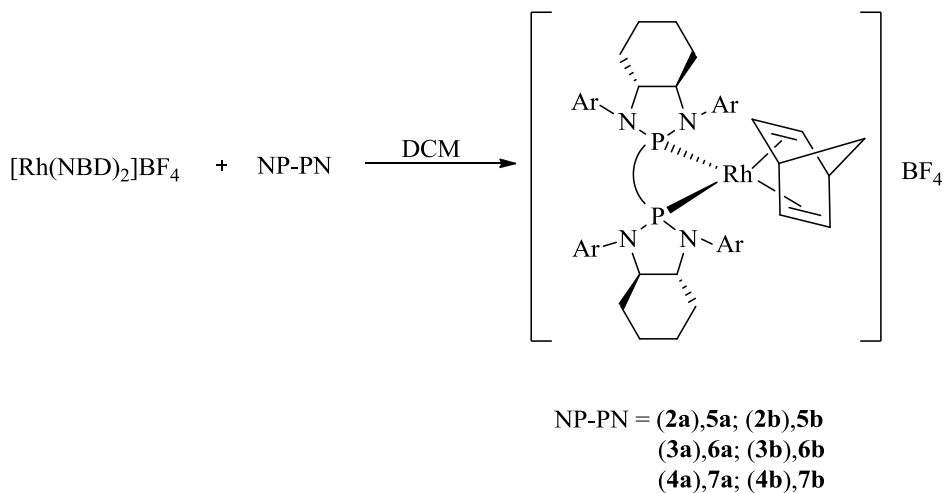


Figura 3. Perspectiva ORTEP de **4b**. Distancias y ángulos representativos: P(1)-C(21) = 1.8191(13); P(1)-N(1) = 1.7474(10); P(1)-N(2) = 1.7225(11); N(1)-C(7) = 1.4250(16); N(2)-P(1)-N(1) = 91.40(5); C(7)-N(1)-P(1) = 114.96(8); C(14)-N(2)-P(1) = 120.88(9); C(14)-N(2)-C(2)-C(3) = 76.63(15); C(7)-N(1)-C(1)-C(6) = 64.09(15).

II.2.4. Síntesis y caracterización de los complejos $[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{NP-PN})]\text{BF}_4$

Con la finalidad de examinar la utilidad de los ligandos PN-NP en reacciones de hidrogenación catalítica enantioselectiva de olefinas se ha estudiado la preparación de precursores catalíticos adecuados para esta reacción basados en los ligandos bis(1,3,2-diazafosfolidina) sintetizados. En particular, los complejos catiónicos de formulación $[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{NP-PN})]\text{BF}_4$ se sintetizan a partir del complejo $[\text{Rh}(\text{NBD})_2]\text{BF}_4$ y un equivalente del correspondiente ligando PN-NP (Esquema 2). Así, los complejos **5** y **6** se aíslan como sólidos anaranjados, mientras que los del tipo **7** se obtienen como sólidos de color rojo. Estos compuestos se han caracterizado mediante técnicas analíticas y espectroscópicas, y los datos obtenidos están de acuerdo con la formulación propuesta.



Esquema 2. Síntesis de los complejos **5-7**.

Por ejemplo, en los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ los complejos **5-7** se caracterizan por la equivalencia de los dos núcleos de ^{31}P que aparecen como un

doblete, por acoplamiento con el ^{103}Rh , con una constante próxima a 200 Hz (Figura 4). Entre la serie de complejos, los que contienen un ligando con un puente benceno muestran esta señal a aproximadamente 126 ppm, mientras que los que presentan un puente etano exhiben esta señal a aproximadamente 142 ppm. Por su parte, los valores de la constante $^1J_{\text{RhP}}$ también varían con el puente, disminuyendo conforme aumenta la flexibilidad del puente, es decir en el orden benceno > etano > ferroceno. Un aspecto sorprendente de estos espectros es la mínima influencia que tiene la sustitución de los fragmentos N-Ar en los datos espectroscópicos. Por su parte, los espectros de RMN ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ muestran una relativa simplicidad, acorde con la existencia de un eje de simetría C_2 , como se comentó anteriormente en la discusión de la caracterización de las diazafosfolidinas libres.

Tabla 2. Datos de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los complejos **5-7**^a

Complejo	δ_{P}	$J_{\text{P-Rh}}$
5a	142.3	208
5b	142.3	208
6a	125.6	215
6b	125.6	214
7a	101.1	199
7b	100.4	200

^a Espectros registrados a la temperatura ambiente en CD_2Cl_2 . Desplazamientos químicos en ppm. Constantes de acoplamiento en Hz

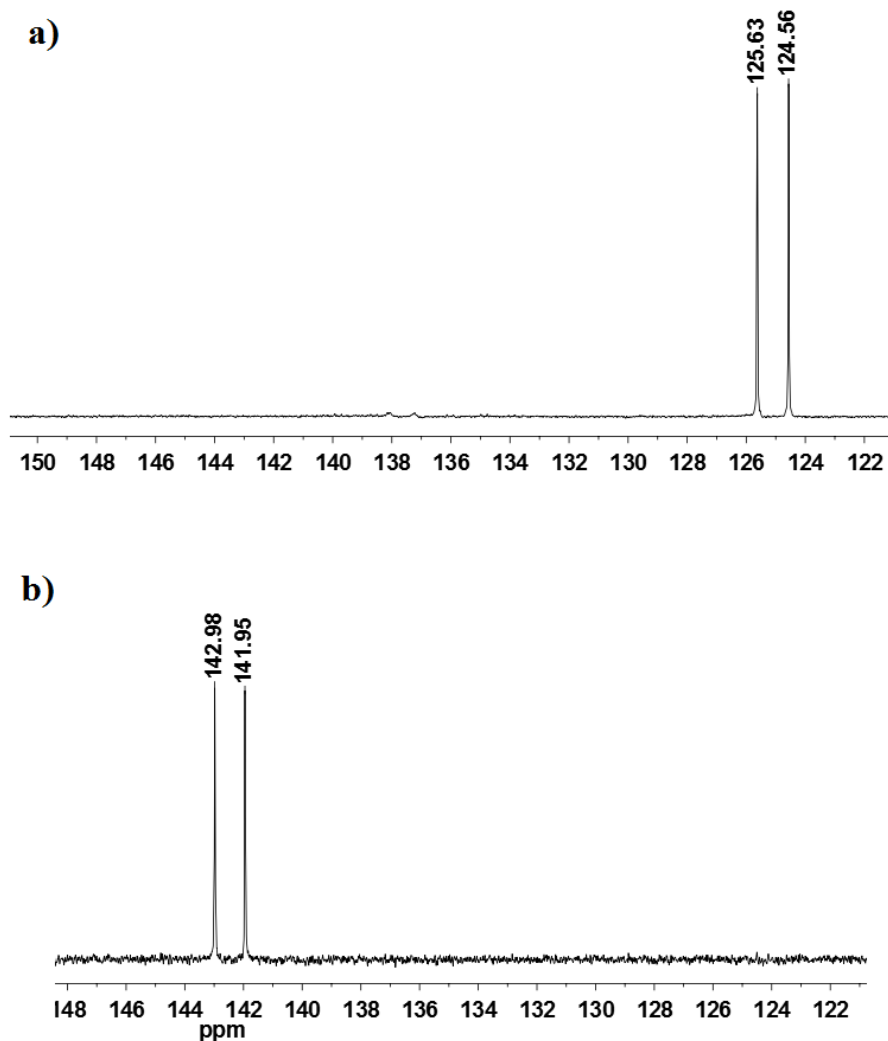
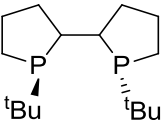
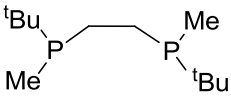
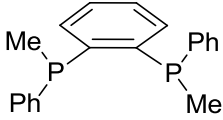


Figura 4. a) Espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **6a** (a) y **5a** (b).

Un aspecto interesante de la caracterización de estos compuestos se debe a los desplazamientos químicos de las señales de los protones olefínicos del ligando NBD en los espectros de RMN de ^1H . En la Tabla 3 se recogen los valores encontrados para los complejos **5-7**, así como otros datos tomados de la bibliografía con fines comparativos, que corresponden a derivados de difosfinas quirales. El análisis de los datos indica una diferencia de desplazamiento químico

Tabla 3. Desplazamiento químico en el espectro de RMN de ^1H de las señales olefínicas de complejos del tipo $[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{P-P})]^{\text{+a}}$

Entrada	P-P	δ_1	δ_2	$\Delta\delta$	Ref
1		5.70	5.56	0.14	⁴⁵
2		5.78	5.77	0.01	⁴⁶
3		5.59	5.28	0.31	⁴⁷
4	5a	5.65	4.36	1.29	
5	5b	5.62	4.39	1.23	
6	6a	5.97	5.07	0.90	
7	6b	5.95	5.10	0.85	
8	7a	5.32	5.15	0.17	
9	7b	5.46	5.27	0.19	

^a δ_1 y δ_2 hacen referencia a los desplazamientos químicos de las dos señales correspondientes a los protones del ligando NBD. Todos los valores en ppm.

($\Delta\delta$) importante entre las dos señales en el caso de los complejos **5** y **6**, entre 1.29 ppm para **5a** y 0.85 ppm para **6b**. En el caso de los compuestos **7** esta diferencia es mucho menor, entre 0.17 y 0.19 ppm. Por otra parte, los datos correspondientes a las trialquilfosfinas (entradas 1 y 2) también muestran una pequeña diferencia, de 0.14 ppm como máximo. Finalmente, para la bis(diarilfosfina) *P*-estereogénica, la diferencia es de aproximadamente 0.3 ppm (entrada 3). El análisis de estos valores indica que para los complejos **5** y **6**, la señal olefínica que aparece a

campo más bajo, tiene un desplazamiento químico similar a los exhibidos por los complejos con ligandos difosfina. La diferencia corresponde, por tanto, a la posición de la señal de campo más alto. Este desplazamiento anómalo puede atribuirse a un efecto de apantallamiento ocasionado por un grupo arilo próximo al correspondiente protón olefínico, que es un efecto bien conocido.⁴⁸ Con el objeto de estudiar este fenómeno en mayor detalle, se ha realizado un estudio detallado de la estructura en disolución del complejo **6b**, que se ha escogido como ejemplo representativo.

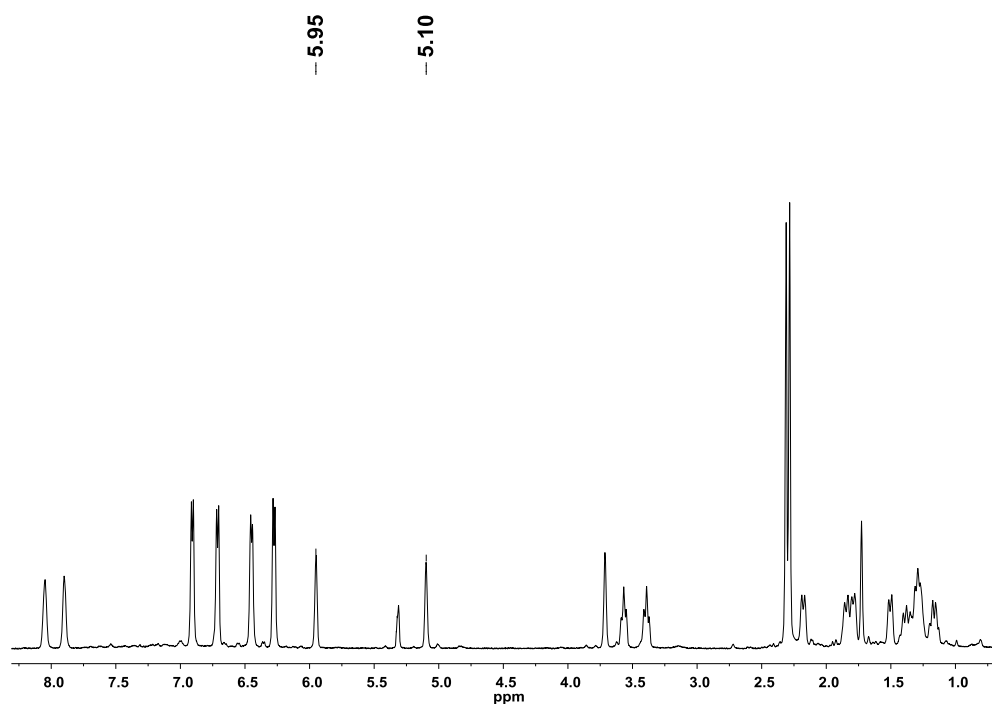


Figura 5. Espectro de RMN de ^1H de **6b**.

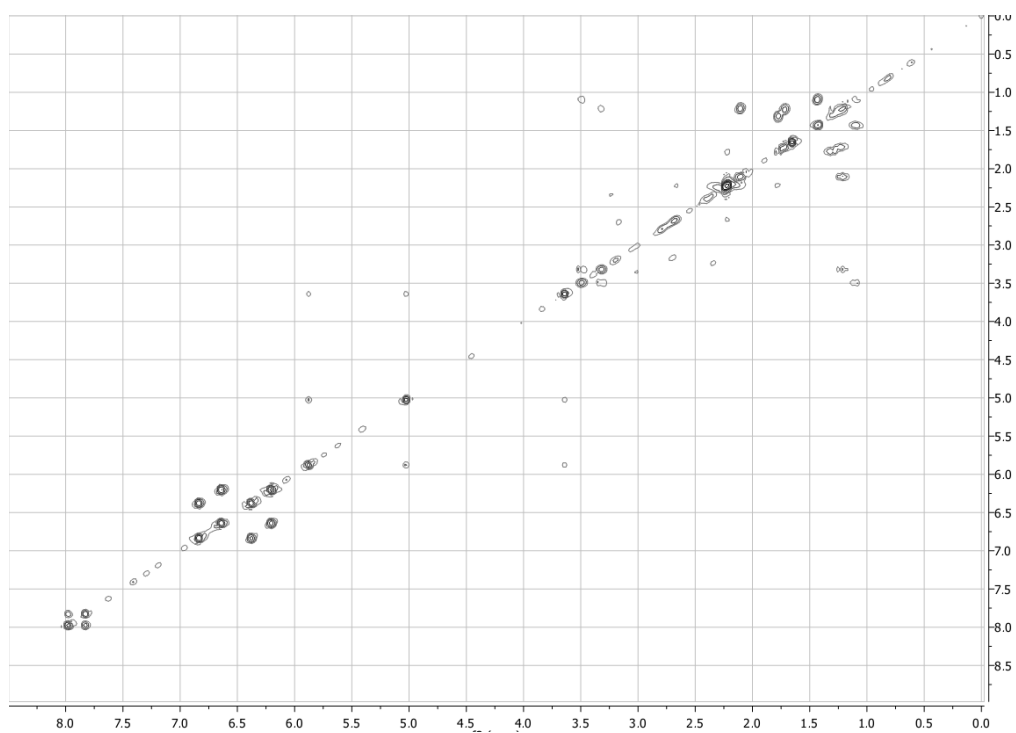


Figura 6. Espectro ¹H-¹H 2D COSY del complejo **6b**.

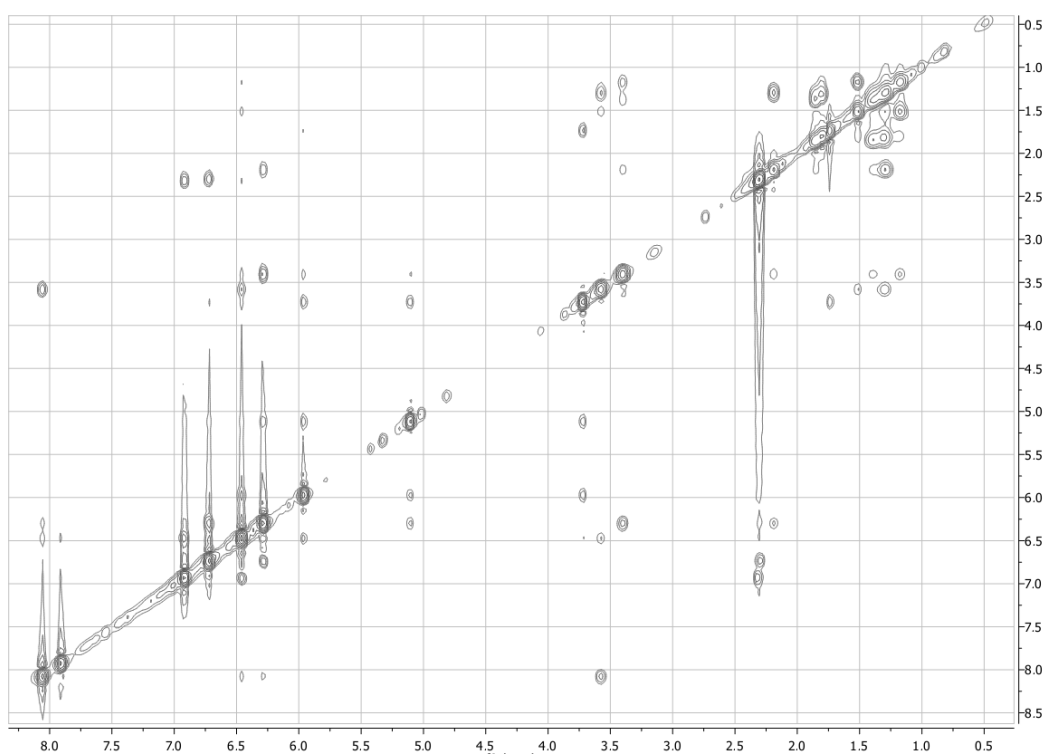
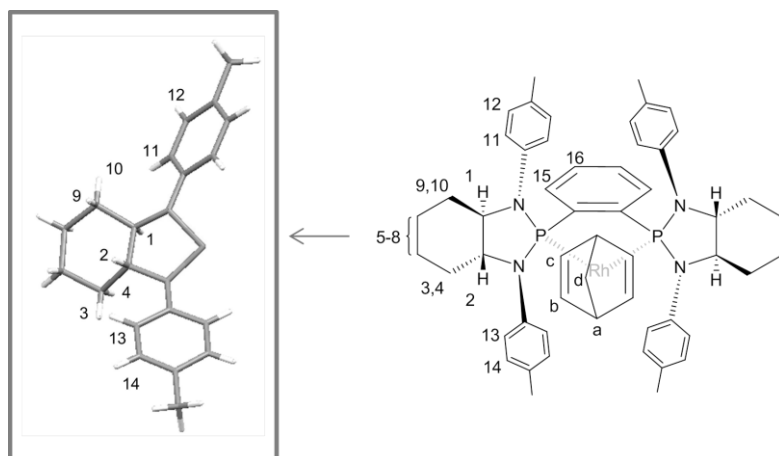


Figura 7. Espectro ¹H-¹H 2D NOESY del complejo **6b**.



NOE signals observadas: 1-15, 1-11, 10-11, 2-13, 3-13, 11-c, 13-b.

No observadas: 9-11, 4-13.

Figura 8. Notación y resumen de las señales NOE más relevantes observadas para el complejo **6b**.

En primer lugar se han asignado las señales del espectro de ^1H (Figura 5), con ayuda de experimentos bidimensionales 2D-COSY y 2D-NOESY (Figuras 6, 7). Así este análisis permite distinguir entre los protones H1 y H2, ya que el primero muestra una señal NOE con la del protón H15 (Figura 8), correspondiente al puente benceno. Esta asignación ha permitido, a continuación, asignar las señales de los protones *orto* de los sustituyentes arilo (H11 y H13). Así, H11 corresponde al grupo arilo que apunta al puente benceno, mientras que H13 lo hace al ligando NBD. Igualmente, con la ayuda de estos experimentos se ha podido asignar las señales de los protones H3, H4, H9 y H10. Sobre la base de estas asignaciones puede añadirse que se han observado contactos NOE de H11 con H10, pero no con H9. De modo análogo, se han observado contactos de H13 con H3, pero no con H4. Estas observaciones están de acuerdo con una orientación *anti* de los sustituyentes arilo de cada fragmento diazafosfolidina.

Además, los datos indican que no debe existir una inversión apreciable de la configuración de los átomos de nitrógeno. Por otra parte, el experimento NOESY indica que los anillos aromáticos que contienen a los protones H13 dan también una señal NOE con la señal de los protones olefínicos que aparecen a campo más alto (H_b), en buen acuerdo con el efecto de apantallamiento comentado anteriormente. Estas observaciones indican, que si bien la configuración de los átomos de N debe poder invertirse con facilidad, dando lugar a diferentes epímeros (Figura 9), en el caso del complejo **6b**, esta inversión está dificultada por la interacción con el fragmento ciclohexilo, de esta manera para este complejo puede esperarse una estructura de tipo *anti-anti* (a), en la que dos grupos arilo alternos se dirigen hacia el ligando diolefina y los otros dos hacia el puente. A la vista de los valores de desplazamiento químico de las señales del ligando NBD, estas consideraciones son extensibles a los complejos **5** y **6a**.

A diferencia de lo observado para los complejos **5** y **6**, las señales de los protones olefínicos en los derivados de ferroceno **7** aparecen próximas en el espectro de RMN, por lo que el entorno químico de los correspondientes protones, debe estar menos diferenciado. Con objeto de obtener información adicional sobre este aspecto se ha estudiado la estructura del complejo **7a** mediante difracción de rayos X. En la Figura 10 se representa una visión frontal y otra superior de la estructura del catión de estos complejos.

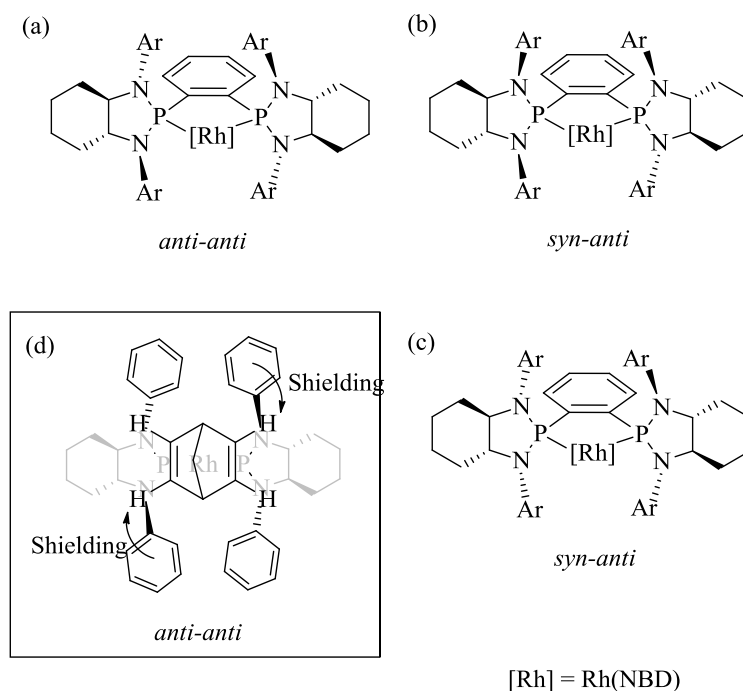
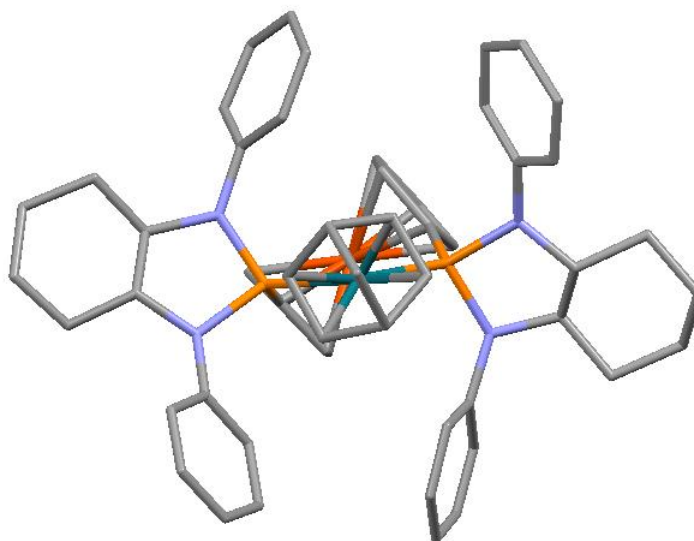


Figura 9. (a-c): Conórmeros resultantes de la epimerización de un nitrógeno (por claridad solo se han dibujado las estructuras correspondientes a una inversión a partir de la estructura *anti-anti*). (d) Representación esquemática del efecto de apantallamiento observado.

Una inspección de los valores de los ángulos en torno al nitrógeno indican que la geometría de estos átomos es prácticamente plana, con valores de las sumas ΣN comprendidos entre 355.6 y 358.6°. Por otra parte, una inspección de la vista superior de este complejo indica que los cuatro sustituyentes arilo se disponen hacia el ligando NBD. De este modo, la orientación de estos sustituyentes está influida no sólo por la interacción con el grupo ciclohexilo, sino también y de manera destacable por la repulsión con el fragmento ciclopentadienilo del puente. Estas observaciones justifican por tanto la pequeña diferencia de desplazamiento químico de las señales de NBD.

A partir de las consideraciones anteriores resulta oportuno comentar que las estructuras deseadas de los ligandos bis(diazafosfolidina) coordinados, en comparación con las de los ligandos bis(fosfolano), son las de tipo *anti-anti*. Sin embargo, la adopción de esta estructura y la desestabilización de las de tipo *syn-anti* se basan fundamentalmente en un balance de efectos estéricos, en el que interviene no sólo el fragmento ciclohexano, sino también el puente e incluso, en el transcurso de un proceso catalítico, el sustrato coordinado. Estas observaciones indican que la inversión de la configuración del nitrógeno en un aspecto importante respecto a la aplicación de estos ligandos en catálisis asimétrica y que el control de este efecto dependerá de la naturaleza de los sustituyentes de los nitrógenos y de los carbonos de las posiciones 3 y 4 del anillo.

(a)



(b)

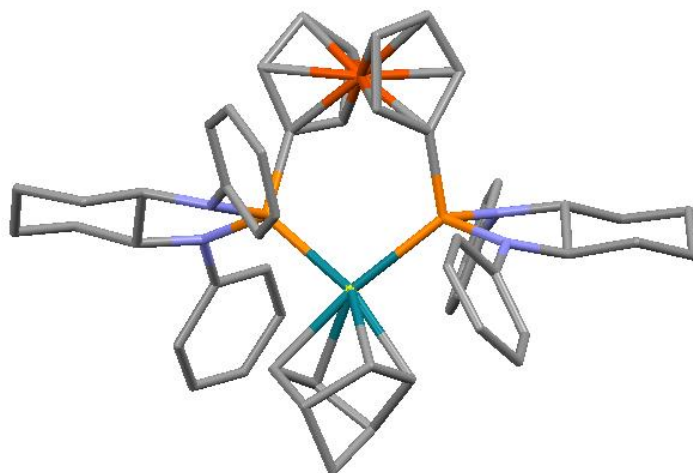
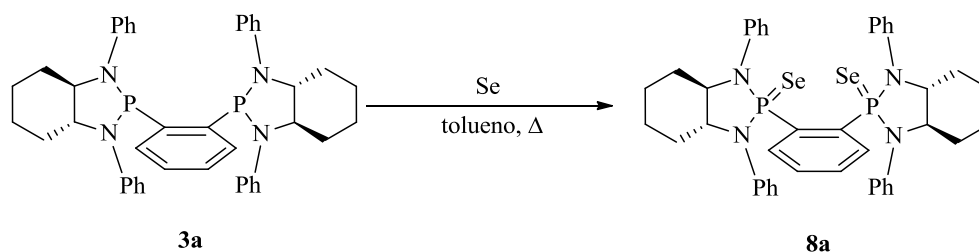


Figura 10. Vista frontal (a) y superior (b) de la estructura del catión del complejo **7a**.

II.2.5. Características electrónicas de los ligandos NP-PN

Una característica importante de los compuestos **2-4** corresponde a la capacidad donadora de sus átomos de fósforo. En principio cabe esperar una basicidad intermedia entre una fosfina y un fosfito, aunque es interesante tener una información más precisa para comparar las características de las 1,3,2-diazafosfolidinas con las de otros ligandos fosforados. Un procedimiento simple para determinar la basicidad de un compuesto fosforado se basa en la medida de la constante de acoplamiento entre los núcleos de ^{31}P y ^{77}Se ($I = 1/2$, abundancia natural 7.6%) del isotópomo correspondiente de la selenofosfina obtenida por oxidación del compuesto de P(III) de partida. En general, la magnitud de $^1J_{\text{PSe}}$ aumenta conforme disminuye la basicidad del compuesto de fósforo(III).⁴⁹

Para obtener un derivado de selenio apropiado para este estudio se ha examinado la reacción entre el compuesto **3a** y selenio elemental en tolueno (Esquema 3). El seguimiento por espectroscopía de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de esta reacción indica que es muy lenta a la temperatura ambiente. Por el contrario, el calentamiento a $80\text{ }^\circ\text{C}$ conduce al producto deseado a una velocidad apreciable. Los espectros muestran la desaparición gradual de la señal correspondiente al producto de partida y la aparición de dos nuevas señales, un singlete a 105.4 ppm correspondiente al átomo de fósforo sin oxidar y un singlete a 73.1 ppm flanqueado por dos señales satélites originadas por un acoplamiento $^{31}\text{P}\text{-}^{77}\text{Se}$ (Figura 11). Estos datos corresponden a la oxidación de uno de los dos átomos de fósforo de **3a**. Finalmente, la prolongación del calentamiento hasta 7 días permite finalizar la reacción y generar, de manera limpia, el derivado diseleniado **8a**.



Esquema 3

El compuesto **8a** muestra una constante de acoplamiento $^1J_{\text{SeP}}$ de 868 Hz , que indica como valoración de carácter general que **3b** posee una capacidad donadora intermedia entre las que caracterizan a fosfinas y fosfitos.⁵⁰ A título comparativo puede comentarse que las selenofosfinas exhiben valores de las constantes de acoplamiento $^1J_{\text{SeP}}$ en torno a 750 Hz , mientras que las de los selenofosfatos son próximas a 1050 Hz . De manera más específica es interesante comparar las

características donadoras de **3a** con las de otras aminofosfinas. Algunos ejemplos representativos, junto con los valores de $^1J_{\text{SeP}}$ de sus productos seleniados se recogen en la Figura 12⁵¹. La comparación de estos datos lleva a algunas consideraciones interesantes. Puede considerarse, en primer lugar, la influencia de la naturaleza cíclica de **3a**. En el caso de fosfinas y fosfitos, este aspecto se traduce en una menor capacidad donadora σ del átomo de fósforo. Este aspecto también se reproduce en las diaminofosfinas (**D-F**). De este modo, la menor basicidad de **3a** respecto al derivado acíclico (**D**) puede atribuirse a este efecto. No obstante, la existencia de sustituyentes arilo unidos a los átomos de nitrógeno debe también producir una disminución adicional de la basicidad, como indica la comparación del valor de **8a** con el dato correspondiente a **F-Se**. De hecho las características donadoras de **8a** son inferiores a lo esperado y similares a la de un compuesto de tipo diamidofosfito, como indica la similitud entre el valor de **8a** y el descrito para **G-Se**.

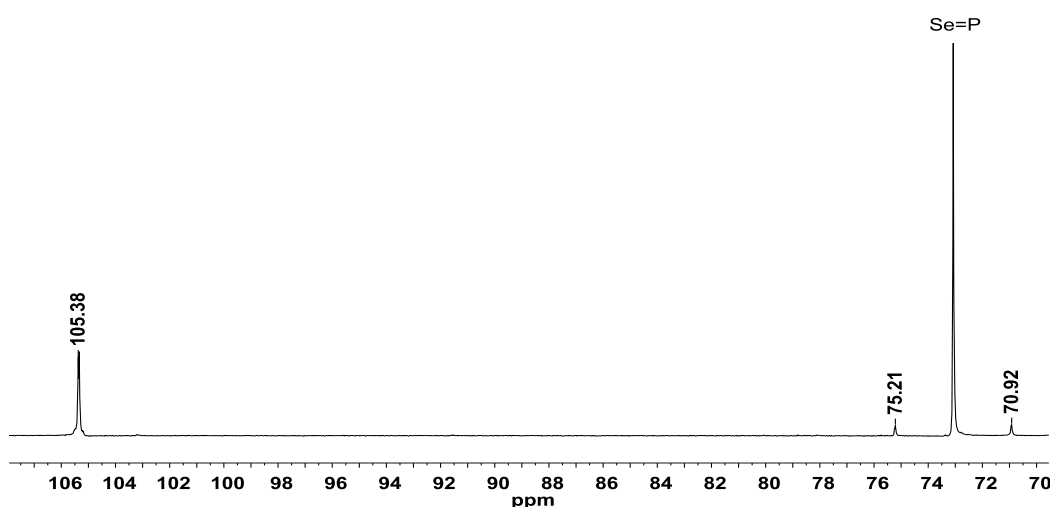


Figura 11. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ (C_6D_6).

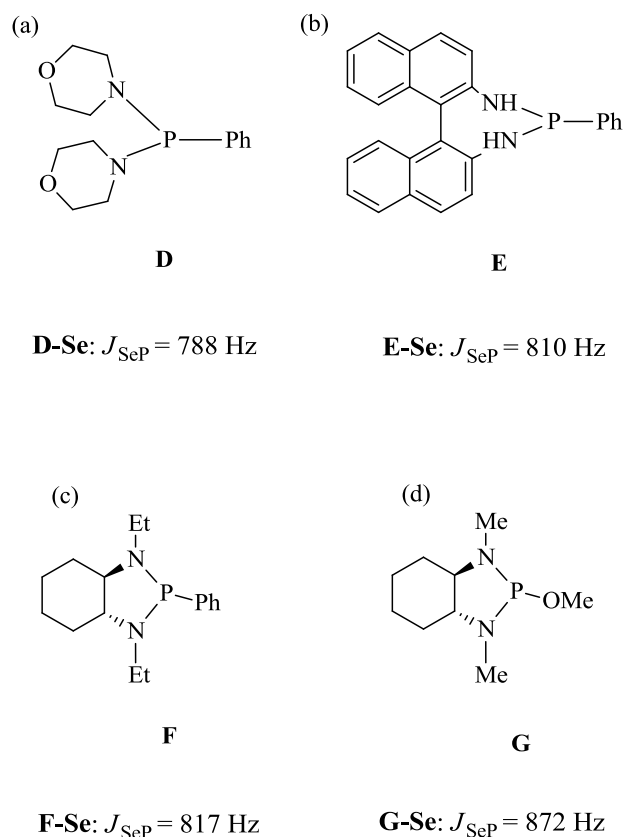


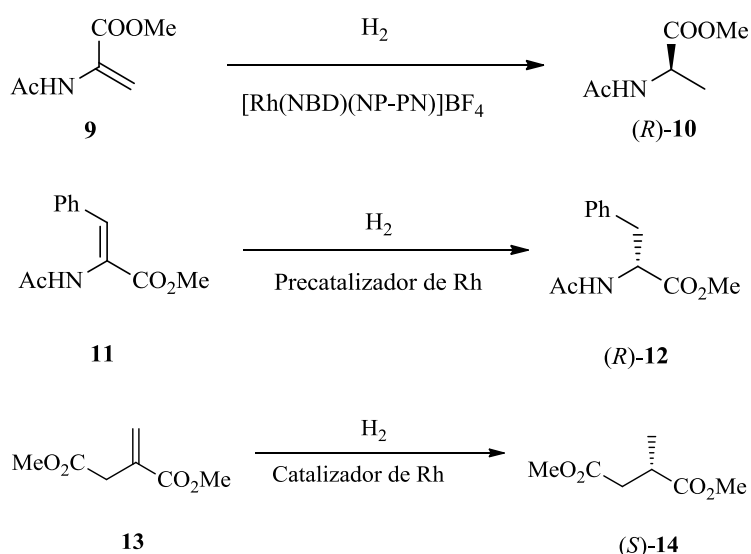
Figura 12. Estructura de ligandos fosforados representativos (**D-G**) y valores de $^1J_{\text{SeP}}$ de sus derivados seleniados (**D-Se**, **E-Se**, **F-Se** y **G-Se**).

II.2.6. Aplicación de los ligandos NP-PN en catálisis asimétrica.

Con el objetivo de estudiar la capacidad que estos ligandos pueden tener para inducir enantioselectividad en un proceso catalítico, se ha llevado a cabo un estudio del comportamiento de catalizadores basados en estos ligandos, en reacciones de hidrogenación e hidroformilación asimétrica representativas, sobre las que se tiene experiencia en nuestro laboratorio.

II.2.6.1. Reacciones de hidrogenación enantioselectiva

En este apartado se ha examinado la hidrogenación de varias olefinas modelo como el metil α -acetamidoacrilato (**9**), el *Z*- α -*N*-acetamidocinamato (**11**), y el itaconato de dimetilo (**13**).



Esquema 4. Reacciones de hidrogenación de sustratos modelo.

En primer lugar se ha preparado una serie de reacciones de hidrogenación del MAA con los complejos **5-7** en condiciones suaves de presión y temperatura. Los resultados obtenidos se recogen en la Tabla 4. En todos los casos se observaron reacciones completas, que indican la idoneidad de estos complejos para reacciones de hidrogenación catalítica. Por otra parte, la enantioselectividad observada depende de manera crítica de la naturaleza del ligando diazafosfolidina. De este modo, el catalizador **5a** basado en el ligando con puente etano y

sustituyentes fenilo produce una enantioselectividad del 75% ee (entrada 1, Tabla 4). Por su parte, el catalizador que tiene un puente etano y sustituyentes *p*-tolilo, produce un exceso enantiomérico menor, del 39% ee (entrada 2).

Tabla 4. Reacciones de hidrogenación enantioselectiva con los complejos **5-6**.^a

Entrada	Sustrato	Precatalizador	Conversión %	ee%
1	9	5a	100	75 (<i>R</i>)
2	9	5b	100	39 (<i>R</i>)
3	9	6a	100	96 (<i>R</i>)
4	9	6b	100	88 (<i>R</i>)
5 ^b	9	6a	100	77 (<i>R</i>)
6 ^c	9	6a	100	50 (<i>R</i>)
7	11	6a	60	70 (<i>S</i>)
8	13	6a	100	<i>rac</i>

^aLas reacciones se han llevado a cabo a temperatura ambiente bajo una presión inicial de 4 atm de H₂. Tiempo de reacción: 24 horas; relación S/C = 100. Reacciones preparadas en CH₂Cl₂ salvo las de las entradas 5 y 6. Conversión calculada por ¹H-RMN y los excesos enantioméricos por CG. ^bReacción en THF. ^cReacción en MeOH.

Entre los catalizadores examinados, el basado en el ligando con un puente benceno y sustituyentes fenilo en el N, muestra la mejor enantioselectividad, con un 96% ee (entrada 3). Finalmente, el catalizador que contiene al ligando **3b**, es menos enantioselectivo que el de **3a** y produce un 88% ee (entrada 4). En cualquier caso los datos apuntan a que un puente benceno puede ser más adecuado que otro de tipo etano para esta reacción. Con objeto de examinar la posible mejora del resultado ofrecido por el complejo **6a**, se han preparado reacciones en otros disolventes como el THF o el MeOH (entradas 5 y 6, respectivamente), sin mejoras en el resultado obtenido en diclorometano. Por otra parte, el precursor

catalítico **6a** ofrece menor reactividad en el caso de la enamida MAC y da lugar a una conversión incompleta. En este caso, la enantioselectividad de la reacción es sólo moderada (70 % ee, entrada 7). Finalmente, el examen de este catalizador en la hidrogenación del itaconato de dimetilo muestra una actividad elevada que permite completar la reacción en nuestras condiciones estándar. Sin embargo, de manera inesperada, el catalizador es incapaz de inducir enantioselectividad en este caso (entrada 8).

II.2.6.2. Reacciones de hidroformilación asimétrica de olefinas con catalizadores de rodio con ligandos NP-PN

Con la finalidad de explorar el interés de estos ligandos en reacciones de hidroformilación asimétrica, se ha investigado la aplicación de los ligandos **2-4** en la hidroformilación asimétrica de dos sustratos representativos: el estireno y el acetato de vinilo.

En primer lugar se ha preparado una serie de reacciones de hidroformilación del estireno en condiciones de reacción usuales para este sustrato, 50 ° C y 20 bar de mezcla CO:H₂ 1:1 (Tabla 5). Se han examinado reacciones con valores de la relación diazafosfolidina metal de 1 y 4. Los resultados obtenidos para una relación Rh/NP-PN igual a 1, indican que los catalizadores son muy activos en estas condiciones y ofrecen buenos valores de conversión. Así se observan reacciones completas salvo en el caso de la reacción preparada con en ligando **2a**, que da lugar a una conversión del 92 % (entrada 1). Por otra parte los niveles de enantioselectividad observados en estas reacciones

son bajos, como máximo del 25 % ee, producido por el catalizador que incluye al ligando **2b**.

Por otra parte, en las reacciones preparadas con una relación Rh/NP-PN de 4 se observan valores de conversión y enantioselectividad inferiores a los observados en las reacciones con una relación de 1 (entradas 5-8). Por el contrario, el exceso de ligando repercute en la mejora de la regioselectividad de la reacción, aumentando en todos los casos la cantidad del isómero deseado *i*.

Tabla 5. Hidroformilación del estireno ^a

$$\text{Ph-CH=CH}_2 \xrightarrow[\text{Rh(acac)(CO)}_2 + \text{NP-PN}]{\text{CO/H}_2} \text{Ph-CH(CH}_3\text{)-CHO} + \text{Ph-CH}_2\text{-CH}_2\text{-CHO}$$

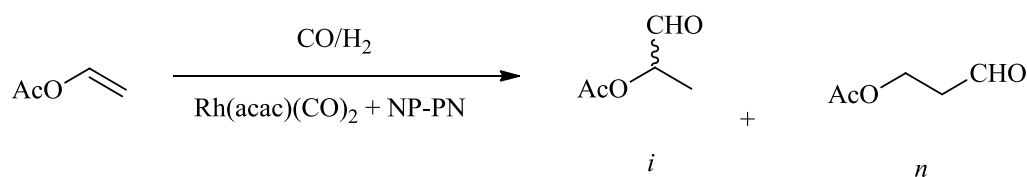
i + *n*

Entrada	Ligando	Rh/NP-PN	% conv	<i>i/n</i>	% ee
1	2a	1/1	92	89/11	14
2	2b	1/1	100	91/9	25
3	3a	1/1	100	91/9	13
4	3b	1/1	100	91/9	18
5	2a	1/4	81	98/2	<i>rac</i>
6	2b	1/4	100	93/7	11
7	3a	1/4	46	97/3	7
8	3b	1/4	100	92/8	9
9 ^b	2a	1/1	10	97/3	36
10 ^b	2b	1/1	18	96/4	31
11 ^b	3a	1/1	7	99/1	10
12 ^b	3b	1/1	10	99/1	25

^a Las reacciones se han llevado a cabo a 50°C a la presión inicial de 20 atm de H₂/CO (1:1), en tolueno, durante 24 horas. Relación S/C = 500. Conversión calculada por ¹H-RMN y exceso enantiomérico por CG. ^bReacciones a temperatura ambiente.

Una característica relevante de los ligandos diazafosfolidina, como se ha comentado, es la posible inversión de la configuración de los átomos de nitrógeno. Este proceso dinámico debe favorecerse con un aumento de la temperatura, por lo que también se ha estudiado el comportamiento de estos catalizadores a la temperatura ambiente. Como cabría esperar, en estas condiciones se observa una importante disminución en la conversión. La enantioselectividad mejora, aunque sólo ligeramente (entradas 9-12). Así, el mejor valor de enantioselectividad se obtiene con el ligando **2a**, que da lugar a un 36 % ee (entrada 9).

Por otra parte se ha estudiado el comportamiento de los catalizadores de rodio basados en los ligandos diazafosfolidina en la hidroformilación del acetato de vinilo. A la vista de los resultados obtenidos con el estireno, estas reacciones se han preparado con una relación Rh/NP-PN de 1. En una primera fase se han preparado reacciones bajo una presión de 20 atm de H₂/CO (1:1) y una temperatura de 50°C, durante un tiempo de reacción de 24 horas. El análisis de los productos de estas reacciones por ¹H-RMN mostró, además del aldehído deseado, el alcohol correspondiente generado por reducción del anterior.³² Con la finalidad de evitar la formación del alcohol, se han modificado las condiciones de reacción, utilizando una presión de gas de síntesis menor y disminuyendo el tiempo de reacción. Así, las reacciones preparadas a 10 atm de H₂/CO, paradas tras 6 horas, muestran sólo el aldehído como producto de la reacción, con buenos niveles de conversión (Tabla 6).

Tabla 6. Hidroformilación del acetato de vinilo ^a

Entrada	Ligando	Rh/NP-PN	Conversión %	<i>i/n</i>	ee%
1	2a	1/1	99	99/1	65
2	2b	1/1	99	99/1	63
3	3a	1/1	73	98/2	47
4	3b	1/1	99	99/1	60
5	4a	1/1	50	97/3	30
6	4b	1/1	43	99/1	27

^a Las reacciones se han llevado a cabo a 50°C a la presión inicial de 10 atm de H₂, en tolueno, durante 6 horas. Relación S/C = 500 y Rh/NP-PN 1:1.1. Conversión calculada por ¹H-RMN y exceso enantiomérico por CG.

Por su parte, los excesos enantioméricos para esta reacción son relativamente buenos, si se considera la dificultad de la misma. Entre los ligandos examinados, el que da lugar al catalizador más enantioselectivo es **2a**, que produce un 65% ee (entrada 1, Tabla 6). Por su parte, el catalizador basado en el ligando **2b**, da lugar a una enantioselectividad algo inferior (entrada 2). Por el contrario, entre los ligandos del tipo **3** el que contiene sustituyentes *p*-tolilo es el que da lugar al catalizador más enantioselectivo (entradas 3, 4). Finalmente, los catalizadores basados en los ligandos que contienen un puente ferroceno **4** dan lugar tanto a conversiones y enantioselectividades inferiores a las del resto de ligandos de la serie (entradas 5, 6). Debe finalmente indicarse que en todos los casos los niveles de regioselectividad a favor del isómero *i* son muy elevados.

II.3.Procedimientos Experimentales

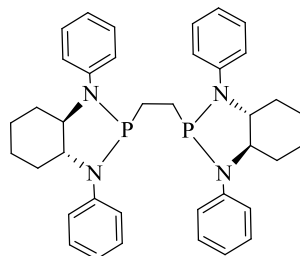
II.3. Procedimientos experimentales

II.3.1. Consideraciones generales

Los métodos experimentales empleados en el presente capítulo son análogos a los descritos en el Capítulo I. Las diaminas (*R,R*)-*N,N'*-difeníl-1,2-ciclohexanodiamina y (*R,R*)-*N,N'*-di-*p*-tolil-1,2-ciclohexanodiamina han sido sintetizadas mediante el procedimiento descrito en la bibliografía.⁴³

II.3.2. Síntesis de ligandos 1,3,2-diazafosfolidina

Ligando 2a



Sobre una disolución de NEt_3 (1.85 mL, 13.3 mmol) y (*R,R*)-*N,N'*-difeníl-1,2-ciclohexanodiamina (0.883 g, 3.319 mmol) en tolueno (10 mL), se adiciona gota a gota una disolución de 1,2-bis(diclorofosfino)etano (0.384 g, 1.659 mmol) en tolueno (5 mL). La reacción se agita durante tres días a 80°C y la mezcla resultante se filtra por un lecho de alúmina neutra. La evaporación del disolvente

bajo presión reducida da lugar al compuesto **2a** que se aísla como un sólido de color amarillo pálido (0.452 g, 44%).

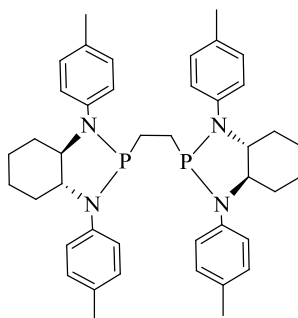
¹H RMN (C₆D₆, 500 MHz): δ 1.08-1.17 (m, 8H, *CHH* Cy), 1.55 (m, 4H, *CHH* Cy), 1.83 (ma, 4H, PCH₂), 2.36 (ma, 4H, *CHH* Cy), 3.28 (t, $J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, 2H, CHN), 3.49 (t, $J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, 2H, CHN), 6.93 (m, 4H, H arom), 7.02 (d, $J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, 4H, H arom), 7.15-7.22 (m, 12H, H arom).

³¹P{¹H} RMN (C₆D₆, 202 MHz): 129.8 ppm.

¹³C{¹H} RMN (C₆D₆, 126 MHz): δ 24.6 (s, CH₂), 24.8 (s, CH₂), 27.6 (dd, $J_{\text{CP}} = 16$ Hz, $J_{\text{CP}} = 43$ Hz, PCH₂), 29.6 (s, CH₂), 30.6 (s, CH₂), 63.8 (s, CHN), 66.3 (s, CHN), 118.1 (m, CH arom), 120.4 (s, CH arom), 122.7 (s, CH arom), 124.2 (m, CH arom), 128.4 (s, C_q arom), 129.2 (s, CH arom), 129.5 (s, CH arom) 144.6 (m, C_q arom), 147.9 (m, C_q arom).

HRMS (CI): m/z 619.3117, [M+H]⁺ (masa exacta calculada para C₃₈H₄₅N₄P₂: 619.3114).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -78.4$ (c 0.1, THF).

Ligando 2b

Sobre una disolución de NEt_3 (1.09 mL, 7.82 mmol) y (R,R) - N,N' -di-*p*-tolil-1,2-ciclohexanodiamina (0.575 g, 1.955 mmol) en tolueno (10 mL), se adiciona gota a gota una disolución de 1,2-bis(diclorofosfino)etano (0.266 g, 0.978 mmol) en tolueno (5 mL). La reacción se agita durante tres días a 80°C y la mezcla resultante se filtra por un lecho de alúmina neutra, resultando una disolución que tras evaporación bajo presión reducida conduce al ligando **2b** como un sólido de color amarillo pálido (0.360 g, 54%).

^1H RMN (C_6D_6 , 500 MHz): δ 1.05-1.18 (m, 8H, *CHH* Cy), 1.52 (m, 4H, *CHH* Cy), 1.80 (m, 4H, PCH_2), 2.14 (s, 6H, *Me*), 2.17 (s, 6H, *Me*), 2.35 (m, 4H, *CHH* Cy), 3.26 (t, $J_{\text{HH}} = 9.8$ Hz, 2H, CHN), 3.45 (t, $J_{\text{HH}} = 9.8$ Hz, 2H, CHN), 6.9 (d, $J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, 4H, H arom), 6.95 (d, $J_{\text{HH}} = 8.4$ Hz, 4H, H arom), 7.02 (d, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 4H, H arom), 7.08 (d, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 4H, H arom).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (C_6D_6 , 202 MHz): δ 130.0 ppm.

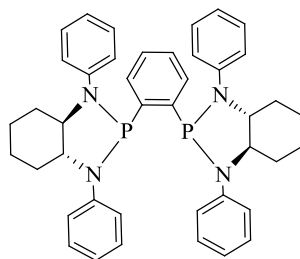
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (C_6D_6 , 126 MHz): δ 20.7 (s, Ar-*Me*), 20.9 (s, Ar-*Me*), 24.7 (s, CH_2), 24.9 (s, CH_2), 28.8 (dd, $J_{\text{CP}} = 16$ Hz, $J_{\text{CP}} = 44$ Hz, PCH_2), 29.6 (s, CH_2), 30.7 (s, CH_2), 63.9 (s, CHN), 66.5 (s, CHN), 118.4 (s, CH arom), 124.2 (s, CH

arom), 129.4 (s, C_q arom), 129.8 (s, CH arom), 130.0 (s, CH arom), 131.7 (s, C_q arom), 142.2 (m, C_q arom), 145.7 (m, C_q arom).

HRMS (CI): m/z 675.3722, [M+H]⁺ (masa exacta calculada para C₄₂H₅₃N₄P₂: 675.3740).

[α]_D²⁰ = -76.6 (c 0.1, THF).

Ligando 3a



Sobre una disolución de NEt₃ (0.210 mL, 1.504 mmol) y (*R,R*)-*N,N'*-difeníl-1,2-ciclohexanodiamina (0.100 g, 0.376 mmol) en tolueno (5 mL), se adiciona gota a gota una disolución de 1,2-bis(diclorofosfino)benzeno (0.053 g, 0.188 mmol) en tolueno (5 mL). La disolución se colorea de amarillo y se observa un precipitado. La reacción se agita durante 4 días a 60°C, la mezcla resultante se filtra por un lecho de alúmina neutra. La disolución obtenida se evapora bajo presión reducida para producir **3b** como un sólido de color amarillo pálido (0.043 g, 34%).

¹H RMN (C₆D₆, 500 MHz): δ 0.75 (m, 6H, CHH Cy), 1.05 (m, 2H, CHH Cy), 1.30 (m, 4H, CHH Cy), 1.88 (m, 2H, CHH Cy), 2.45 (d, $J_{\text{HH}} = 12.7$ Hz, 2H, CHH Cy), 3.19 (t, $J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, 2H, CHN), 3.49 (t, $J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, 2H, CHN), 6.76

(m, 6H, H arom), 6.90 (d, $J_{\text{HH}} = 7.0$ Hz, 4H, H arom), 6.95 (t, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 2H, H arom), 7.00 (d, $J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 4H, H arom) 7.23 (dd, $J_{\text{HH}} = 5.6$ Hz, $J_{\text{HH}} = 3.2$ Hz, 2H, H arom), 7.29 (m, 4H, H arom), 7.86 (m, 2H, H arom).

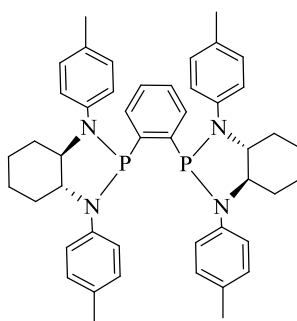
$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (C_6D_6 , 202.4 MHz): δ 107.8 ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (C_6D_6 , 125.8 MHz): δ 24.5 (s, CH_2), 25.0 (s, CH_2), 30.3 (s, CH_2), 63.1 (s, CHN), 68.0 (s, CHN), 117.4 (t, $J_{\text{CP}} = 6$ Hz, CH arom), 119.6 (s, CH arom), 124.7 (s, CH arom), 127.7 (t, $J_{\text{CP}} = 7$ Hz, CH arom), 128.4 (s, C_q arom), 128.5 (s, C_q arom), 128.6 (s, C_q arom), 129.5 (s, C_q arom), 129.7 (s, C_q arom), 131.9 (t, $J_{\text{CP}} = 6$ Hz, C_q arom), 145.4 (t, $J_{\text{CP}} = 7$ Hz, C_q arom), 146.8 (m, C_q arom), 148.3 (t, $J_{\text{CP}} = 18$ Hz, C_q arom).

HRMS (CI): m/z 666.3076, $[\text{M}]^+$ (masa exacta calculada para $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{P}_2$: 666.3041).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +106$ (c 0.1, THF).

Ligando 3b



Sobre una disolución de NEt_3 (1.45 mL, 10.4 mmol) y (R,R) - N,N' -di-*p*-tolil-1,2-ciclohexanodiamina (0.766 g, 2.605 mmol) en tolueno (10 mL), se adiciona gota a gota una disolución de 1,2-bis(diclorofosfino)benceno (0.367 g,

1.303 mmol) en tolueno (5 ml). La reacción se agita durante tres días a 80°C y la mezcla resultante se filtra por un lecho de alúmina neutra. La disolución que se obtiene se evapora bajo presión reducida, produciendo el compuesto **3b** como un sólido amarillento (0.437 g, 46%).

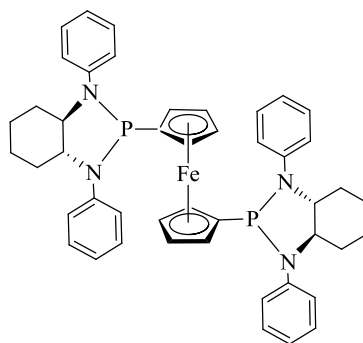
¹H RMN (CD₂Cl₂, 500 MHz): δ 0.85 (m, 2H, CHH Cy), 1.24 (m, 6H, CHH Cy), 1.73 (m, 4H, CHH Cy), 1.95 (d, $J_{\text{HH}} = 12.0$ Hz, 2H, CHH Cy), 2.19 (s, 6H, Ar-Me), 2.34 (s, 6H, Ar-Me), 2.54 (d, $J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, 2H, CHH Cy), 3.20 (t, $J_{\text{HH}} = 9.2$ Hz, 2H, CHN), 3.29 (t, $J_{\text{HH}} = 9.2$ Hz, 2H, CHN), 6.60 (dd, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, $J_{\text{HH}} = 16.5$ Hz, 8H, H arom), 6.77 (d, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 4H, H arom), 7.06 (d, $J_{\text{HH}} = 7.3$ Hz, 4H, H arom), 7.35 (m, 2H, H arom), 7.61 (m, 2H, H arom).

³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 202 MHz): δ 108.4 ppm.

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 126 MHz): δ 20.8 (s, Ar-Me), 21.2 (s, Ar-Me), 25.0 (s, CH₂), 25.4 (s, CH₂), 30.2 (s, CH₂), 30.3 (s, CH₂), 63.7 (s, CHN), 66.6 (s, CHN), 117.5 (t, $J_{\text{CP}} = 6$ Hz, CH arom), 127.1 (t, $J_{\text{CP}} = 6$ Hz, CH arom), 128.7 (s, C_q arom), 128.8 (C_q arom), 129.2 (s, CH arom), 129.3 (s, C_q arom), 129.9 (s, CH arom), 131.5 (t, $J_{\text{CP}} = 5$ Hz, CH arom), 133.8 (s, C_q arom), 142.4 (t, $J_{\text{CP}} = 7$ Hz, C_q arom), 145.6 (t, $J_{\text{CP}} = 11$ Hz, C_q arom), 146.5 (m, C_q arom).

HRMS (CI): m/z 722.3675, [M]⁺ (masa exacta calculada para C₄₆H₅₂N₄P₂: 722.3667).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +134$ (c 0.1, THF).

Ligando 4a

Sobre una disolución de NEt_3 (1.34 mL, 9.65 mmol) y *(R,R)*-*N,N'*-difeníl-1,2-ciclohexanodiamina (0.642 g, 2.413 mmol) en THF (10 mL), se adiciona gota a gota una disolución de 1,1'-bis(diclorofosfino)ferroceno (0.468 g, 1.206 mmol) en THF (5 mL). La reacción se agita durante una semana a 70°C y la mezcla resultante se filtra por celita. La evaporación de la disolución obtenida a presión reducida da lugar al compuesto **4a** como un sólido anaranjado (0.560 g, 60%).

^1H RMN (C_6D_6 , 500 MHz): δ 0.84 (m, 6H, *CHH* Cy), 1.08 (m, 2H, *CHH* Cy), 1.29 (m, 4H, *CHH* Cy), 2.01 (m, 2H, *CHH* Cy), 2.19 (d, $J_{\text{HH}} = 12.1$ Hz, 2H, *CHH* Cy), 3.14 (m, 4H, CHN), 3.61 (s, 2H, Cp), 4.06 (s, 2H, Cp), 4.21 (s, 2H, Cp), 4.28 (s, 2H, Cp), 6.75 (t, $J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 2H, H arom), 6.83 (m, 6H, H arom), 6.95 (t, $J_{\text{HH}} = 7.4$ Hz, 4H, H arom), 7.03 (m, 4H, H arom), 7.15 (m, 4H, H arom).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (C_6D_6 , 202 MHz): δ 110.2 ppm.

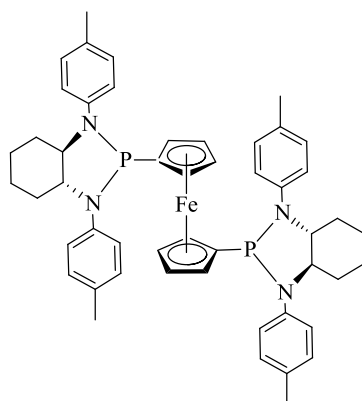
$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (C_6D_6 , 126 MHz): δ 24.5 (s, CH_2), 24.7 (s, CH_2), 29.3 (s, CH), 30.5 (s, CH), 63.7 (s, CH_2), 63.8 (s, CH_2), 67.3 (s, CH_2), 67.4 (s, CH_2), 70.4 (s, CH Cp), 71.4 (s, CH Cp), 71.6 (s, CH Cp), 71.8 (s, CH Cp), 72.3 (s, CH Cp), 81.2 (s, C_q arom), 81.6 (s, C_q arom), 113.9 (s, CH arom), 117.9 (s, C_q arom), 119.4 (s, CH arom), 119.5 (s, CH arom), 120.7 (s, CH arom), 122.8 (s, CH arom), 122.9 (s, CH arom), 124.6 (s, CH arom), 124.7 (s, CH arom), 129.1 (s, CH arom), 129.2 (s,

CH arom), 129.6 (s, C_q arom), 143.8 (d, J_{CP} = 8 Hz, C_q arom), 148.3 (d, J_{CP} = 22 Hz, C_q, Cp).

HRMS (FAB): *m/z* 774.2700, [M]⁺ (masa exacta calculada para C₄₆H₄₈FeN₄P₂: 774.2704).

[α]_D²⁰ = -27.0 (c 0.1, THF).

Ligando 4b



Sobre una disolución de NEt₃ (0.99 mL, 7.13 mmol) y (*R,R*)-*N,N'*-di-*p*-tolil-1,2-ciclohexanodiamina (0.524 g, 1.783 mmol) en tolueno (10 mL), se adiciona gota a gota una disolución de 1,1'-bis-(diclorofosfina)-ferroceno (0.346 g, 0.891 mmol) en tolueno (5 mL). La reacción se deja en agitación durante 4 días a 80°C, se filtra por celita y la disolución resultante se evapora bajo presión reducida, produciendo **4b** como un sólido anaranjado (0.518 g, 70%).

¹H RMN (C₆D₆, 500 MHz): δ 1.01 (m, 6H, CHH Cy), 1.26 (m, 2H, CHH Cy), 1.44 (m, 4H, CHH Cy), 2.12 (s, 6H, Me), 2.18 (m, 2H, CHH Cy), 2.22 (s, 6H, Me), 2.35 (d, J_{HH}=11.4 Hz, 2H, CHH Cy), 3.28 (m, 4H, CHN), 3.80 (s, 2H, Cp), 4.20 (s, 2H, Cp), 4.39 (s, 2H, Cp), 4.48 (s, 2H, Cp), 6.92 (s, 8H, H arom), 7.11 (d, J_{HH} = 7.7 Hz, 4H, H arom), 7.28 (d, J_{HH} = 7.7 Hz, 4H, H arom).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (C_6D_6 , 202 MHz): δ 109.0 ppm.

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (C_6D_6 , 126 MHz): δ 20.8 (s, Ar-Me), 20.9 (s, Ar-Me), 24.5 (s, CH_2), 24.8 (s, CH_2), 29.3 (s, CHN), 30.8 (s, CHN), 63.7 (s, CH_2), 63.8 (s, CH_2), 67.8 (s, CH_2), 68.0 (s, CH_2), 70.5 (s, CH, Cp), 71.4 (s, CH, Cp), 71.8 (s, C_q arom), 71.9 (s, CH, Cp), 72.3 (s, CH, Cp), 81.5 (s, C_q arom), 81.8 (s, C_q arom), 120.3 (s, CH arom), 120.4 (s, CH arom), 124.6 (s, CH arom), 124.7 (s, CH arom), 128.4 (s, C_q arom), 129.7 (s, CH arom), 129.8 (s, CH arom), 130.0 (s, C_q arom), 131.0 (s, C_q arom), 131.9 (s, C_q arom), 141.2 (d, $J_{\text{CP}} = 7$ Hz, C_q arom), 145.8 (d, $J_{\text{CP}} = 22$ Hz, C_q Cp).

HRMS (FAB): m/z 830.3322, $[\text{M}]^+$ (masa exacta calculada para $\text{C}_{50}\text{H}_{56}\text{FeN}_4\text{P}_2$: 830.3330).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -10.4$ (c 0.1, THF).

II.3.3. Síntesis de los complejos $[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{NP-PN})]\text{BF}_4$ y de **8a**.

Rh[(NBD)(2a)]BF₄ (5a)

El procedimiento de síntesis para este compuesto es análogo al descrito para **6a**. Sólido rojizo (0.038 g, 53%).

^1H RMN (CD_2Cl_2 , 500 MHz): δ 1.17 (m, 4H, CHH Cy), 1.27 (m, 2H, CHH Cy), 1.36 (m, 4H, CHH Cy), 1.46 (sa, 2H, CHH NBD), 1.75 (d, $J_{\text{HH}} = 12.9$ Hz, 2H, CHH Cy), 1.83 (d, $J_{\text{HH}} = 9.8$ Hz, 4H, CHH Cy), 2.26 (d, $J_{\text{HH}} = 13.9$ Hz, 2H, CHH Cy), 2.59 (d, $J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, 1H, CHH Cy), 2.69 (d, $J_{\text{HH}} = 9.6$ Hz, 1H, CHH Cy), 3.31 (m, 4H, 2 CH- CH_2 NBD + 2 CHN), 3.51 (t, $J_{\text{HH}} = 10.3$ Hz, 2H, CHN), 4.36 (sa, 2H, 2 =CH NBD), 5.65 (sa, 2H, 2 =CH NBD), 6.58 (d, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 4H, H

arom), 7.11 (t, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 2H, H arom), 7.19 (d, $J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, 4H, H arom), 7.24 (d, $J_{\text{HH}} = 7.9$ Hz, 4H, H arom), 7.42 (t, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 4H, H arom), 7.55 (t, $J_{\text{HH}} = 7.7$ Hz, 4H, H arom).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CD_2Cl_2 , 202 MHz): δ 142.3 (d, $J_{\text{PRh}} = 208$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CD_2Cl_2 , 126 MHz): δ 24.5 (s, CH_2), 24.6 (s, CH_2), 29.1 (s, CH_2), 29.5 (s, CH_2), 35.1 (td, $J_{\text{CP}} = 6.2$ Hz, $J_{\text{RhP}} = 22$ Hz, PCH_2), 56.1 (s, CHH NBD), 64.4 (s, CHN), 66.1 (s, CHN), 73.7 (s, CHH NBD), 94.4 (m, 2H, $=\text{CH NBD}$), 99.1 (m, 2H, $=\text{CH NBD}$), 118.1 (s, CH arom), 123.6 (s, CH arom), 125.4 (s, C_q arom), 128.2 (s, CH arom), 128.7 (s, CH arom), 130.3 (s, CH arom), 130.5 (s, C_q arom), 130.7 (s, CH arom), 140.1 (s, C_q arom), 144.1 (m, C_q arom).

HRMS (FAB): m/z 813.2711, $[\text{M-BF}_4]^+$ (masa exacta calculada para $\text{C}_{45}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{P}_2\text{Rh}$: 813.2722).

Análisis elemental: Calculado para $\text{C}_{45}\text{H}_{52}\text{BF}_4\text{N}_4\text{P}_2\text{Rh}$ (%): C, 60.01; H, 5.82; N, 6.22

Obtenido: C, 59.91; H, 5.92; N, 6.11.

Rh[(NBD)(2b)]BF₄ (5b)

El procedimiento de síntesis para **5b** es análogo al descrito para **6a**. Sólido rojizo (0.032 g, 45%).

^1H RMN (CD_2Cl_2 , 500 MHz): δ 1.17 (m, 8H, CHH Cy), 1.34 (m, 2H, CHH Cy), 1.47 (sa, 2H, CHH NBD), 1.73 (d, $J_{\text{HH}} = 11.5$ Hz, 2H, CHH Cy), 1.81 (d, $J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz, 4H, CHH Cy), 2.21 (d, $J_{\text{HH}} = 12.2$ Hz, 2H, CHH Cy), 2.35 (s, CH_3), 2.42 (s, CH_3), 2.51 (d, $J_{\text{HH}} = 9.3$ Hz, 1H, CHH Cy), 2.61 (d, $J_{\text{HH}} = 8.9$ Hz, 1H, CHH

Cy), 3.26 (m, 4H, 2 CH-CH₂ NBD + 2 CHN), 3.43 (t, $J_{\text{HH}} = 10.8$ Hz, 2H, CHN), 4.39 (sa, 2H, 2 =CH NBD), 5.62 (sa, 2H, 2 =CH NBD), 6.47 (d, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 4H, H arom), 6.97 (d, $J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 4H, H arom), 7.09 (d, $J_{\text{HH}} = 7.1$ Hz, 4H, H arom), 7.32 (d, $J_{\text{HH}} = 7.2$ Hz, 4H, H arom).

³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 202 MHz): δ 142.3 (d, $J_{\text{PRh}} = 208$ Hz).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 126 MHz): δ 21.3 (s, Ar-Me), 21.6 (s, Ar-Me), 24.7 (s, CH₂), 24.8 (s, CH₂), 29.3 (s, CH₂), 29.8 (s, CH₂), 35.2 (td, $J_{\text{CP}} = 6$ Hz, $J_{\text{RhP}} = 24.1$ Hz, PCH₂), 56.1 (s, CHH NBD), 64.6 (s, CHN), 66.2 (s, CHN), 73.7 (s, CHH NBD), 94.2 (m, 2H, =CH NBD), 98.7 (m, 2H, =CH NBD), 118.3 (s, CH arom), 128.6 (s, CH arom), 128.7 (s, C_q arom), 130.3 (s, C_q arom), 130.8 (s, CH arom), 131.4 (s, CH arom), 131.9 (s, C_q arom), 133.4 (s, C_q arom), 137.5 (s, C_q arom), 138.2 (s, C_q arom), 141.7 (m, C_q arom).

HRMS (FAB): m/z 869.3345, [M-BF₄]⁺ (masa exacta calculada para C₄₉H₆₀N₄P₂Rh: 869.3348).

Análisis elemental: Calculado para C₄₉H₆₀BF₄N₄P₂Rh (%): C, 61.52; H, 6.32; N, 5.86

Obtenido: C, 61.15; H, 6.21; N, 5.51.

Rh[(NBD)(3a)]BF₄ (6a)

Sobre una disolución de [Rh(NBD)₂]BF₄ (0.028 g, 0.075 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL), se añade gota a gota una disolución del ligando **3a** (0.05 g, 0.075 mmol) en el mismo disolvente (5 mL). La reacción se deja en agitación durante una hora,

la disolución resultante se concentra y el complejo **6a** se obtiene como un sólido de color rojo por precipitación con Et₂O (0.030 g, 42%).

¹H RMN (CD₂Cl₂, 500 MHz): δ 1.15-1.40 (m, 8H, CHH Cy), 1.55 (d, J_{HH} = 12.4 Hz, 2H, CHH Cy), 1.73 (sa, 2H, CHH NBD), 1.83 (dd, J_{HH} = 13.7 Hz, J_{HH} = 28.2 Hz, 4H, CHH Cy), 2.20 (d, ³J_{HH} = 12.0 Hz, 2H), 3.62 (t, J_{HH} = 9.0 Hz, 2H, CHN), 3.44 (t, J_{HH} = 9.0 Hz, 2H, CHN), 3.73 (sa, 2H, 2 CH-CH₂ NBD), 5.07 (sa, 2H, CHH NBD), 5.97 (sa, 2H, 2 =CH NBD), 6.37 (d, J_{HH} = 7.2 Hz, 4H, H arom), 6.60 (d, J_{HH} = 7.2 Hz, 4H, H arom), 6.93 (t, J_{HH} = 7.5 Hz, 4H, H arom), 7.00 (m, 2H, H arom), 7.11 (t, J_{HH} = 7.5 Hz, 4H, H arom), 7.18 (m, 2H, H arom), 7.92 (m, 2H, H arom), 8.07 (m, 2H, H arom).

³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 202 MHz): δ 125.6 (d, J_{PRh} = 215 Hz).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 126 MHz): δ 24.5 (s, CH₂), 24.6 (s, CH₂), 29.6 (s, CH₂), 29.7 (s, CH₂), 56.5 (s, CHH NBD), 65.5 (s, CHN), 66.5 (s, CHN), 74.4 (s, CHH NBD), 98.0 (m, 2H, =CH NBD), 99.1 (m, 2H, =CH NBD), 121.4 (s, CH arom), 124.3 (s, CH arom), 127.8 (s, CH arom), 128.2 (s, CH arom), 130.2 (s, CH arom), 130.3 (s, CH arom), 130.5 (m, CH arom), 134.7 (s, CH arom), 139.4 (s, C_q arom), 142.3 (m, C_q arom), 146.4 (m, C_q arom), 163.11 (s, C_q arom).

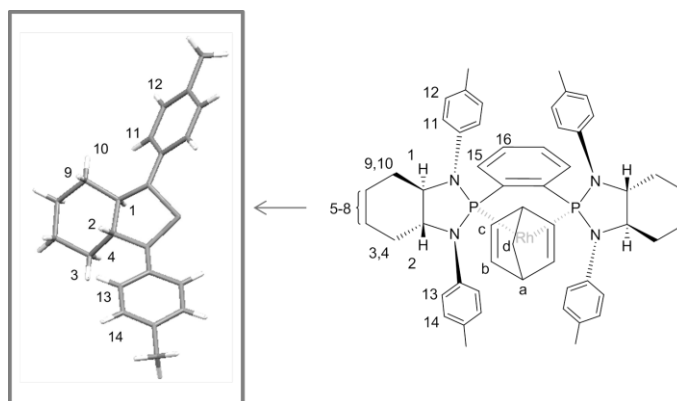
HRMS (FAB): m/z 861.2697, [M-BF₄]⁺ (masa exacta calculada para C₄₉H₅₂N₄P₂Rh: 861.2722).

Análisis elemental: Calculado para C₄₉H₅₂BF₄N₄P₂Rh (%): C, 62.04; H, 5.53; N, 5.91

Obtenido: C, 61.95; H, 5.87; N, 5.60.

Rh[(NBD)(3b)]BF₄ (6b)

El procedimiento de síntesis para este compuesto es análogo al descrito para **6a**. Sólido rojizo (0.021 g, 30%). Las asignaciones del espectro de RMN de ¹H se recogen en la Figura.



¹H RMN (CD₂Cl₂, 500 MHz): ¹H NMR (CD₂Cl₂, 500 MHz): δ 1.17 (m, 2H, H⁹), 1.28 (t, *J*_{HH} = 10.2 Hz, 2H, H⁴), 1.33 (m, 4H, H^{5,6}), 1.51 (d, *J*_{HH} = 12.1 Hz, 2H, H¹⁰), 1.73 (brs, 2H, H^d), 1.78 (d, *J*_{HH} = 11.5 Hz, 2H, H⁷), 1.84 (d, *J*_{HH} = 12.3 Hz, 2H, H⁸), 2.18 (d, *J*_{HH} = 12.1 Hz, 2H, H³), 2.29 (s, 6H, Me), 2.31 (s, 6H, Me), 3.39 (t, *J*_{HH} = 10.2 Hz, *J*_{HH} = 10.2 Hz, 2H, H²), 3.57 (t, *J*_{HH} = 10.2 Hz, *J*_{HH} = 10.2 Hz, 2H, H¹), 3.71 (brs, 2H, H^a), 5.10 (brs, 2H, H^b), 5.95 (brs, 2H, H^c), 6.28 (d, *J*_{HH} = 7.5 Hz, 4H, H¹³), 6.45 (d, *J*_{HH} = 7 Hz, 4H, H¹¹), 6.71 (d, *J*_{HH} = 7.5 Hz, 4H, H¹⁴), 6.91 (d, *J*_{HH} = 7.5 Hz, 4H, H¹²), 7.90 (m, 2H, H¹⁶), 8.07 (m, 2H, H¹⁵).

³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 202 MHz): δ 125.6 (d, *J*_{PRh} = 214 Hz).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 126 MHz): δ 21.2 (s, Ar-Me), 21.5 (s, Ar-Me), 24.6 (s, CH₂), 24.7 (s, CH₂), 29.6 (s, CH₂), 29.7 (s, CH₂), 56.4 (s, CHH NBD), 65.5 (s, CHN), 66.7 (s, CHN), 74.3 (s, CHH NBD), 98.1 (m, =CH NBD), 98.9 (m, =CH NBD), 121.3 (s, CH arom), 128.3 (s, CH arom), 129.9 (s, C_q arom), 130.3 (s, C_q

arom), 130.5 (s, CH arom), 130.9 (s, CH arom), 133.7 (s, C_q arom), 134.3 (s, CH arom), 136.7 (s, C_q arom), 137.3 (s, C_q arom), 139.8 (t, $J_{CP} = 4\text{ Hz}$ C_q arom), 146.7 (td, $J_{CP} = 8\text{ Hz}$, $J_{RhP} = 40, 8\text{ Hz}$, C_q arom), 163.2 (s, C_q arom).

HRMS (FAB): m/z 917.3353, [M-BF₄]⁺ (masa exacta calculada para C₅₃H₆₀N₄P₂Rh: 917.3348).

Análisis elemental: Calculado para C₅₃H₆₀BF₄N₄P₂Rh (%): C, 63.36; H, 6.02; N, 5.58

Obtenido: C, 62.98; H, 6.24; N, 5.29.

Rh[(NBD)(4a)]BF₄ (7a)

El procedimiento de síntesis para **7a** es el mismo que para **6a**. Sólido anaranjado (0.095 g, 70%).

¹H RMN (CD₂Cl₂, 500 MHz): δ 1.17 (m, 4H, CHH Cy), 1.26 (m, 4H, CHH Cy), 1.57 (m, 2H, CHH Cy), 1.72 (m, 2H, CH₂ NBD), 1.78 (sa, 4H, CHH Cy), 1.97 (m, 2H, CHH Cy), 2.96 (m, 2H, CHN), 3.06 (sa, 2H, 2 CH-CH₂ NBD), 3.23 (m, 2H, CHN), 4.01 (sa, 2H, 2 CH Cp), 4.33 (sa, 4H, 4 CH Cp), 4.39 (sa, 2H, 2 CH Cp), 5.15 (sa, 2H, 2 =CH NBD), 5.32 (sa, 2H, 2 =CH NBD), 6.86 (d, $J_{HH} = 7.4\text{ Hz}$, 4H, H arom), 7.14 (m, 4H, H arom), 7.20 (m, 2H, H arom), 7.29 (m, 6H, H arom), 7.84 (d, $J_{HH} = 7.4\text{ Hz}$, 4H, H arom).

³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 202.4 MHz): δ 101.1 (d, $J_{PRh} = 199\text{ Hz}$).

¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 125.8 MHz): δ 24.4 (s, CH₂), 24.5 (s, CH₂), 29.6 (s, CH₂), 30.8 (s, CH₂), 53.56 (s, CHH NBD), 66.8 (s, CHN), 68.8 (s, CH Cp), 69.7 (s, CHN), 71.4 (s, CH Cp), 73.5 (m, =CH, NBD), 74.5 (m, =CH, NBD), 74.8 (s,

CH, Cp), 78.9 (m, =CH, NBD), 83.2 (m, C_q Cp), 86.6 (m, =CH NBD), 126.9 (s, CH arom), 127 (s, CH arom), 127.6 (s, CH arom), 128.8 (s, CH arom), 129.8 (s, CH arom), 130.2 (s, CH arom), 140.4 (s, C_q arom), 143.2 (t, $J_{CP} = 5.3$ Hz, C_q, Cp).

HRMS (FAB): m/z 969.2377, [M-BF₄]⁺ (masa exacta calculada para C₅₃H₅₆FeN₄P₂Rh: 969.2385).

Análisis elemental: los intentos realizados no han dado resultados satisfactorios.

Rh[(NBD)(4b)]BF₄ (**7b**)

El procedimiento de síntesis para **7b** es el mismo que para **6a**. Sólido anaranjado (0.098 g, 73 %).

¹H RMN (CD₂Cl₂, 500 MHz): δ 1.11 (m, 6H, CHH Cy), 1.29 (m, 2H, CHH Cy), 1.40 (m, 2H, CHH Cy), 1.66 (m, 2H, CHH Cy), 1.76 (m, 2H, CH₂ NBD), 1.82 (sa, 2H, CHH Cy), 1.91 (m, 2H, CHH Cy), 2.34 (s, 6H, Ar-Me), 2.39 (s, 6H, Ar-Me), 2.70 (sa, 2H, CHN), 2.81 (m, 2H, CHN), 3.10 (m, 2H, 2-CH NBD), 4.07 (sa, 2H, 2 CH Cp), 4.26 (sa, 2H, 2 CH Cp), 4.29 (sa, 2H, 2 CH Cp), 4.46 (sa, 2H, 2 CH Cp), 5.27 (sa, 2H, 2 =CH NBD), 5.46 (sa, 2H, 2 =CH NBD), 6.61 (d, $J_{HH} = 7.7$ Hz, 4H, H arom), 6.93 (d, $J_{HH} = 7.3$ Hz, 4H, H arom), 7.02 (d, $J_{HH} = 7.7$ Hz, 4H, H arom), 7.87 (d, $J_{HH} = 7.6$ Hz, 4H, H arom).

³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 202.4 MHz): δ 100.4 (d, $J_{PRh} = 200$ Hz).

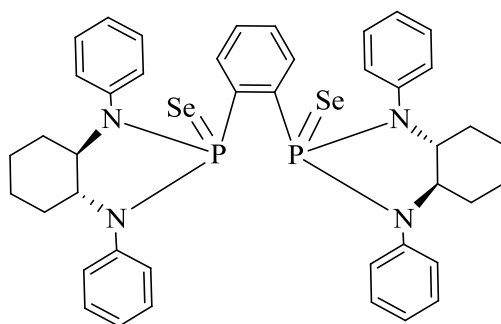
¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 125.8 MHz): δ 21.4 (s, CH₃, Ar-Me), 21.5 (s, CH₃, Ar-Me), 24.4 (s, CH₂), 24.5 (s, CH₂), 29.6 (s, CH₂), 31.3 (s, CH₂), 53.4 (s, CHH NBD), 67.3 (s, CHN), 68.7 (s, CH Cp), 70.31 (s, CHN), 71.1 (s, CHH NBD), 74 (m, =CH, NBD), 74.5 (s, CH Cp), 74.9 (m, CH, Cp), 78.3 (m, =CH, NBD), 87.6

(m, CH Cp), 86.6 (m, =CH NBD), 129.1 (s, CH arom), 129.2 (s, CH arom), 130.1 (s, CH arom), 130.6 (s, CH arom), 130.7(s, C_q arom), 136.8 (s, C_q arom), 137.4 (s, C_q arom), 137.5 (s, C_q arom), 140.5 (t, J_{CP} = 5.2 Hz, C_q, Cp).

HRMS (FAB): m/z 1025.2997, [M-BF₄]⁺ (masa exacta calculada para C₅₇H₆₄FeN₄P₂Rh: 1025.3011).

Análisis elemental: los intentos realizados no han dado resultados satisfactorios.

Síntesis del compuesto 8a



Sobre una disolución del ligando **3a** (0.020 g, 0.030 mmol) en C₆D₆, se añade selenio (0.012 g, 0.150 mmol) y la mezcla se calienta durante 1 semana a 80°C. La suspensión resultante se filtra por celita y se lleva a sequedad. Sólido blanco (0.022 g, 90%).

¹H RMN (C₆D₆, 500 MHz): δ 0.66 (m, 4H, CHH Cy), 0.82 (m, 2H, CHH Cy), 0.97 (m, 2H, CHH Cy), 1.17 (m, 4H, CHH Cy), 2.18 (d, J_{HH} = 12.0 Hz, 2H, CHH Cy), 2.25 (d, J_{HH} = 12.0 Hz, 2H, CHH Cy), 3.53 (t, J_{HH} = 11.0 Hz, 2H, CNH), 3.68 (t, J_{HH} = 11.0 Hz, 2H, CNH), 6.86 (m, 4H, H arom), 6.92 (m, 2H, H arom), 7.02

(m, 4H, H arom) 7.32 (t, $J_{\text{HH}} = 8.0$ Hz, 4H, H arom), 7.48 (d, $J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 4H, H arom), 7.52 (d, $J_{\text{HH}} = 7.8$ Hz, 4H, H arom), 8.28 (m, 2H, H arom).

$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (C_6D_6 , 202 MHz): δ 73.1 (s + d, $J_{\text{PSe}} = 868$ Hz).

$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 126 MHz): δ 24.2 (s, CH_2), 24.9 (s, CH_2), 29.3 (s, CH_2), 30.3 (s, CH_2), 61.5 (m, CHN), 65.0 (s, CHN), 121.5 (CH arom), 122.3 (CH arom), 125.7 (CH arom), 128.9 (CH arom), 130.9 (m, CH arom), 134.1 (t, $J_{\text{CP}} = 12.8$ Hz, CH arom), 140.6 (s, C_q arom), 140.7 (d, $J_{\text{CP}} = 12$ Hz, Cq), 141.7 (d, $J_{\text{CP}} = 12$ Hz, Cq), 141.8 (s, C_q arom), 141.9 (s, C_q arom), 142 (s, C_q arom).

HRMS (FAB): m/z 826.1395, $[\text{M}]^+$ (masa exacta calculada para $\text{C}_{42}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{P}_2\text{Se}_2$: 826.1372).

$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -133.5$ (c 0.1, THF).

II.3.4. Reacciones de hidrogenación enantioselectiva

En una cámara seca en un reactor tipo Fisher-Porter se disuelve la olefina (0.211 mmol) y el complejo $[\text{Rh}(\text{NBD})(\text{NP-NP})]\text{BF}_4$ (0.0021 mmol) en CH_2Cl_2 (2 mL). El reactor se purga tres veces con hidrógeno y finalmente se presuriza a 4 atm. La reacción se mantiene con agitación magnética a la temperatura especificada. Finalizada la reacción, el reactor se despresuriza y la disolución resultante se evapora bajo presión reducida. La conversión se determina mediante RMN de ^1H del residuo resultante. Este residuo se disuelve en acetato de etilo y se filtra por un lecho de silica gel para eliminar los restos del catalizador. El producto hidrogenado se obtiene por evaporación bajo presión reducida del

residuo resultante. El exceso enantiomérico de este producto se determina por GC quiral.

Metil α -acetamido acrilato: GC, β -DEX 225; 150°C (15 min), psi He. $t_1(S) = 6.87$ min, $t_2(R) = 7.22$ min.

Itaconato de Dimetilo: Supelco γ -DEX 225; 70 °C (5 min), 10 °C/min a 130 °C, 15.0 psi He. $t_1(S) = 12.56$ min, $t_2(R) = 12.74$ min.

N-Acetill fenilalanina metil éster: Chrompack Chirasil L-Val; 80 °C (3 min), 3 °C/min a 190 °C, 15.0 psi He. $t_1(R) = 32.14$ min, $t_2(S) = 32.76$ min.

II.3.5. Reacciones de hidroformilación enantioselectiva

En la cámara seca, en un reactor de tipo Parr (750 mL) se introduce un tubo Kilmax de 35mL cargado con una disolución de acetato de vinilo (0.36 mL, 3.9 mmol) o estireno (0.39 g, 3.9 mmol), Rh(acac)(CO)₂ (0.002 g, 0.008 mmol) y la cantidad correspondiente del ligando diazafosfolidina disuelto en tolueno (2 mL). El sistema se purga mediante 3 ciclos con una mezcla 1:1 de H₂/CO, se presuriza y se calienta a 50°C. La reacción se deja en agitación el tiempo deseado. El reactor se despresuriza y se analiza una alícuota de la reacción por RMN de ¹H y GC quiral para determinar la conversión y el exceso enantiomérico, respectivamente.

Acetato de vinilo: GC β -DEX 225, 100 °C, (5 min), 4 °C/min a 160 °C (5 min), 24.5 psi He, (S) $t_1 = 6.76$ min, (R) $t_2 = 8.56$ min.

Estireno: GC β -DEX 225, 100 °C, (5 min), 4 °C/min a 160 °C (5 min), 24.5 psi He, (S) $t_1 = 12.1$ min, (R) $t_2 = 12.3$ min.

II.4. Referencias

¹ a) Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Vineyard, B. D. *Chem. Commun.* **1972**, 10.
b) Vineyard, V. D.; Knowles, W. S.; Sabacky, M. J.; Bachman, G. L.; Weinkauff, O. J. *J. Chem. Soc.* **1977**, 99, 5946. c) Knowles, W. S. *Acc. Chem. Res.* **1983**, 16, 106.

² a) Kagan, H. B.; Dang, T. P. *Chem. Commun.* **1971**, 481. b) Kagan, H. B.; Dang, T. P. *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6429. c) Kagan, H. B.; Langlois, N.; Dang, T. P. *J. Organomet. Chem.* **1975**, 90, 353.

³ Miyashita, A.; Yasuda, H.; Takaya, H.; Toriumu, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, 102, 7932.

⁴ *Phosphorous Ligands in Asymmetric Catalysis*; Börner, A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, 2008.

⁵ Burk, M. J. *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, 113, 8518.

⁶ a) Gao, Y.; Sharpless, K. B. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 7538. b) Kim, B. M.; Sharpless, K. B. *Tetrahedron. Lett.* **1989**, 30, 655.

⁷ a) Guillen, F.; Fiaud, J.-C. *Tetrahedron Lett.* **1999**, 40, 2939. b) Guillen, F.; Rivard, M.; Toffano, M.; Legros, J.-Y.; Daran, J.-C.; Fiaud, J.-C. *Tetrahedron* **2002**, 58, 5895.

⁸ a) Pilkington, C. J.; Zanotti-Gerosa, A. *Org. Lett.* **2003**, 5, 1273. b) Fox, M. E.; Jackson, M.; Lennon, I. C.; Klosin, J.; Abboud, K. A. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 775.

⁹ Burk, M. J.; Feaster, J. E.; Nugent, W. A.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, 115, 10125.

¹⁰ Burk, M. J. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 363.

- ¹¹ Burk, M. J.; Gross, M. F.; Harper, T. G. P.; Kalberg, C. S.; Lee, J. R.; Martinez, J. P. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 37.
- ¹² Burk, M. J.; Feaster, J. E.; Nugent, W. A.; Harlow, R. L. *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125.
- ¹³ Burk, M. J.; Allen, J. G.; Kiesman, W. F. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 657.
- ¹⁴ Burk, M. J.; Johnson, N. B.; Lee, J. R. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 6685.
- ¹⁵ Burk, M. J.; Wang, Y. M.; Lee, J. R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 5142.
- ¹⁶ Zhu, G.; Casalnuovo, A. L.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8100.
- ¹⁷ Burk, M. J.; Casy, G.; Johnson, N. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6084.
- ¹⁸ Burk, M. J.; Feaster, J. E. *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 6266.
- ¹⁹ Burk, M. J.; Martinez, J. P.; Feaster, J. E.; Cosford, N. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4399.
- ²⁰ Boaz, N. W. *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 5505.
- ²¹ Burk, M. J.; Stammers, T. A.; Straub, J. A. *Org. Lett.* **1999**, *1*, 387.
- ²² Burk, M. J.; Kalberg, C. S.; Pizzano, A. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4345.
- ²³ a) Scalone, M.; Schmid, R.; Broger, E.; Burkart, W.; Cereghetti, M.; Crameri, Y.; Foricher, J.; Hennig, M.; Kienzle, F.; Montavon, F.; Schoettel, G.; Tesauro, D.; Wang, S.; Zell, R.; Zutter, U. ChiraTech '97 Proceedings, 1997, Session II. b) Broger, E. A.; Crameri, Y.; Schmid, R.; Siegfried, T. (Hoffmann-La Roche). U.S. Patent 5543559, 1996.
- ²⁴ Burk, M. J.; Harper, T. G. P.; Kalberg, C. S. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 4423.
- ²⁵ Nugent, W. A.; RajanBabu, T. V.; Burk, M. J. *Science* **1993**, *259*, 479.
- ²⁶ Paul, J. M.; Palmer, C. PCT Patent Appl. WO 9915481, 1999.

- ²⁷ Burk, M. J.; Bienewald, F.; Harris, M.; Zanotti-Gerosa, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 1931.
- ²⁸ Axtell, A. T.; Cobley, C. J.; Klosin, J.; Whiteker, G. T.; Zanotti-Gerosa, A.; Abboud, K. A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5834-5838.
- ²⁹ Axtell, A. T.; Klosin, J.; Whiteker, G. T.; Cobley, C. J.; Fox, M. E.; Jackson, M.; Abboud, K. A. *Organometallics* **2009**, *28*, 2993.
- ³⁰ Clark, T. P.; Landis, C. R.; Freed, S. L.; Klosin, J.; Abboud, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 5040.
- ³¹ a) Longeau, A.; Durand, S.; Spiegel, A.; Knochel, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 987. b) Vasconcelos, I. C. F.; Anderson, G. K.; Rath, N. P.; Spilling, C. D. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 927. c) Smyth, D.; Tye, H.; Eldred, C.; Alcock, N. W.; Wills, M. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2001**, *0*, 2840.
- ³² Breeden, S.; Cole-Hamilton, D. J.; Foster, D. F.; Schwarz, G. J.; Wills, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 4106.
- ³³ Clarkson, G. J.; Ansell, J. R.; Cole-Hamilton, D. J.; Pogorzelec, P. J.; Whittell, J.; Wills, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 1787.
- ³⁴ Schönleber, M.; Hilgraf, R.; Pfaltz, A. *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2033.
- ³⁵ Gavrilov, K. N.; Zheglov, S. V.; Rastorguev, E. A.; Groshkin, N. N.; Maksimova, M. G.; Benetsky, E. B.; Davankov, V. A.; Reetz, M. T. *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2599.
- ³⁶ Bravo, M. J.; Ceder, R. M.; Muller, G.; Rocamora, M. *Organometallics* **2013**, *32*, 2632.
- ³⁷ Trost, B. M.; Lam, T. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11319.

- ³⁸ (a) Clark, T.; Landis, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2123. (b) Kollár, L.; Keglevich, G. *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 4257.
- ³⁹ Burk, M. J.; Feaster, J. E.; Harlow, R. L. *Organometallics* **1990**, *9*, 2653.
- ⁴⁰ (a) Holz, J.; Quirnbach, M.; Schmidt, U.; Heller, D.; Stürmer, R.; Börner, A. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 8031. (b) Li, W.; Zhang, Z.; Xiao, D.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 3489. (c) Holz, J.; Stürmer, R.; Schmidt, U.; Drexler, H.-J.; Heller, D.; Krimmer, H.-P.; Börner, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, *2001*, 4615. (d) RajanBabu, T. V.; Yan, Y.-Y.; Shin, S. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10207. (e) Hoge, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 10219. (f) Hoge, G. *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9920. (g) Holz, J.; Zayas, O.; Jiao, H.; Baumann, W.; Spannenberg, A.; Monsees, A.; Riermeier, T. H.; Almena, J.; Kadyrov, R.; Börner, A. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5001. (h) Brunker, T. J.; Anderson, B. J.; Blank, N. F.; Glueck, D. S.; Rheingold, A. L. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1109.
- ⁴¹ Feldgus, S.; Landis, C. R. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12714.
- ⁴² Lloret-Fillol, J.; Kruckenberg, A.; Scherl, P.; Wadepohl, H.; Gade, L. H. *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14047.
- ⁴³ Aoyama, H.; Tokunaga, M.; Kiyosu, J.; Iwasawa, T.; Obora, Y.; Tsuji, Y. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 10475.
- ⁴⁴ Clardy, J. C.; Kolpa, R. L.; Verkade, J. G.; Zuckerman, J. J. *Phosphorus* **1974**, *4*, 145.
- ⁴⁵ Gridnev, I. D.; Higashi, N.; Asakura, K.; Imamoto, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 7183
- ⁴⁶ Tang, W.; Zhang, X. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1612.
- ⁴⁷ Allen, D. G.; Wild, S. B.; Wood, D. L. *Organometallics* **1986**, *5*, 1009.

⁴⁸ *NMR Spectroscopy, Basic Principles, Concepts, and Applications in Chemistry*

Harald Günther, John Wiley & Sons, Edition 2^o, 1995.

⁴⁹ Verkade, J.G.; Mosbo, J.A. En *Phosphorus-31 NMR Spectroscopy in*

Stereochemical Analysis; Verkade, J.G.; Quin, L.D. Eds. pp 453-455. VCH

Publishers, 1987.

⁵⁰ Suárez, A.; Mendez-Rojas, M. A. ; Pizzano, A. *Organometallics* **2002**, *21*,

4611.

⁵¹ a) Ayora.I.; Ceder. R.M.; Espinel.M.; Muller. G.; Rocamora. M.; Serrano. M.;

Organometallics **2011**, *30*, 115-128. b) Hua. G.; Fuller. A. L.; Li. Y.; Slawin. A.

M. Z.; Woollins. J. D.; *New J. Chem.* **2010**, *34*, 1565-1571, c) Balakrishna. M.S.;

Suresh. D.; George. P.P.; Mague, J. T.; *Polyhedron*, **2006**, *25*, 3215-3221.

Conclusiones

CONCLUSIONES

1. Se han realizado estudios sobre la influencia del puente del ligando fosfina-fosfito, en reacciones de hidrogenación catalizadas por complejos de rodio. Estos estudios ponen de manifiesto una escasa influencia de la naturaleza del puente en la enantioselectividad en la hidrogenación del MAC. Por el contrario, en la hidrogenación del itaconato de dimetilo, sí se han observado variaciones apreciables en la enantioselectividad en función de la estructura del puente.
2. Los estudios sobre la hidrogenación del MAC y el itaconato de dimetilo muestran que la inducción de enantioselectividad en estas reacciones reside muy mayoritariamente en el fragmento fosfito. Este aspecto se hace especialmente patente en las reacciones de hidrogenación del MAC con los catalizadores basados en los ligandos con grupos fosfino *P-estereogénicos* (*S,S*)-**13** y (*S,R*)-**13**, en las que se ha observado una influencia mínima de la quiralidad del grupo fosfino en la reacción.
3. Se ha estudiado la hidrogenación enantioselectiva de una serie de enamidas derivadas de la β tetralona. Un examen exhaustivo de la influencia de la naturaleza del ligando quiral ha permitido encontrar un catalizador eficiente para esta reacción, que está basado en un fragmento fosfino *P-estereogénico*. Este catalizador muestra un buen nivel de actividad y da lugar a valores relativamente elevados de enantioselectividad, considerando la dificultad de esta reacción, de hasta el 93 % ee.

4. Como una parte adicional al estudio de la hidrogenación de las enamidas derivadas de la β -tetralona se ha preparado una pareja de ligandos P-OP basados en un grupo trialquilfosfino *P*-estereogénico. Estos ligandos no superan los resultados anteriores, aunque sí permiten mejorar los resultados correspondientes a la hidrogenación de la α -tetralona, con un exceso enantiomérico del 88 %.

5. A la vista de los antecedentes de la bibliografía se ha estudiado la influencia de la adición de bases como la DIPEA, o el carbonato de cesio, a la reacción de hidrogenación. Los resultados obtenidos indican que la adición de base tiene un efecto crítico en el sistema. Así, la presencia de este aditivo aumenta la actividad del catalizador y produce la pérdida de enantioselectividad de la reacción. Este efecto es general y se ha observado con todos los catalizadores examinados.

6. Se ha llevado a cabo una investigación del modo de coordinación de las enamidas **15** al centro metálico mediante técnicas de RMN. Este estudio muestra una tendencia elevada de estos sustratos a dar compuestos de tipo η^6 -areno. La inercia relativa de estos sustratos a la hidrogenación puede atribuirse a este modo de coordinación inusual.

7. Se ha llevado a cabo un estudio sobre la deuteración de las enamidas **15**. Un análisis de los productos mediante espectroscopía de RMN está de acuerdo con una adición *syn* de los átomos de deuterio al doble enlace y descartan una hipotética reacción de isomerización de las olefinas de partida.

- 8.** Se ha sintetizado una nueva familia de ligandos que contienen fragmentos 1,2,3-diazafosfolidina con sustituyentes arilo, estructuralmente relacionados con los del tipo bis(fosfolano). Dentro de esta familia, los ejemplos difieren entre sí en la naturaleza del puente y del sustituyente arilo del nitrógeno.
- 9.** Se ha preparado una familia de complejos catiónicos de rodio basados en los ligandos bis-(1,3,2-diazafosfolidina). Estos complejos dan lugar a catalizadores activos para la hidrogenación de olefinas. Por otra parte, los complejos generados por reacción de estos ligandos con el complejo $\text{Rh}(\text{acac})(\text{CO})_2$ dan lugar a catalizadores activos para la hidroformilación de olefinas.
- 10.** Diversos estudios estructurales realizados con estos ligandos y sus complejos indican que la inversión de los átomos de nitrógeno puede llegar a inhibirse en algunos casos.
- 11.** La aplicación de los ligandos bis-(1,3,2-diazafosfolidina) en reacciones de hidrogenación e hidroformilación asimétrica, han mostrado buenos resultados en el caso del MAA y el acetato de vinilo, respectivamente. Estos resultados demuestran la capacidad de estos ligandos para inducir enantioselectividad.

ABREVIATURAS

Listado de Abreviaturas

A. Abreviaturas generales

$[\alpha]$	rotación específica
δ	desplazamiento químico en partes por millón
η	indicador de la hapticidad de un ligando
AcOEt	acetato de etilo
CG	cromatografía de gases
HPLC	cromatografía de líquidos de alta resolución
COD	1,5-ciclooctadieno
DME	1,2-dimetoxietano
ee	exceso enantiomérico
HRMS	espectrometría de masas de alta resolución
Ac	acetilo
Bz	benzoato
Piv	pivaloato
BOC	<i>tert</i> -butoxicarbonil
DABCO	1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano
MAC	Z- α -N-acetamidocinamato de metilo
P-OP	ligando fosfina-fosfito
S/C	relación sustrato/catalizador
THF	tetrahidrofurano
t_R	tiempo de retención

B. Abreviaturas para RMN

${}^nJ_{AB}$	constante de acoplamiento (en Hz) entre los núcleos A y B separados por n enlaces
a	ancho
c	cuartete
d	doblete
dd	doblete doblete
dt	doblete triplete
q	cuartete
m	multiplete
ppm	partes por millón
s	singlete
sa	singlete ancho
t	triplete
td	triplete de doblete
COSY	espectroscopía de correlación homonuclear
Cq	carbono cuaternario
EXSY	espectroscopía de intercambio (<i>Exchange Spectroscopy</i>)
HETCOR	espectroscopía de correlación heteronuclear
NOE	efecto nuclear Overhauser
NOESY	espectroscopía de efecto nuclear Overhauser
RMN	resonancia magnética nuclear

