

INSTITUTO DE INVESTIGACIONES QUÍMICAS



ESTUDIOS SOBRE REACCIONES DE HIDROGENACIÓN
ENANTIOSELECTIVA DE OLEFINAS E IMINAS
CATALIZADAS POR COMPLEJOS CON LIGANDOS
FOSFORADOS QUIRALES

Félix León García

Sevilla, 2018



ESTUDIOS SOBRE REACCIONES DE HIDROGENACIÓN
ENANTIOSELECTIVA DE OLEFINAS E IMINAS
CATALIZADAS POR COMPLEJOS CON LIGANDOS
FOSFORADOS QUIRALES

Por

Félix León García

Memoria presentada para optar al
Título de Doctor en Química

Fdo. Félix León García

DIRECTOR:

Antonio J. Pizzano Mancera.
Científico Titular del CSIC.

"Somos la forma en la que universo se piensa a sí mismo"

Carl Sagan.

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer a todas las personas que, de una forma u otra, han resultado un apoyo durante el largo proceso que culmina con la finalización de mi Tesis Doctoral.

En primer lugar, quisiera mostrar mi agradecimiento a mi Director de Tesis Antonio Pizzano, ha sido un guía y un mentor en esta aventura de la catálisis asimétrica, me llevo de aquí una mochila bien llena de herramientas y conocimiento, en gran medida gracias a él.

Este agradecimiento debe extenderse a otros miembros del personal científico del centro. A Luis Sánchez, que me ha ayudado en multitud de ocasiones, a Andrés Suárez por sus conejos, a Jesús Campos por las productivas charlas científicas y los consejos y el apoyo profesional. A Ernesto Carmona, cuyas clases en la facultad y pasión por la química han sembrado sin duda una magnífica generación de químicos inorgánicos. A Fran por sus horas de dedicación conmigo en el HPLC y las charlas asociadas, y a Joaquín López por su inestimable ayuda con los aparatos de RMN y por introducirme en el excitante (y muy frustrante) mundo del cálculo computacional. A José Tomás, Flo, José Manuel y Guadalupe.

Al resto del personal del centro, seguridad, mantenimiento y limpieza. Especialmente a Ángeles, por acompañarme un rato cada mañana, y a Marga, que siempre está dispuesta a ayudar.

A todos mis compañeros de trabajo, que han hecho de este viaje algo mucho más placentero. A los que se fueron de Cartuja, Natalia, Laura, John, María y Javi. A los que (por poco) siguen aquí, Juanjo, Pablo, Leo, Tomás y Mario. A los que seguirán aquí por un tiempo más, Nere, Marina, Lola, Juanín y el eterno Carlos. A Práxedes, el Cervantes de Cartuja, compañero de batalla con el que me llevo innumerables anécdotas fuera y dentro del centro. Y a Martín, lo mejor de México, que sabe que su adorable familia tiene algunos parientes más en Sevilla.

A mis amigos de siempre, que me han animado incluso en los momentos más duros, casi siempre sin saberlo. Rubén, Náder, Belli, Jose, Carlos, Josemi, Enrique, Joaquín, MJ, Andrés, Fede y Alejandro, *Siempre Fidelis*.

A Raquel, que de alguna forma ha logrado aguantarme durante 8 años, y los que le quedan, gracias.

A mi familia, que es un tanto particular pero indudablemente perfecta. A mi hermana María del Mar (*Maima*), que siempre ha estado y estará ahí para mí, y me tendrá a su lado. A nuestro miembro más reciente, mi primobrother Juan José, que llegará donde quiera porque es simplemente el mejor. A mis padres María de la Luz y José Antonio, de los que he recibido más apoyo del que se puede expresar con palabras. Gracias por vuestros valores, por vuestra paciencia, y por ser los mejores padres que se pueden imaginar.

ÍNDICE

Capítulo 1.- Hidrogenación asimétrica de alquenos con complejos de rodio

1.1-	Introducción	1
1.1.1-	Consideraciones generales sobre la reacción	1
1.1.2-	Mecanismo de la reacción	2
1.1.3-	Hidrogenación enantioselectiva de ésteres de enol	10
1.1.4-	Hidrogenación asimétrica de dienos	15
1.2.-	Resultados y discusión	23
1.2.1.-	Consideraciones generales y objetivos	23
1.2.2.-	Síntesis y caracterización de los complejos [Rh(dieno)(P-OP)]BF ₄ (P-OP = P9 (C9) , P10 (C10))	26
1.2.3.-	Hidrogenación asimétrica de ésteres de enol con catalizadores basados en ligandos fosfina-fosfito.	28
1.2.3.1.	Estructura de los sustratos estudiados y síntesis de los ésteres de enol 1e-1j	28
1.2.3.2.	Hidrogenación asimétrica de ésteres de enol 1a-1af	31
1.2.3.3.-	Estudio de la influencia de la configuración de los ésteres de enol en la enantioselectividad de la reacción	40
1.2.3.4.-	Estudio del modo de coordinación del sustrato 1a	49
1.2.4.-	Hidrogenación asimétrica de dienos conjugados	53
1.2.4.1.	Sustratos estudiados e hidrogenación asimétrica de dienos conjugados 3a-3m	53
1.2.4.2	Consideraciones mecanísticas sobre la reacción de hidrogenación asimétrica de dienos conjugados	62
1.2.4.3.-	Obtención de 1,4 dioles quirales	74

1.2.4.4.- Autoalimentación de la quiralidad del proceso: síntesis del ligando ⁿ Bu-Duphos	75
1.3.- Procedimientos experimentales	77
1.3.1.- Consideraciones generales	77
1.3.2.- Síntesis de los ligandos P9 y P10	80
1.3.3.- Síntesis de los complejos C9 y C10	84
1.3.4.- Síntesis de sustratos	86
1.3.4.1.- Síntesis de los ésteres de enol 1e - 1j	86
1.3.4.2.- Síntesis de los sustratos 3o-3p	90
1.3.5.- Procedimientos representativos de las reacciones de hidrogenación asimétrica	93
1.3.6.- Preparación de 1,4 dioles quirales	118
1.3.7.-Preparación bis[(<i>S</i>)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato] de hexadecano-7,10-diilo (diester de Mosher, 7d)	120
1.3.8.- Síntesis de los sulfatos cíclicos 6c y 6i	121
1.3.9.- Síntesis del complejo [Rh(cod)((<i>S,S</i>)- ⁿ BuDUPHOS)]BF ₄	122
1.3.10.- Generación del complejo [Rh(3a){(<i>S,S</i>)-Me-Duphos}] ⁺	124
1.3.11.- Cálculo de las selectividades de las etapas de la hidrogenación de los dienos 3	124
1.3.12. Métodos computacionales	125
1.4. Referencias	127

**Capítulo 2.- Complejos de rutenio basados en ligandos fosfina-fosfito y diamina:
Síntesis, caracterización y aplicación en la hidrogenación asimétrica de diversas
iminas y cetonas**

2.1.- Introducción	135
2.1.1.- Consideraciones generales	135
2.1.2.- Hidrogenación asimétrica de iminas	136
2.1.3.- Hidrogenación asimétrica de cetonas	143
2.1.4.- Relación entre la hidrogenación y la transferencia de hidrógeno	148
2.1.5.- Reactividad catalítica de los complejos $RuX_2(P-P)(N-N)$	150
2.2.- Resultados y discusión	155
2.2.1.- Consideraciones generales y objetivos	155
2.2.2.- Síntesis y caracterización de complejos de formulación [$RuCl_2(P-OP)(N-N)$]	158
2.2.2.1.- Síntesis y caracterización de ligandos fosfina-fosfito	158
2.2.2.2.- Síntesis y caracterización de ligandos diamina (A5-A6)	160
2.2.2.3.- Síntesis y caracterización de los complejos de formulación [$RuCl_2(P-OP)(N-N)$]	161
2.2.3.- Aplicación de complejos de formulación [$RuCl_2(P-OP)(N-N)$] en reacciones de hidrogenación asimétrica	178
2.2.3.1.- Reacciones de hidrogenación asimétrica de iminas	178
2.2.3.2.- Reacciones de hidrogenación asimétrica de la 1-(4-metoxifenil)-propan-2-ona	187
2.3.- Procedimientos experimentales	193
2.3.1.- Consideraciones generales	193
2.3.2.- Síntesis de ligandos fosfina-fosfito	194

2.3.3.- Síntesis de ligandos diamina	198
2.3.4.- Síntesis de complejos de formulación [RuCl ₂ (P- OP)(N-N)]	199
2.3.5.- Reacciones de hidrogenación asimétrica de iminas	221
2.3.6.- Hidrogenación de la <i>p</i> -anisilacetona	223
2.4.- Referencias	225
Conclusiones	229
Lista de abreviaturas	231

CAPÍTULO 1.

Hidrogenación asimétrica de alquenos con complejos de rodio

1.1.- INTRODUCCIÓN

1.1.1.- Consideraciones generales sobre la reacción

Las reacciones de hidrogenación enantioselectiva de olefinas catalizadas por complejos de rodio suponen un campo de estudio de especial importancia en el área de la catálisis asimétrica.¹ Desde los primeros ejemplos descritos paralelamente por Knowles² y Horner³ a finales de los años 60, se ha desarrollado un gran número de catalizadores que contienen a una amplia variedad de ligandos quirales, fundamentalmente fosforados. La aplicación de estos catalizadores en diversos tipos de olefinas (Figura 1) ha permitido obtener de forma satisfactoria una amplia variedad de compuestos quirales como por ejemplo amidas⁴, α -aminoácidos,⁵ α -aciloxi esterés,⁶ α -alquil esterés⁷ o β -benzoiloxi fosfonatos,⁸ entre otros. Aparte de la versatilidad que ilustran estas aplicaciones, los catalizadores utilizados en estas reacciones pueden llegar a exhibir niveles muy elevados de actividad y enantioselectividad, en un proceso caracterizado por una perfecta economía atómica.

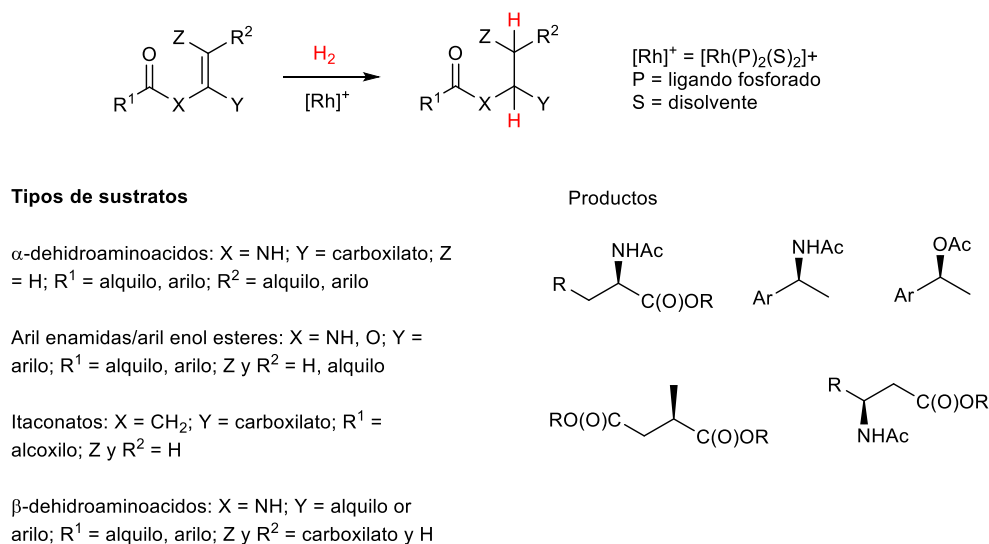


Figura 1. Reacción general de hidrogenación asimétrica de olefinas

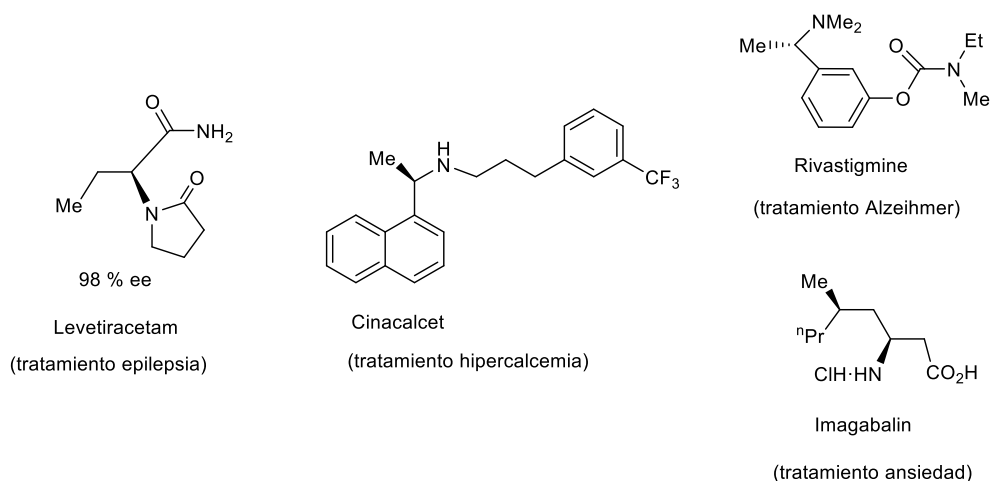


Figura 2. Algunos ejemplos de aplicación en la industria farmacéutica de la hidrogenación asimétrica de olefinas.

La eficiencia de estos catalizadores, y el alto valor de los productos obtenidos, justifica el coste de los ligandos y el metal, y han sido utilizados satisfactoriamente en la síntesis de una gran variedad de productos a escala industrial, en particular en la industria farmacéutica (Figura 2), donde la enantiopureza de los productos presenta una especial importancia.⁹

1.1.2.- Mecanismo de la reacción

Un aspecto distintivo de las hidrogenaciones de esta clase corresponde a la coordinación bidentada del sustrato al centro metálico, por el fragmento olefínico y un átomo de oxígeno. Este modo de enlace facilita la interacción entre el ligando y el sustrato, y tiene por tanto un papel fundamental en el control estereoquímico del proceso. Esta coordinación bidentada opera tanto en la etapa inicial del ciclo catalítico, consistente en la formación de complejos de rodio(I) del tipo $[\text{Rh}(\kappa^3\text{-O,C,C-sustrato})\text{L}_2]^+$ (L_2 : ligandos quirales, bien quelatante o dos ligandos monodentados) como en los dihidruros del tipo $[\text{Rh}(\text{H})_2(\kappa^3\text{-O,C,C-sustrato})\text{L}_2]^+$, formados posteriormente. En este campo es bastante frecuente el uso de ligandos quelatantes con simetría C_2 , que reducen por simetría el número de intermedios posibles. Así, respecto a los complejos de Rh(I) son posibles dos diastereoisómeros que difieren en la cara de la olefina (Pro-*R* o Pro-*S*) enlazada al centro metálico (Figura 3). Generalmente, uno de los diastereoisómeros presenta una estabilidad termodinámica mayor que el otro, y sobre esta consideración se denominan **MAJ** y **min**, respectivamente. Cada uno de estos

complejos origina un ciclo catalítico que genera productos de configuración opuesta. Este escenario, propuesto por primera vez por Halpern en 1982,¹⁰ y desarrollado por este y otros investigadores en años posteriores, indica que la configuración del producto mayoritario dependerá no sólo de la diferencia de energía entre los aductos iniciales, sino también de las barreras de energía que supongan el paso determinante de la reacción para cada ciclo, siguiendo el bien establecido principio de Curtin-Hammett.¹¹ En este contexto, es conveniente destacar que en muchos de los casos estudiados experimentalmente el producto mayoritario obtenido procede del aducto inicial minoritario.¹²

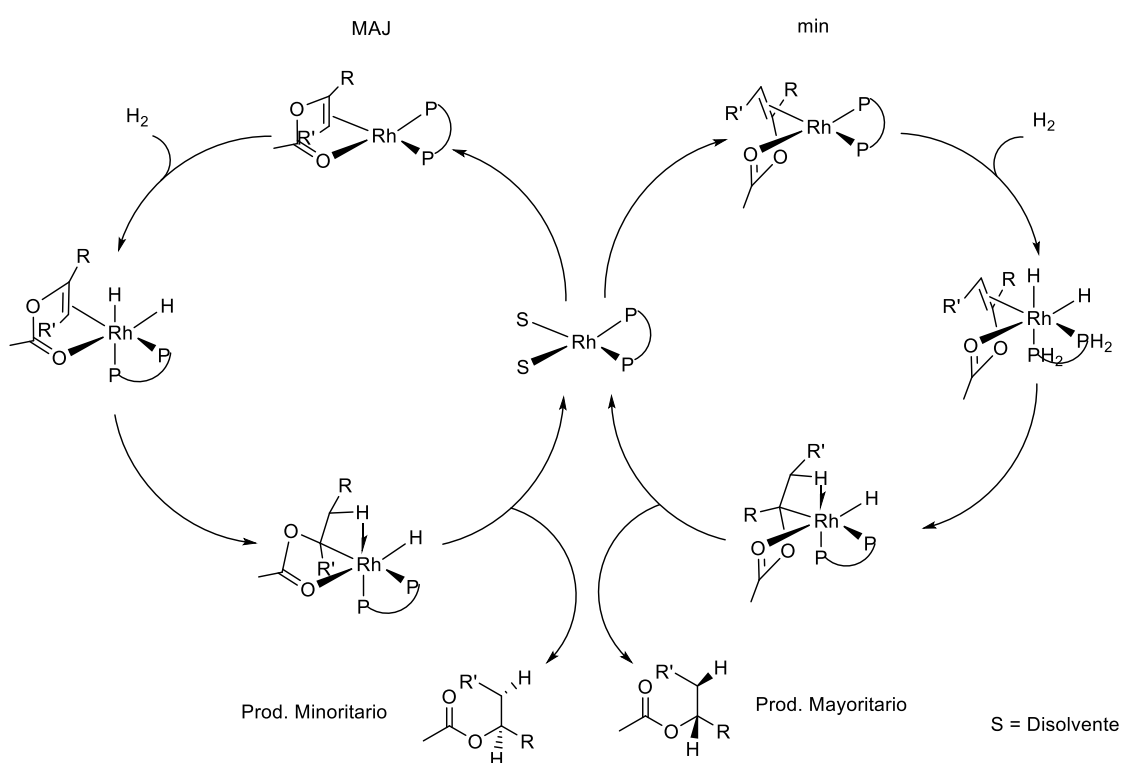


Figura 3. Esquema de los ciclos catalíticos correspondientes a los aductos mayoritario (**MAJ**) y minoritario (**min**) de un sustrato modelo y un ligando fosforado bidentado de simetría C_2

Con el objeto de obtener una mejor comprensión sobre algunos aspectos clave del mecanismo de la reacción tales como la naturaleza de la etapa determinante de la velocidad y de aquella en el que se fija la enantioselectividad del proceso, se han llevado a cabo multitud de estudios experimentales y computacionales con varios sistemas catalíticos modelo, basados normalmente en una enamida y una difosfina con simetría C_2 de pequeño tamaño. Por ejemplo, Landis ha llevado a cabo un estudio

computacional completo de la reacción de hidrogenación del α -formamidoacrilonitrilo y el catalizador que contiene al ligando (*R,R*)-Me-Duphos (Figura 4).¹³ En este estudio se consideraron los 4 dihidruros posibles de los aductos **MAJ** y **min** tras la adición oxidante de hidrógeno, lo que supone 8 ciclos catalíticos, aumentando sustancialmente la complejidad del esquema propuesto inicialmente por Halpern. Las rutas que conducen a uno u otro enantiómero del producto corresponden a las de perfil energético más bajo entre las que parten del complejo **MAJ** o del **min**, respectivamente. Estas rutas energéticamente más favorables se caracterizan por una adición oxidante de hidrógeno como paso determinante de la velocidad. Estos autores también proponen que la regulación de la enantioselectividad ocurre en este paso. Esta explicación a la vista de las barreras de energía de estas etapas de adición oxidante es coherente con la configuración del producto y el valor de la enantioselectividad observados experimentalmente.

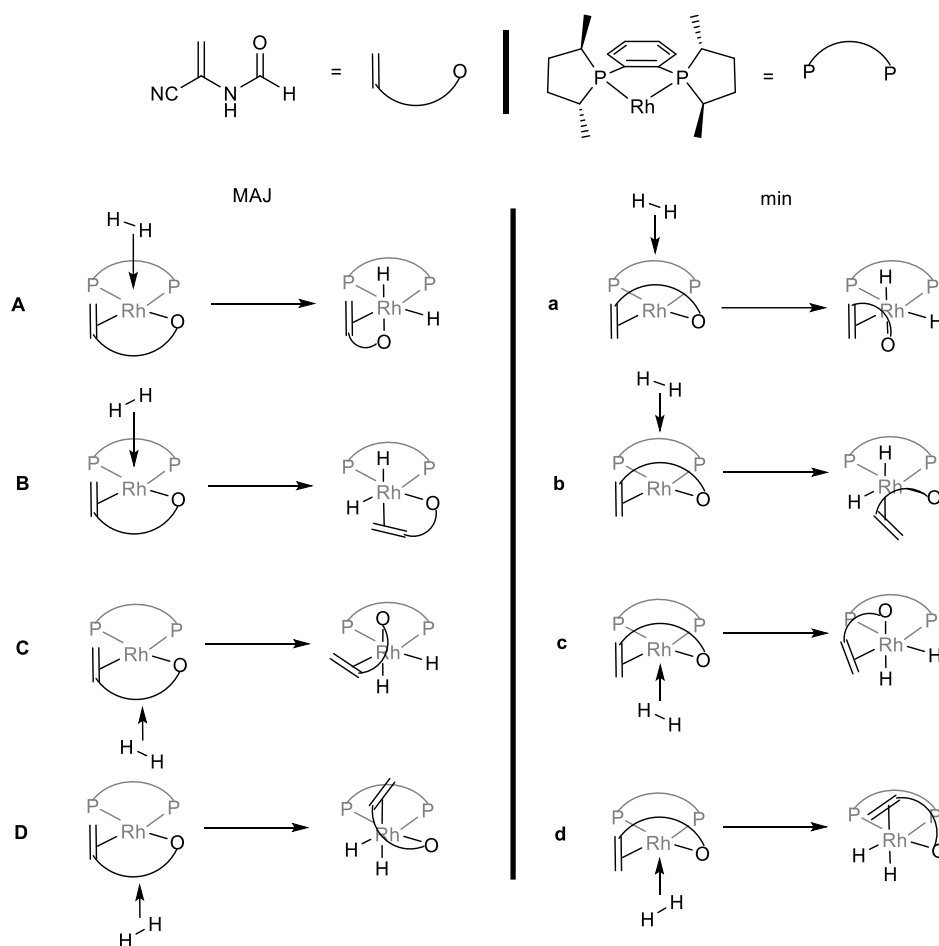
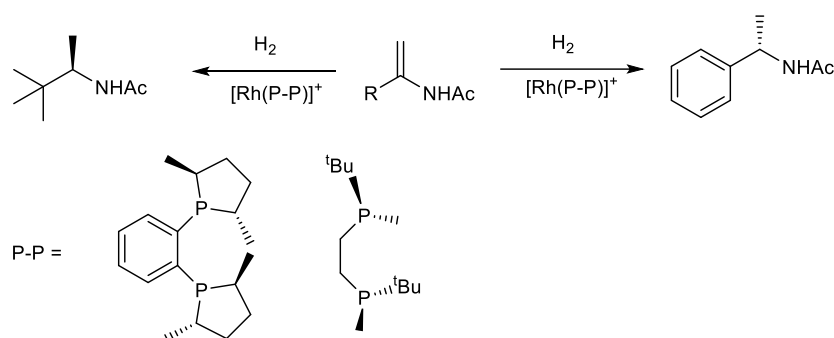


Figura 4. Representación de los 8 dihidruros considerados en el estudio de Landis, 4 de ellos provenientes del aducto **MAJ** y 4 del aducto **min**.

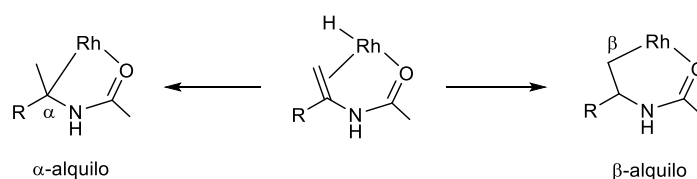
Otro aspecto interesante en el mecanismo de estas reacciones es la influencia del sustituyente en el carbono α de la olefina. En este sentido, se ha observado experimentalmente como la naturaleza de este sustituyente puede influir en la reacción de manera determinante. En un caso extremo se ha llegado a observar la inversión de la configuración del producto con un mismo catalizador (Esquema 1).¹⁴ Este fenómeno ha generado también un notable interés y a este respecto ha sido particularmente esclarecedor otro estudio de Landis que relaciona la influencia del sustituyente con su participación en la etapa de la inserción migratoria (Esquema 2).¹⁵ Así, los sustituyentes electrón aceptores favorecen la formación de alquilhidruros unidos al centro metálico por el carbono α , mientras que en el caso de sustituyentes electrón donadores se pierde esta preferencia electrónica y entran en juego factores estéricos, de modo que en el caso de que sean voluminosos puede favorecerse la formación de alquilo de tipo β .



Esquema 1. Influencia del sustituyente de la enamida en la configuración del producto.

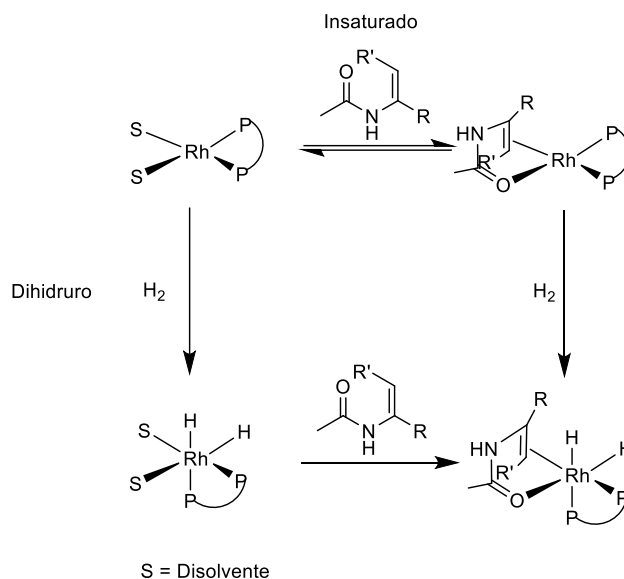
Los resultados anteriores indican que la variación de los sustituyentes del fragmento olefínico puede producir cambios sustanciales en la reacción que afecten incluso al mecanismo. En esta línea de argumentación, debe destacarse un estudio computacional realizado por Wiest, que investiga el mecanismo de la hidrogenación de varios sustratos enamida,¹⁶ que difieren en las propiedades electrónicas y posición de sus sustituyentes (α o β). Estos autores observan una dependencia de la regioselectividad de la inserción migratoria con las características de los sustituyentes en el mismo sentido descrito por Landis. Además, este estudio describe cómo la naturaleza del sustrato puede incluso determinar que la etapa determinante de la enantioselectividad sea la adición oxidante o la inserción migratoria.

En el contexto de esta Tesis Doctoral debe resaltarse que los sustratos estudiados en este Capítulo son en su mayoría ésteres de enol que contienen un sustituyente alquilo en la posición α , y sustituyentes alquilo, arilo o vinilo en la posición β . No contienen por tanto un sustituyente marcadamente electron aceptor como carboxilato, fosfonato, o ciano entre otros, que caracteriza a los sustratos utilizados en este tipo de reacciones de hidrogenación (Figura 1), y que atendiendo a las consideraciones anteriores ejerce un fuerte efecto director en la etapa de inserción migratoria.



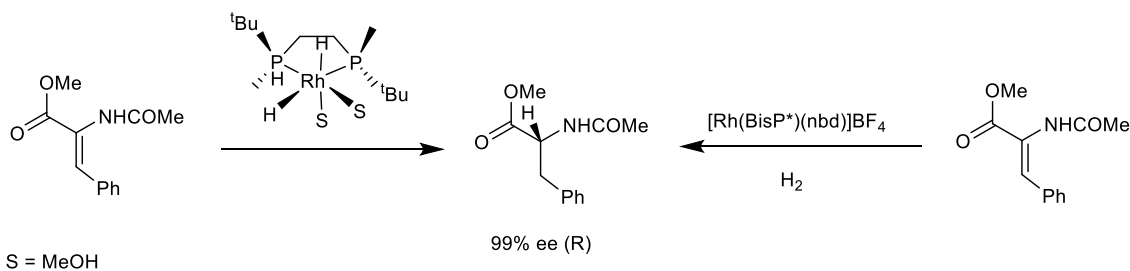
Esquema 3. Regioselectividad de la etapa de inserción migratoria.

Las propuestas mecanicistas anteriores proponen una etapa de adición oxidante de hidrógeno al complejo de Rh(I) que contiene al sustrato coordinado. Esta secuencia de etapas para llegar a los dihidruros de Rh(III) que contienen al sustrato se conoce por el nombre de mecanismo o ruta insaturada (unsaturated route). Alternativamente, desde hace unos años los investigadores Gridnev e Imamoto vienen estudiando la participación de una ruta alternativa en la que la coordinación del sustrato es posterior a la adición oxidante de hidrógeno (Esquema 4). Esta ruta se conoce generalmente por la ruta del dihidruro (dihydride route). Una diferencia fundamental entre ambos mecanismos es la naturaleza de la etapa determinante de la enantioselectividad. Mientras que en un mecanismo de tipo insaturado el paso determinante de la enantioselectividad del proceso puede darse en especies plano cuadrada de Rh(I), en un mecanismo de tipo dihidruro la enantioselectividad debe tener lugar en especies de Rh(III).



Esquema 4. Representación de la etapa inicial de los dos principales mecanismos, insaturado y dihidruro.

Un estudio experimental relevante a favor del mecanismo dihidruro recoge la generación, caracterización y reactividad del complejo $[\text{Rh}(\text{H})_2(\text{BisP}^*)(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$, obtenido por hidrogenación de $[\text{Rh}(\text{BisP}^*)(\text{nbd})]\text{BF}_4$. El dihidruro anterior reacciona con el (*Z*)- α -acetamidocinamato (Esquema 5) para generar el producto de la hidrogenación con un 99% ee. Esta enantioselectividad coincide que se obtiene en las condiciones de reacción estándar utilizando el complejo de NBD como precursor catalítico. El seguimiento de la reacción del sustrato con el dihidruro mediante ^1H RMN muestra también la formación de una especie de tipo alquilhidruro que procedería de los modos de adición de tipo **C** o **c** (Figura 3). Estos modos de adición no son los más favorables según los estudios de Landis (**A** y **a**) comentados anteriormente. Para reconciliar ambas propuestas se ha postulado también la posibilidad de un intercambio rápido entre los dihidruros de Rh(III).¹⁷



Esquema 5. Hidrogenación del sustrato modelo (*Z*)- α -acetamidocinamato mediante mecanismo de tipo dihidruro y en condiciones estándar.

En una contribución reciente Gridnev e Imamoto han reconsiderado su propuesta mecanicista en un estudio que combina resultados experimentales y computacionales en el sistema compuesto por un complejo de rodio que contiene un ligando difosfina P estereogénico que contiene un puente benceno y una aril enamida.

De manera más específica han calculado una barrera de activación de hidrógeno significativamente menor en el complejo de Rh(I) que contiene a la enamida coordinada que en el solvato del metanol (4.2 vs. 13.0 kcal/mol, respectivamente), de modo que la enamida ejerce un papel activante frente a la adición oxidante. No obstante, los resultados experimentales muestran que el enantiómero mayoritario de la reacción (*R*), no puede provenir de esta vía y es necesaria una descoordinación del fragmento olefínico. De este modo la etapa determinante de la enantioselectividad sería la reCOORDINACIÓN de la olefina en los dihidruros de Rh(III) (Figura 5).

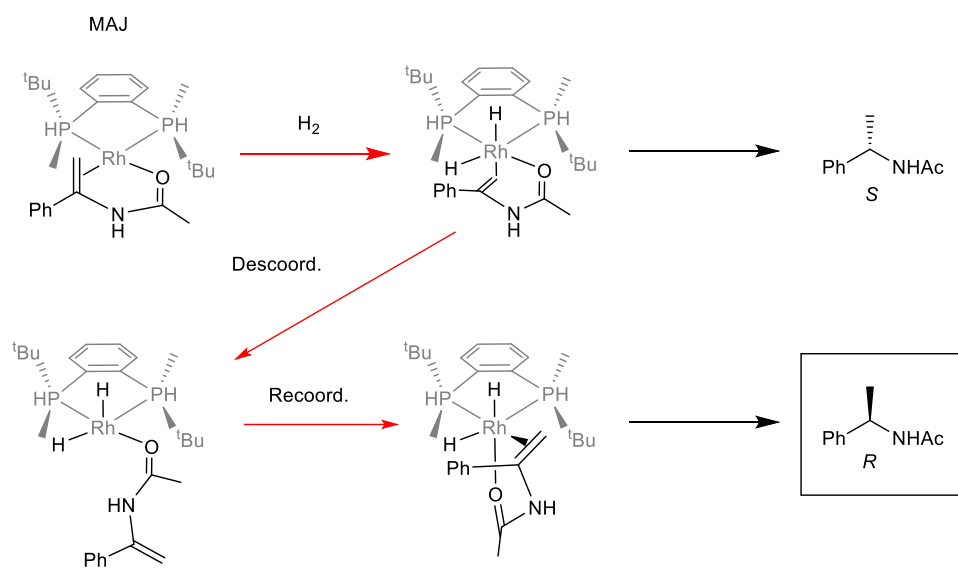
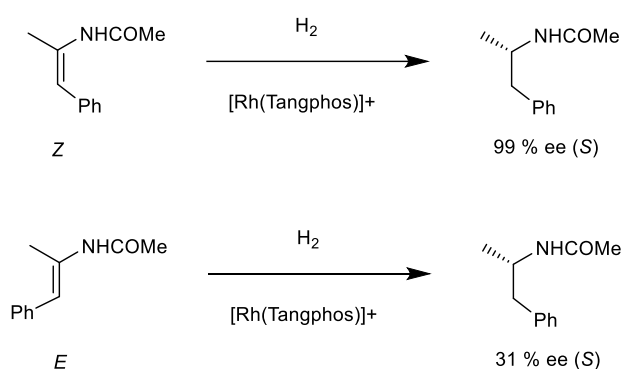


Figura 5. Representación de parte del estudio computacional llevado a cabo por Gridnev.

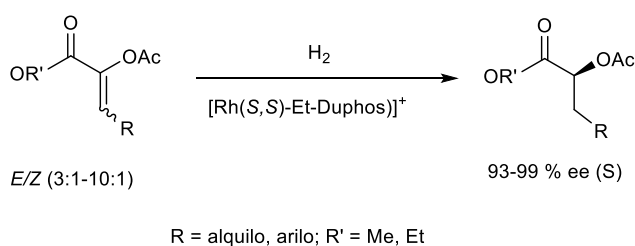
Es conveniente destacar finalmente que la preferencia por un tipo de mecanismo u otro no puede extrapolarse de un sistema catalítico a otro, ya que la formación de dihidruros estables solo se ha observado hasta ahora en complejos que contienen ligandos difosfina muy donadores,¹⁸ por lo que la estabilidad de los dihidruros puede verse fuertemente influenciada por la naturaleza del ligando fosforado.

Un aspecto de gran importancia en el curso de las reacciones de hidrogenación de olefinas se debe a la influencia de la configuración del sustrato. En general, la consecución de un exceso enantiomérico elevado requiere el empleo de sustratos puros configuracionalmente, debido a que el empleo de mezclas disminuye la enantioselectividad de la reacción. Un ejemplo significativo es el descrito por Zhang en la hidrogenación enantioselectiva de β -aril enamidas (Esquema 6).¹⁹



Esquema 6. Hidrogenación de β -aril enamidas.

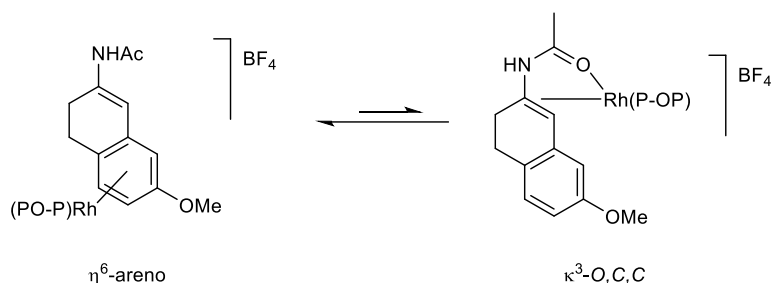
No obstante, es posible obtener buenos niveles de enantioselectividad utilizando mezclas *Z/E* de los sustratos olefínicos. Así, Burk y colaboradores han descrito la hidrogenación de mezclas isoméricas de diversos α -aciloxi acrilatos con una enantioselectividad con catalizadores del tipo Rh-Duphos (Esquema 7).



Esquema 7. Hidrogenación de aciloxi acrilatos.

En lo que respecta a aspectos mecanicistas, debe mencionarse en relación con el contenido de este apartado la capacidad de los fragmentos $[\text{Rh}(\text{difosfina})]^+$ a formar complejos de tipo η^6 -areno con compuestos aromáticos. Por ejemplo, el grupo de Heller ha descrito la preparación de una serie de complejos de tipo $[\text{Rh}(\eta^6\text{-areno})\text{Duphos}]^+$ (areno: benceno, tolueno). Debido a su estabilidad, la participación de este tipo de

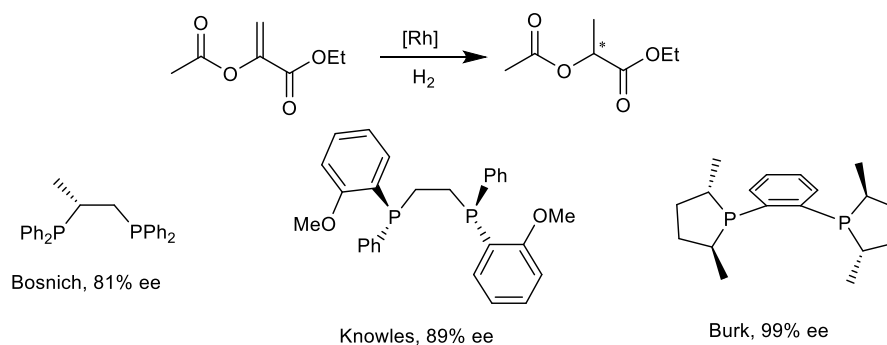
especies ralentiza el proceso catalítico y este fenómeno puede tener lugar tanto si se usan este tipo de disolventes^{6,20} como en el caso de sustratos que contengan un fragmento olefínico poco reactivo y sustituyentes aromáticos apropiados para coordinarse. Un ejemplo de este último comportamiento se ha detectado en el caso de la hidrogenación de enamidas derivadas de la β -tetralona con catalizadores de rodio con ligandos fosfina-fosfito (P-OP, Esquema 8).^{6,20} De este modo, frente a una coordinación de tipo κ^3 -O,C,C productiva para la catálisis, está favorecida una coordinación en disolución de tipo η^6 -areno, una observación que está probablemente relacionada con la escasa reactividad que han mostrado estas enamidas.



Esquema 8. Modos de coordinación de enamidas derivadas de la β -tetralona.

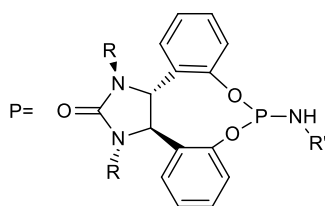
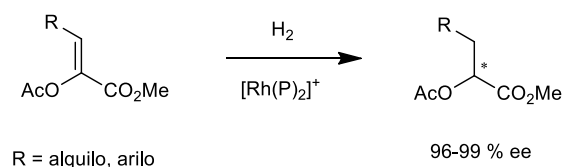
1.1.3.- Hidrogenación enantioselectiva de ésteres de enol

Los ésteres de enol constituyen un grupo particularmente interesante de sustratos para reacciones de hidrogenación asimétrica. Estos sustratos proveen un acceso conveniente a ésteres quirales, que son precursores de una amplia variedad de alcoholes con alto valor sintético. Uno de los primeros ejemplos de hidrogenación asimétrica de ésteres de enol fue descrito por Bosnich, con la hidrogenación del 2-acetoxiacrilato de etilo haciendo uso del ligando monodentado Prophos (Esquema 9), alcanzando un 81% de ee.²¹ Con este mismo sustrato, haciendo uso del ligando bidentado DiPAMP, Knowles obtuvo un exceso enantiomérico algo más alto, alcanzando un 89%.²² Finalmente, el grupo de Burk obtuvo un 99% de ee para esta reacción haciendo uso de un ligando bidentado de tipo DuPhos, con el que estudió la hidrogenación asimétrica de varios ésteres de enol obteniendo altos niveles de enantioselectividad.²³



Esquema 9. Hidrogenación de 2-acetoxiacrilato de etilo con complejos de rodio basados en distintos ligandos fosforados.

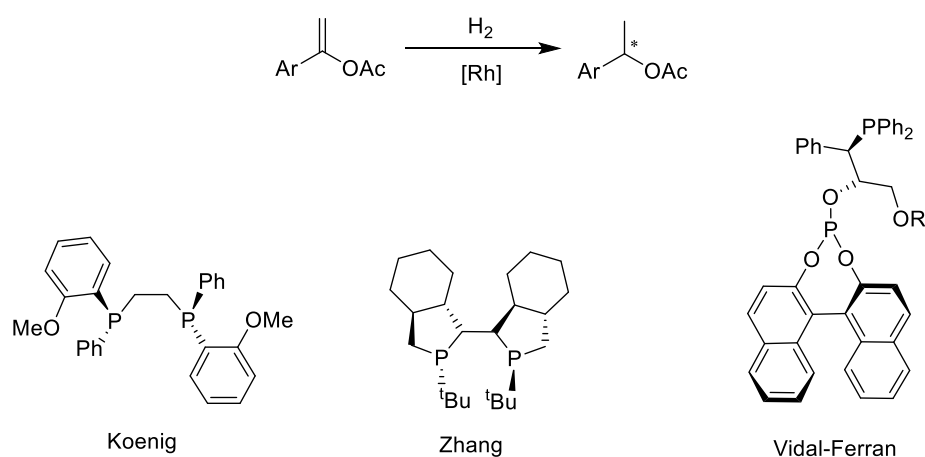
A partir de estos primeros estudios, el rango de ésteres de enol estudiados se ha ampliado enormemente. Así, el grupo de Burk ha estudiado la hidrogenación de una amplia variedad de β -aril y alquil α -aciloxi acrilatos con excelentes resultados de enantioselectividad y en condiciones de reacción relativamente suaves (4-6 bar H_2).⁶ Por otra parte, el grupo de Ding ha descrito la hidrogenación de este mismo tipo de sustratos, aunque como isómeros *Z*, con valores análogos de exceso enantiomérico, aunque este sistema catalítico requiere el empleo de presiones muy superiores (60 bar H_2) para mostrar niveles de conversión satisfactorios (Esquema 9).²⁴



Esquema 9. Hidrogenación de ésteres de enol con catalizadores de tipo Rh-fosforamidito.

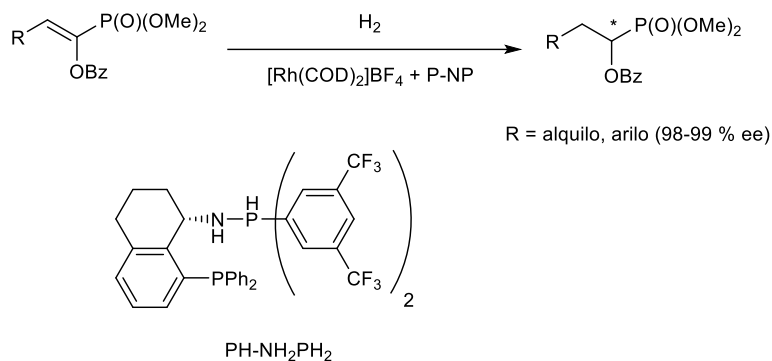
La hidrogenación asimétrica de sustratos que presentan un sustituyente arilo en la posición α también ha despertado un interés considerable, debido al interés de los correspondientes alcoholes bencílicos quirales.²⁵ Uno de los primeros ejemplos de esta reacción se debe a Koenig y colaboradores, que describieron la hidrogenación del

acetato de 1-fenilvinilo con el catalizador basado en el ligando DiPAMP, en el que además observó la mejora de la enantioselectividad al utilizar sustratos con grupos electrón aceptores en el arilo (Esquema 10).²⁶ Por otra parte, el grupo de Zhang²⁷ ha desarrollado un ligando disfosfina con fragmentos P estereogénicos, denominado Zhang-Phos, que conduce a catalizadores muy eficientes para la hidrogenación de ésteres de enol α -aril sustituidos con niveles de enantioselectividad de hasta un 99% ee. Los estudios sobre esta reacción no se limitan a catalizadores con ligandos difosfina, y el grupo de Vidal-Ferran ha descrito la hidrogenación de este tipo de sustratos con catalizadores basados en ligandos fosfina-fosfito, obteniendo también valores muy elevados de enantioselectividad.²⁸

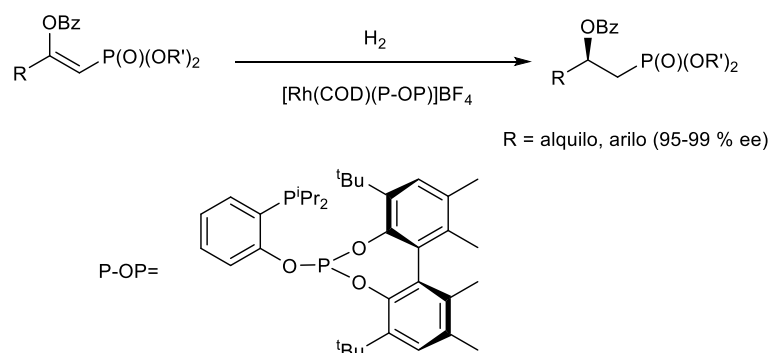


Esquema 10. Ejemplos de sistemas catalíticos utilizados en la hidrogenación de ésteres de enol α -aril sustituidos.

Otro grupo importante de ésteres de enol está constituido por aquellos que contienen un sustituyente fosfonato.²⁹ Con este tipo de sustratos el grupo de Zhang³⁰ ha obtenido altos valores de exceso enantiomérico en la hidrogenación de α -benzoiloxi vinil fosfonatos (Esquema 11), haciendo uso de ligandos heterobifuncionales del tipo fosfina-fosforamidito, incluyendo algunos sustratos con sustituyentes arilo en la posición β , particularmente difíciles. Respecto a la hidrogenación de β -benzoiloxi vinil fosfonatos, los mejores resultados se han obtenido con ligandos fosfina-fosfito desarrollados por el grupo de Pizzano, con altos excesos enantioméricos y rendimientos de buenos a moderados (Esquema 12).⁸



Esquema 11. Hidrogenación de α -aciloxifosfonatos utilizando un catalizador basado en un ligando fosfina-fosforamidito.

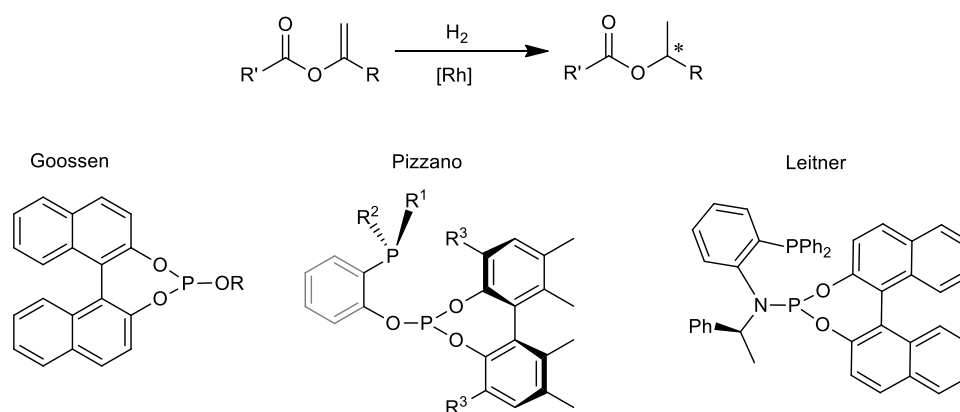


Esquema 12. Hidrogenación de β -aciloxifosfonatos utilizando un catalizador basado en un ligando fosfina-fosfito

En contraste con la gran cantidad de estudios correspondiente a los sustratos mencionados anteriormente, la hidrogenación de sustratos que presentan sustituyentes alquilo en la posición α ha ofrecido una cantidad sustancialmente menor de resultados satisfactorios. En este tema, Goossen, Reetz y colaboradores³¹ han descrito la hidrogenación de varios sustratos con sustituyente alquilo de diferente naturaleza en la posición α , obteniendo enantioselectividades de hasta un 94 % ee, haciendo uso de ligandos fosfito monodentados (Esquema 13). Más recientemente, el grupo de Ding obtuvo resultados similares, con ee de hasta un 90%, haciendo uso de los ligandos monodentados de tipo fosforamidito indicados en la Figura 6.³²

Posteriormente, el grupo de Leitner³³ estudió la hidrogenación de varios α -alquilo esteres de enol, haciendo uso de ligandos bifuncionales fosfina-fosforamidito (Figura 6). En este trabajo se obtuvieron excelentes resultados de ee en sustratos con alquilos lineales, ramificados y cíclicos, con excesos enantioméricos de hasta un 99%.

Por otra parte, en estudios llevados a cabo por nuestro grupo con anterioridad a la presente Tesis Doctoral, se diseñó un sistema catalítico basado en ligandos fosfina-fosfito para la hidrogenación de ésteres de enol disustituídos con sustituyentes alquilo en la posición α con excelente enantioselectividad.³⁴ Este estudio fue posteriormente ampliado cubriendo un amplio rango de sustratos, que incluyen α -alquil y aril ésteres de enol, α -ftalamidas y dibenzoiloxi dienos (Figura 7).⁷ Estos estudios demostraron la capacidad de los complejos basados en ligandos fosfina-fosfito para hidrogenar de forma altamente enantioselectiva una extensa variedad de ésteres de enol, con propiedades electrónicas y estéricas muy diferentes entre sí, y en condiciones de reacción suaves (S/C = 100-500, 4 bar H₂, 24h).



Esquema 13. Ejemplos de ligandos utilizados en la hidrogenación asimétrica de ésteres de enol α -alquil sustituidos.

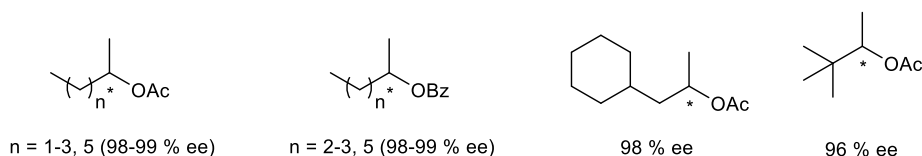


Figura 6. Ejemplos de ésteres obtenidos con el Sistema catalítico descrito por Leitner.

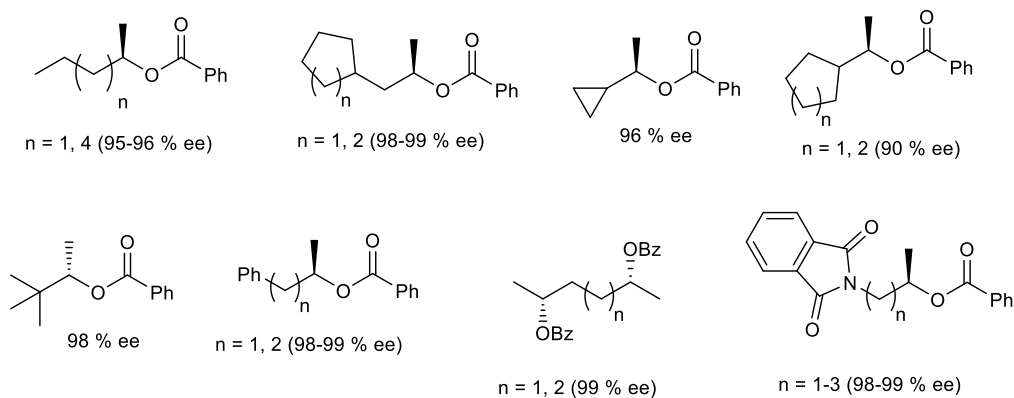
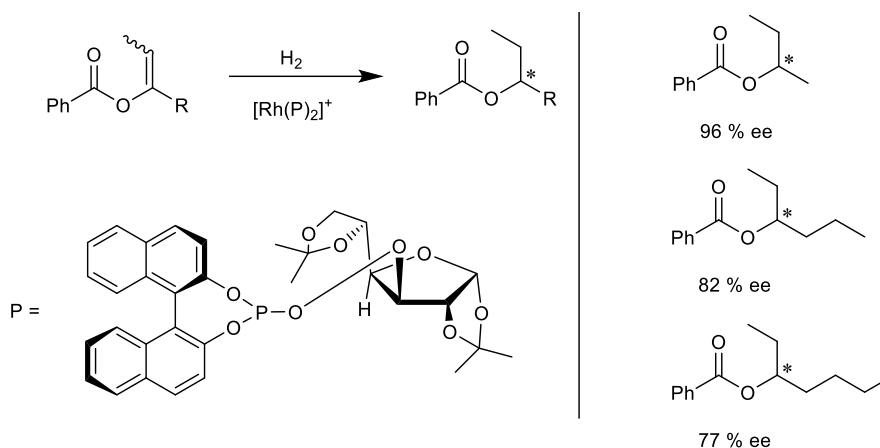


Figura 7. Ejemplos de ésteres obtenidos con el Sistema catalítico descrito por Pizzano.

Finalmente debe comentarse en esta sección el único precedente de la hidrogenación de ésteres de enol trisustituídos con dos sustituyentes alquilo también descrito por Goossen.³⁵ En este caso se observa una buena enantioselectividad con el sustrato de dimetilo, que desciende significativamente con la longitud de la cadena de la posición α (Esquema 14).

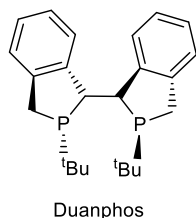
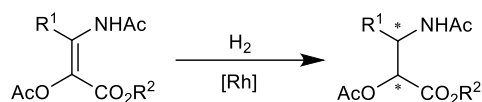


Esquema 14. Hidrogenación de benzoatos de α,β -dialquilvinilo.

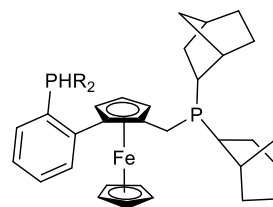
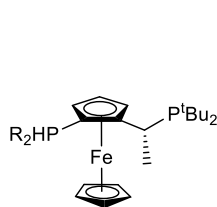
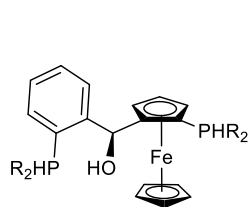
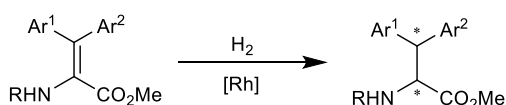
1.1.4.- Hidrogenación asimétrica de dienos

Las reacciones mencionadas en el apartado anterior suponen el sistema típico en hidrogenación enantioselectiva en el que se genera un sólo centro estereogénico, sin embargo, la generación de dos centros estereogénicos en una única reacción es una transformación con un gran potencial sintético. En el caso de la hidrogenación de olefinas, esta estrategia se ha abordado fundamentalmente mediante la hidrogenación de olefinas tetrasustituídas (Esquema 15).^{36,37} Esta aproximación está lógicamente limitada a la generación de dos centros estereogénicos adyacentes, mientras que una aproximación más general es la doble hidrogenación de dienos que contengan dos fragmentos olefínicos proquirales.

(a)



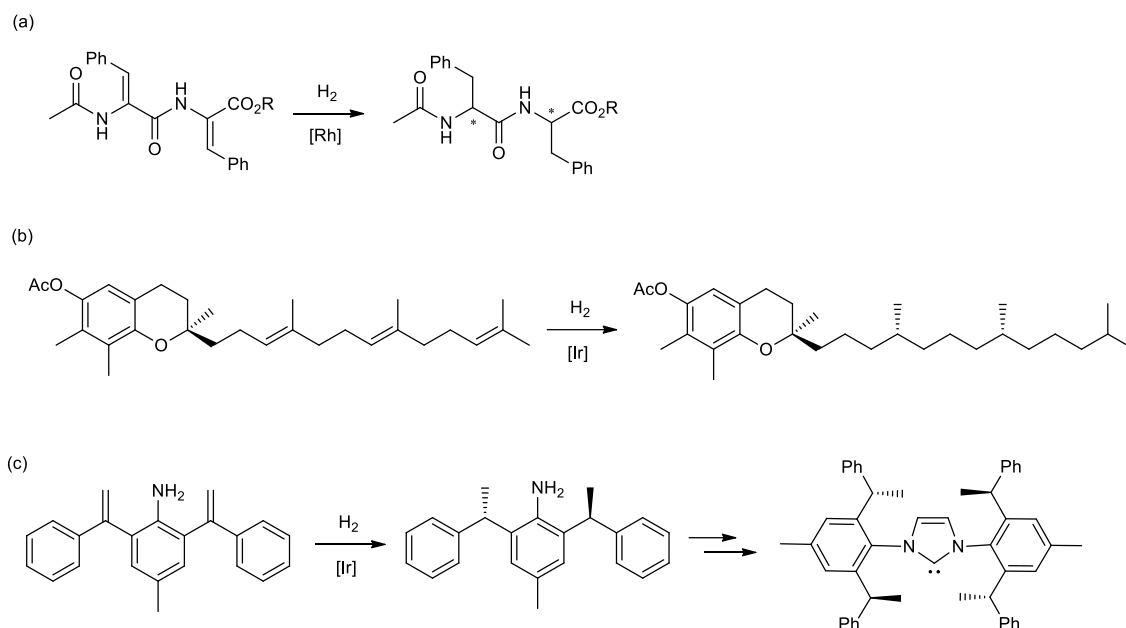
(a)



Esquema 15. Ejemplos de hidrogenación asimétrica de olefinas tetrasustituidas llevadas a cabo por Zhang (a) y Molinaro (b).

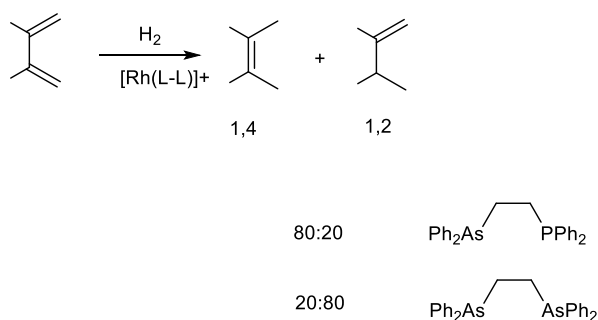
Dependiendo de la posición relativa de los enlaces olefínicos puede distinguirse entre dienos aislados y conjugados. El primer grupo está por tanto constituido por compuestos en los que las dos insaturaciones se encuentran a dos o más enlaces de distancia. En este tipo de sustratos la hidrogenación de ambas olefinas puede ocurrir de manera independiente, por lo que pueden llegar a mostrar una reactividad predecible. Como ejemplo de este tipo de doble hidrogenación, Kagan³⁸ utilizó un complejo de rodio con ligando Dipamp para la obtención de un dipeptido con alta diastereo y enantioselectividad en condiciones suaves (Esquema 16a). Por otra parte, Pfaltz ha utilizado complejos de iridio basados en ligandos bidentados de tipo fosfina-oxazolina para la síntesis de tocoferoles mediante la hidrogenación asimétrica de trienos remotos, con altos valores de exceso enantiomérico y diastereoisomérico (Esquema 16b).³⁹ Posteriormente, este mismo grupo describió la doble hidrogenación asimétrica de 1,1-

Diaril olefinas con complejos de iridio como método para la síntesis de ligandos de tipo carbeno (Esquema 16c).⁴⁰

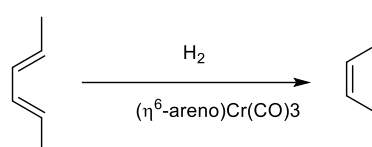


Esquema 16. Ejemplos representativos de hidrogenación asimétrica de dienos aislados

Un segundo grupo de sustratos está constituido por los dienos conjugados, que frente a las reacciones de hidrogenación presentan diferencias significativas con respecto los dienos aislados. Una primera diferencia fundamental es que la presencia de dos olefinas adyacentes posibilita la adición de hidrógeno 1,4, para dar un monoeno en una posición interna. Por ejemplo, Schrock y Osborn describieron que la importancia de esta adición frente a una del tipo 1,2 puede depender del ligando en complejos de rodio (Esquema 17).⁴¹ Este tipo de reactividad es típico por ejemplo de los catalizadores de tipo $(\eta^6\text{-areno})\text{Cr}(\text{CO})_3$ (Esquema 18).⁴²

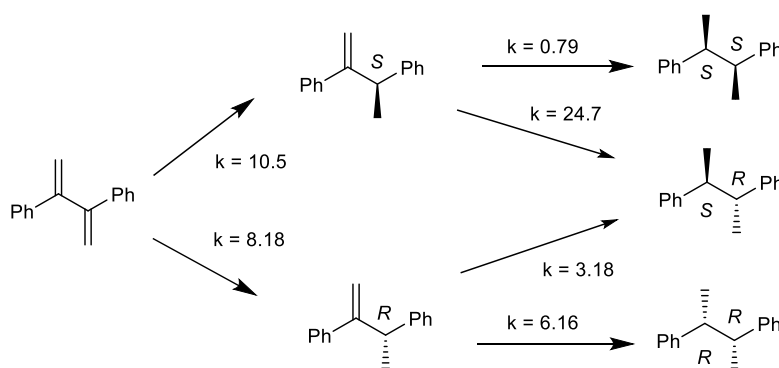


Esquema 17. Adición 1,4 vs 1,2 en la hidrogenación de dienos conjugados por catalizadores de Rh.



Esquema 18. Adición 1,4 en la hidrogenación de dienos conjugados catalizada por complejos de Cr.

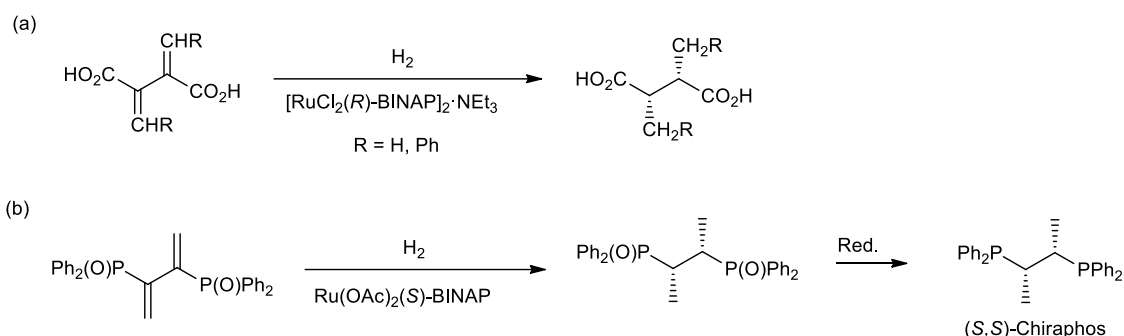
Un aspecto destacable en la hidrogenación asimétrica de dienos conjugados con respecto a la hidrogenación de monoenos o dienos remotos es la posible influencia del primer centro estereogénico generado en la hidrogenación del segundo. Este efecto ha sido estudiado por Burgess en la hidrogenación del 2,3-difenilbutadieno con complejos de iridio (Esquema 19).⁴³ En este estudio se observó como en la primera hidrogenación el catalizador muestra una selectividad escasa y produce los monoenos en una proporción similar. En la segunda hidrogenación se ve una interacción notable entre el mononeno quiral y el catalizador. Así el mononeno *S* favorece mayoritariamente el producto meso, mientras que el mononeno *R* favorece el producto quiral con configuración *R,R*.



Esquema 19. Constantes de velocidad determinadas por Burgess en la hidrogenación del 2,3-difenilbutadieno con catalizadores de iridio con ligandos carbeno-oxazolona.

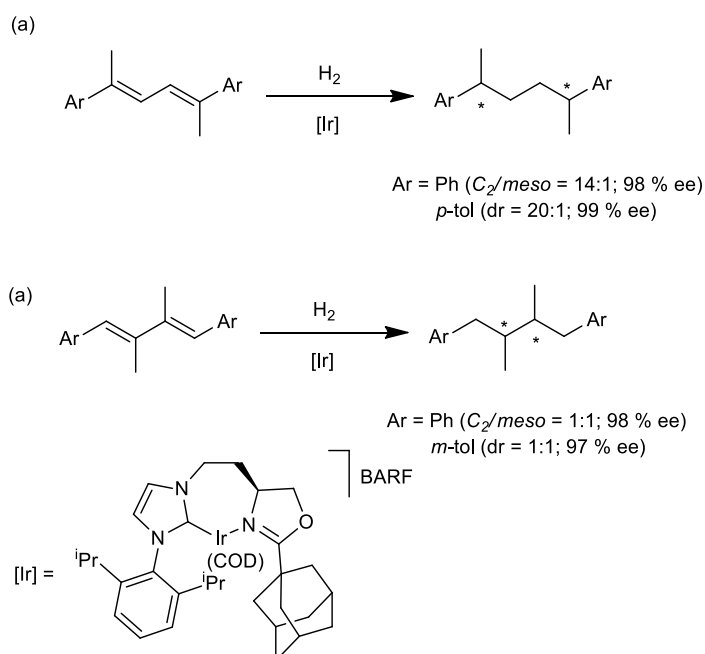
Una aplicación interesante de la hidrogenación de dienos conjugados se debe al grupo de Saburi, que ha descrito la hidrogenación de los ácidos 2,3-dimetilideno y 2,3-dibencilideno succínicos con complejos de rutenio basados en ligandos BINAP (Esquema 20a), alcanzando en el caso del derivado de metilo altos niveles de enantioselectividad y diastereoselectividad.⁴⁴ En este contexto, utilizando catalizadores de rutenio basados en el mismo tipo de ligandos, el grupo de Matteoli ha estudiado la

hidrogenación de un butadieno que contiene sustituyentes oxodifenilfosfino como ruta para preparar el ligando Chiraphos (Esquema 20b).⁴⁵



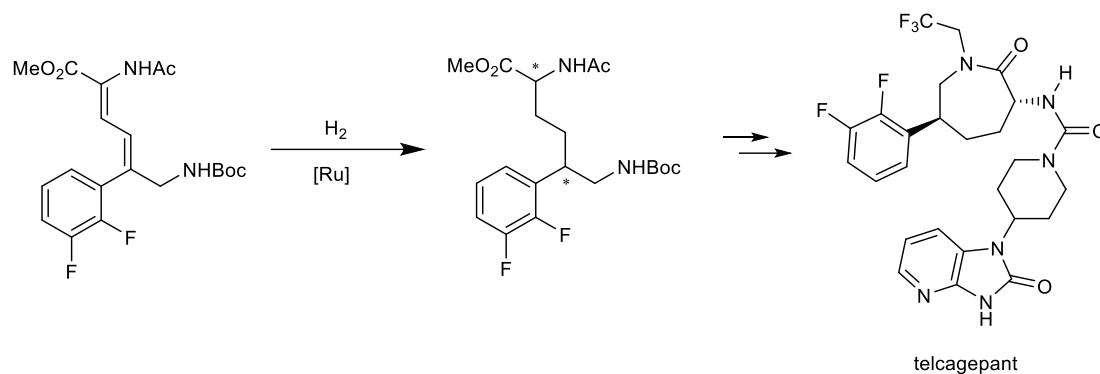
Esquema 20. Hidrogenación de dienos conjugados llevadas a cabo con catalizadores de rutenio con ligandos BINAP.

Por otra parte, el grupo de Burgess ha estudiado la hidrogenación asimétrica de varios tipos de aril dienos conjugados con un patrón de sustitución diferente con catalizadores de iridio basados en ligandos oxazolina-carbeno (Esquema 21).⁴⁶ Una observación interesante que se desprende de estos estudios es que aunque los valores de enantioselectividad son muy altos, la diastereoselectividad de la reacción depende de una manera crítica del patrón de sustitución del dieno.



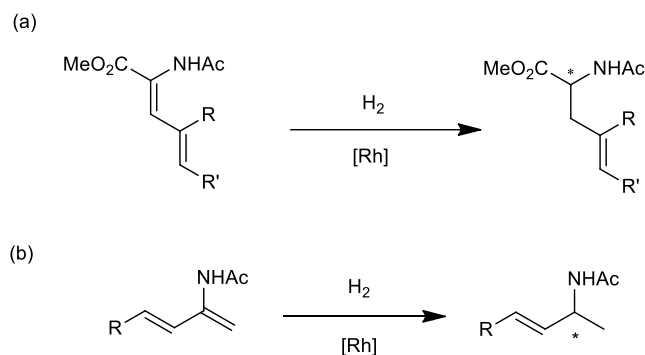
Esquema 21. Reacciones de hidrogenación de dienos catalizadas por complejos de iridio con ligandos carbeno-oxazolina.

Además, la hidrogenación asimétrica de dienos conjugados puede proveer de rutas eficientes para la síntesis de productos enantiopuros de alto valor. En este contexto, el grupo de Steinhuebel ha aplicado esta reacción en la síntesis del compuesto biológicamente activo telcagepant, utilizado en el tratamiento de la migraña (Esquema 22).⁴⁷



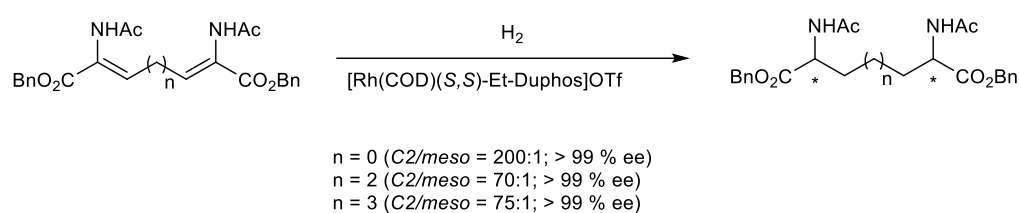
Esquema 22. Aplicación de la hidrogenación de un dieno en la síntesis del telcagepant.

En este contexto, merece la pena mencionar que, en el caso de hidrogenaciones con complejos de rodio, el interés en el caso de dienos se ha centrado fundamentalmente en reacciones de monohidrogenación. Así por ejemplo, el grupo de Burk⁴⁸ ha descrito la monohidrogenación de dienos conjugados para la síntesis de amino ácidos γ,δ -insaturados (Esquema 23a), haciendo uso de ligandos tipo DuPHOS, obteniendo enantioselectividades de hasta un 99 % ee. Por otra parte, Zhang ha utilizado complejos de rodio basados en ligando DuanPhos para la obtención de aminas alifáticas alílicas obteniendo excelentes valores de rendimiento y enantioselectividad (Esquema 23b).⁴⁹



Esquema 23. Reacciones de monohidrogenación de dienos conjugados con complejos de rodio

Finalmente, en este contexto es especialmente relevante la doble hidrogenación asimétrica de una dienamida descrita por Hiebl (Esquema 24).⁵⁰ Este sustrato, al presentar sustituyentes electron-aceptores de la olefina (CO₂Bn) tiene un efecto muy marcado a la formación de intermedios de tipo α-alquilo, como se ha comentado en el apartado de consideraciones mecanicistas. En consecuencia, la hidrogenación de los fragmentos olefínicos tiene lugar de manera prácticamente independiente, incluso en el caso del dieno conjugado. Así, la hidrogenación muestra unos niveles muy elevados de diastereo- y enantioselectividad en todos los casos.



Esquema 24. Doble hidrogenación de una dienamida.

1.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1.2.1.- Consideraciones generales y objetivos

En este capítulo se describen varios estudios sobre la hidrogenación enantioselectiva de ésteres de enol, que tienen como objetivo explorar estas reacciones como alternativa sintética a la hidrogenación asimétrica de cetonas. Por ello, los tipos de sustratos empleados en este estudio presentan una estructura adecuada para generar mediante hidrogenación, ésteres precursores de alcoholes que no son accesibles fácilmente mediante la hidrogenación de cetonas y que se sintetizan generalmente mediante procesos enzimáticos.

En estos estudios se ha utilizado una amplia variedad de catalizadores del tipo $[\text{Rh}(\text{dieno})(\text{L-L})]\text{BF}_4$, que difieren en los ligandos fosforados quirales empleados (L-L). Atendiendo a la naturaleza de estos ligandos, los complejos utilizados pueden clasificarse en dos grupos: basados en ligandos fosfina-fosfito (L-L = P-OP; Figura 8) y difosfina (L-L = P-P; Figura 9). Respecto al primer grupo se han empleado ligandos P-OP preparados con anterioridad en nuestro laboratorio (**P1-P8**),⁵¹ que se han complementado con el nuevo ligando **P9**. Las estructuras de estos ligandos muestran claramente su carácter modular y la librería empleada incluye ejemplos apropiados para estudiar distintas variables que pueden influir en el proceso catalítico como las características estéricas de cada fragmento fosforado, las propiedades dinámicas, las características donadoras del fragmento fosfino o la posición de los elementos estereogénicos.

En el caso de los ligandos difosfina quirales se ha empleado una amplia variedad de ligandos comerciales, que incluye fundamentalmente ligandos con simetría C_2 basados en fragmentos fosfolano con sustituyentes en posiciones 2 y 5 (**P14-P21**), entre los que se encuentran ligandos de tipo Duphos (**P14-P16**) y BPE (**P17-P18**).⁵² Este grupo se ha completado con el ligando Dipamp (**P13**)⁵³ y el ligando Josiphos (**P11**)⁵⁴ caracterizado, al igual que los ligandos P-OP por una simetría C_1 . Debe mencionarse en este contexto que los ligandos difosfina son considerablemente más donadores que los del tipo P-OP debido a la presencia en estos últimos de un grupo fosfito π -aceptor.⁵⁵ Al igual que en el caso de los ligandos P-OP, los ligandos difosfina tienen características diversas. Por ejemplo, en lo referente a flexibilidad del puente, los ligandos del tipo

Duphos presentan un puente fenileno conformacionalmente rígido, a diferencia de los ligandos de tipo BPE, cuyo puente etileno les confiere una flexibilidad mayor, mientras que los ligandos derivados del ferroceno (**C19-C21**) son los más flexibles de la serie. Respecto a las características electrónicas, los que tienen fragmentos fosfolano son más donadores que las bis(diarilfosfina) **P13**. Entre los primeros, los del tipo BPE son más donadores que los del tipo Duphos, y los derivados del ferroceno los más donadores de la serie. Finalmente, una característica esencial de los ligandos con fragmentos fosfolano es la posibilidad de jugar con los efectos estéricos variando los sustituyentes de las posiciones 2 y 5.⁵⁶

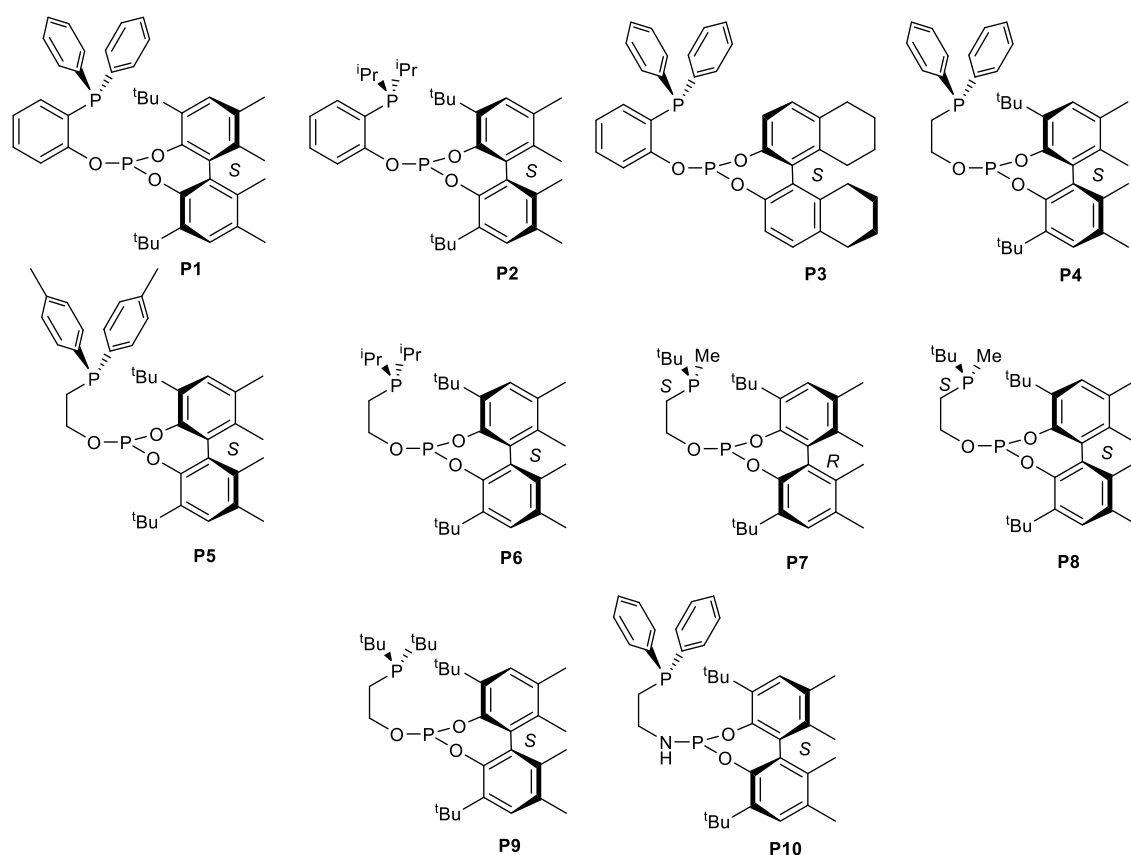


Figura 8. Estructura de los ligandos P-OP usados en el presente estudio.

Estos ligandos se han complementado con otros de tipo fosforamidito. Así se ha preparado un ligando con un fragmento de este tipo (**P10**) estructuralmente similar a **P4**. Además, en el grupo de los ligandos comerciales también se ha examinado un fosforamidito monodentado (**P12**), debido a que han dado resultados satisfactorios en la hidrogenación de algunos ésteres de enol.³² En este contexto debe añadirse que los fosforamiditos son más donadores que los fosfitos. Finalmente, el ligando **P22** se ha

preparado para demostrar la utilidad sintética de la hidrogenación de dienos investigada en la segunda parte de este capítulo.

A partir de los ligandos anteriores, se han empleado los precursores catalíticos siguientes $[\text{Rh}(\text{dieno})(\text{L-L})]\text{BF}_4$ [dieno = NBD, L-L = **P1** (**C1**), **P3-P5** (**C3-C5**), **P10** (**C10**); dieno = COD, P-OP = **P2** (**C2**), **P6-P9** (**C6-C9**), **P11** (**C11**), **P13-P21** (**C13-C21**)].

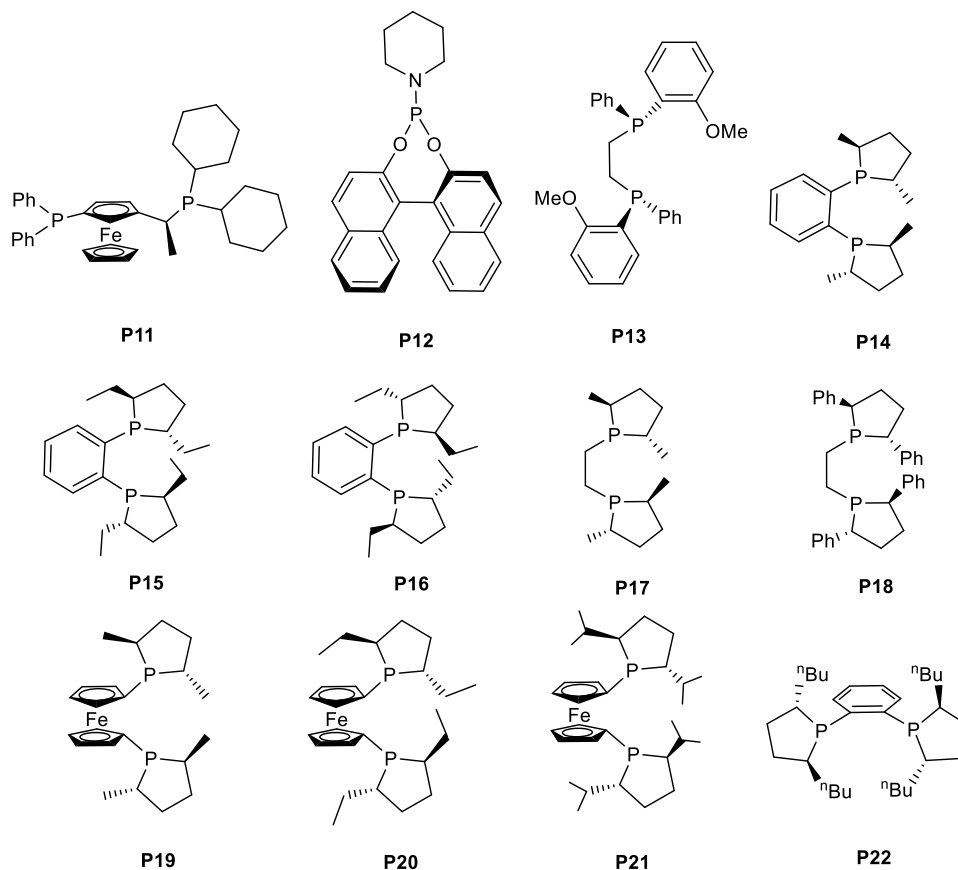
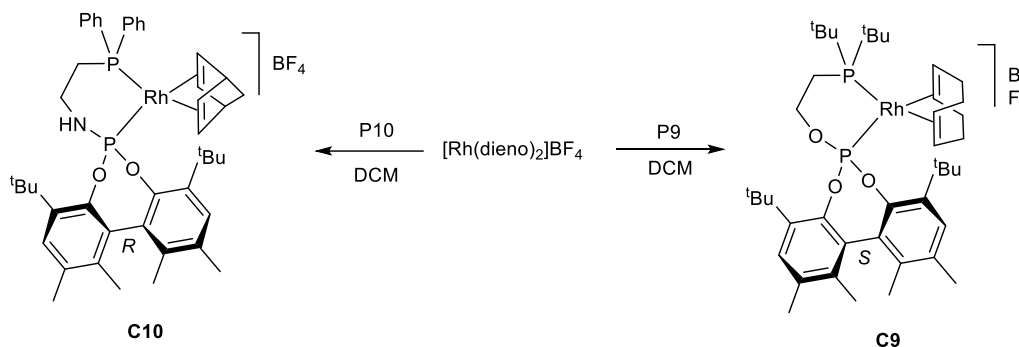
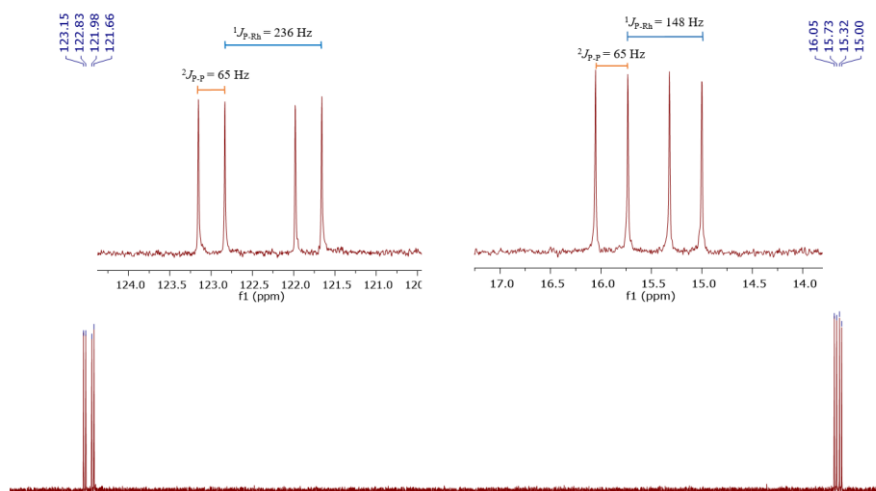


Figura 9. Ligandos difosfina (**P11**, **P13-P22**) y fosforamidito (**P12**) utilizados en este capítulo.

Finalmente debe añadirse que los ésteres de enol utilizados como sustratos en estos estudios han sido preparados, con la excepción de algunos ejemplos (**1e-1j**) que se discutirán en la sección 1.2.3.1, por el grupo del Prof. Victorio Cadierno de la Universidad de Oviedo en el marco de una colaboración dedicada a ampliar la utilidad sintética de la hidrogenación asimétrica de esta reacción.^{7,34} Al comienzo de la parte experimental se indica la ruta de síntesis correspondiente a cada tipo de sustrato.

Esquema 26. Síntesis de los complejos **C9** y **C10**

Los complejos **C9** y **C10** se aíslan como sólidos de color naranja y sus datos analíticos y espectroscópicos coinciden con la formulación propuesta. Por ejemplo, en el espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN de **C10** se observan dos señales de tipo doblete de doblete (Figura 10). La de campo más bajo, sobre 122 ppm, corresponde al fragmento fosforamidito, mientras que la segunda, debida al fragmento fosfino, tiene un desplazamiento químico próximo a 15 ppm. La multiplicidad observada en estas señales se debe al acoplamiento de cada núcleo de fósforo con el de rodio y con el otro fósforo. De las constantes de acoplamiento $^1J_{\text{P-Rh}}$ la mayor corresponde al fósforo del fosfito con 236 Hz, mientras que la constante $^1J_{\text{P-Rh}}$ de la señal de fosfina es de 148 Hz. Finalmente, la constante $^2J_{\text{P-P}}$ tiene un valor de 65 Hz. Por su parte, los espectros de RMN de ^1H y $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ contienen las señales esperadas para los ligandos diolefina y fosforado.⁵⁷ Entre ellas puede destacarse la existencia de cuatro señales para los protones y los carbonos olefínicos como cabe esperar de la simetría C_1 de los ligandos **P9** y **P10**.

Figura 10. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del complejo **C10**

1.2.3.- Hidrogenación asimétrica de ésteres de enol con catalizadores basados en ligandos fosfina-fosfito

1.2.3.1.- Estructura de los sustratos estudiados y síntesis de los ésteres de enol 1e-1j

En el apartado siguiente se describe un estudio sobre la hidrogenación asimétrica de una familia amplia de ésteres de enol trisustituídos (**1a-1af**), que incluye la influencia de las condiciones de reacción y el rango de aplicación del sistema catalítico. Con el objeto de simplificar la discusión de los resultados, estos sustratos se han clasificado en tres grupos dependiendo de su patrón de sustitución (Figura 11). Así, el grupo S1 está constituido por ésteres de enol que presentan sustituyentes alquilo en las posiciones α y β . Por otra parte, el grupo S2 contiene un sustituyente alquilo en la posición α y otro arilo en la posición β , mientras que el grupo S3, contiene sustituyentes arilo en las posiciones α y β .

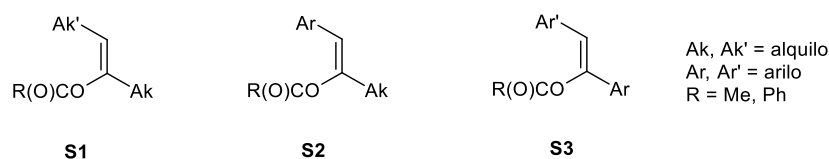


Figura 11. Tipos de ésteres de enol estudiados atendiendo a su patrón de sustitución.

De manera más específica, el grupo S1 está compuesto por los ésteres de enol **1a-1d** y **1af** (Figura 12). De ellos **1a** y **1b** son los más simples, con sustituyentes metilo y etilo respectivamente en las posiciones α y β y tienen una configuración *Z*. Por otra parte, **1c** y **1d** tienen un sustituyente metilo en la posición α y otro *n*-pentilo o ciclohexilo, respectivamente, en la posición β . A diferencia de los anteriores estos compuestos corresponden a una mezcla de isómeros *E* y *Z*. Así, **1c** tiene una relación $Z/E = 74/26$ y **1d** una relación $Z/E = 72/28$. Finalmente, **1af** contiene sustituyentes bencilo y *n*-heptilo en las posiciones α y β , respectivamente, y también tiene una configuración *Z*.

El grupo S2, que es el más extenso, comprende sustratos con un sustituyente fenilo en la posición β y diferentes sustituyentes alquilo en la α (**1k-1s**), así como

compuestos con un sustituyente *n*-hexilo en la posición α y diversos arilos en la posición β (**1t-1z**). Todos estos ejemplos corresponden a los isómeros con configuración Z. El estudio exhaustivo de los sustratos de esta clase se debe al interés sintético de los correspondientes alcoholes homobencílicos.⁵⁸

Por último, el grupo S3 está constituido por ésteres de enol con sustituyentes arilo en las posiciones α y β y configuración Z. Este grupo integra al sustrato **1aa**, que contiene dos sustituyentes fenilo, y a los sustratos **1ab-1ad**, que tienen un fenilo en la posición α y arilos de diferente naturaleza en la posición β . El sustrato **1ae**, derivado del tiofeno, también se ha incluido en este grupo.

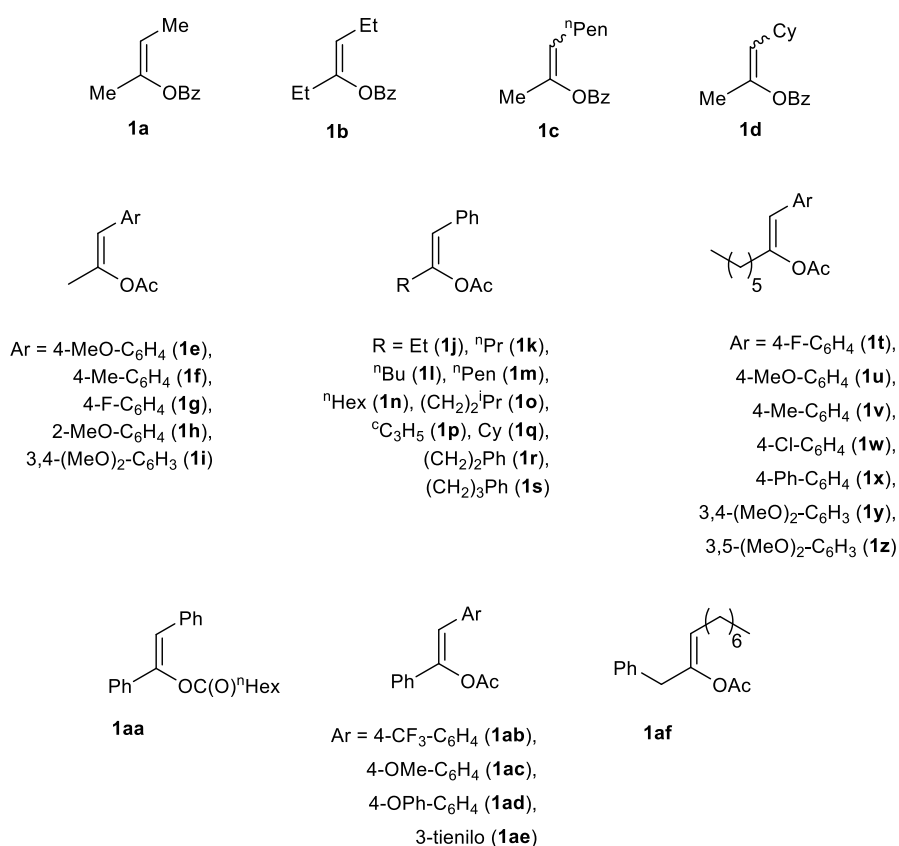


Figura 12. Estructura de todos los ésteres de enol estudiados en el presente capítulo

Como se ha comentado en las Consideraciones Generales los sustratos anteriores han sido preparados por el Grupo del Prof. Cadierno (U. Oviedo) mediante diversos procesos catalíticos. En el caso específico de los del tipo S2, la ruta de síntesis implica la iodación de un alquino terminal para dar un 1-iodo-alquino.⁵⁹ Este procedimiento

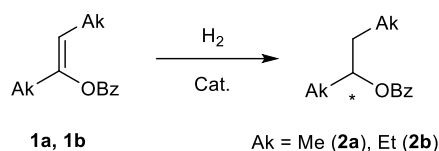
1.2.3.2.- Hidrogenación asimétrica de los ésteres de enol **1a-1af**

Inicialmente, se ha utilizado el éster **1a** como ejemplo representativo de los sustratos del tipo S1. Cabe destacar que la hidrogenación asimétrica de este sustrato presenta un gran interés sintético, debido a los múltiples usos del 2-butanol enantiopuro,^{60,61} cuya producción presenta un reto sintético incluso para los métodos enzimáticos.⁶² Así, con este sustrato se han llevado a cabo diferentes reacciones en diclorometano (DCM) en condiciones estándar (S/C = 100, 4 bar H₂, 40 °C), utilizando distintos precursores de rodio con ligandos P-OP (Tabla 1). Esta reacción no exhibe una gran sensibilidad a la estructura del ligando P-OP y varios precursores catalíticos (**C1**, **C3-C5**, **C7** y **C8**; entradas 1, 3-5, 7 y 8, respectivamente) producen una conversión completa y unos valores excelentes de exceso enantiomérico (94-99 % ee). Por el contrario, el complejo **C2** muestra una conversión sustancialmente menor que el resto (entrada 2). Una observación interesante que resulta de estos datos, es la falta de un efecto *matched-mismatched* significativo en las hidrogenaciones llevadas a cabo con los complejos diastereoisoméricos **C7** y **C8**. En estas reacciones, como se ha observado en la hidrogenación de otras olefinas con catalizadores de esta clase,^{51d} la configuración del producto ésta determinada por la del fragmento biarilo del fosfito. Estos datos también ilustran una de las ventajas de este sistema catalítico, que es apropiado para obtener los dos enantiómeros del producto. En el estudio de la hidrogenación de los sustratos de los tipos S2 y S3 se comentará más adelante una mejora de la actividad catalítica y la enantioselectividad al utilizar 1,2-dicloroetano (DCE) como disolvente (Tablas 3 y 5). En el caso de **1a** no se observa un cambio en la enantioselectividad al usar DCE en lugar de DCM (entradas 8 y 9). Es también interesante destacar que el precursor que contiene al ligando fosfina-fosforamidito (**C10**, 93 % ee, entrada 11) ofrece una enantioselectividad algo menor que el análogo de fosfina-fosfito (**C4**, 98 % ee, entrada 8). Finalmente, para ilustrar la utilidad práctica de este sistema catalítico se ha preparado una hidrogenación de **1a** con una relación S/C = 1000 a 20 bar H₂, que ofrece una conversión completa en 24 h y un nivel elevado de enantioselectividad (95 % ee, entrada 10).

En las condiciones estándar se ha examinado la hidrogenación del sustrato **1b**, que presenta un notable interés sintético debido a que puede proporcionar una ruta conveniente de síntesis para el 3-hexanol enantiopuro, que es muy difícil de obtener mediante la reducción enantioselectiva de la 3-hexanona.⁶³ De manera muy destacable,

se ha observado que este sustrato se hidrogena con conversión completa y niveles muy elevados de enantioselectividad tanto con el complejo **C1** (99% ee, entrada 12), como con **C4** (97% ee, entrada 13).

Tabla 1. Reacciones de hidrogenación de **1a** y **1b**^a



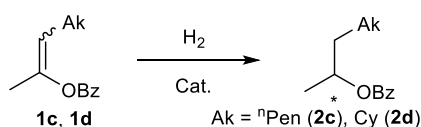
Entrada	Sustrato	Cat.	Disolv.	S/C	Conv. (%)	ee (%) (conf)
1	1a	C1	DCM	100	100	98 (<i>R</i>)
2	1a	C2	DCM	100	37	n.d.
3	1a	C3	DCM	100	97	94 (<i>S</i>)
4	1a	C4	DCM	100	100	99 (<i>S</i>)
5	1a	C5	DCM	100	100	97 (<i>S</i>)
6	1a	C8	DCM	100	100	98 (<i>S</i>)
7	1a	C7	DCM	100	100	95 (<i>R</i>)
8	1a	C8	DCE	100	100	95 (<i>S</i>)
9	1a	C4	DCE	100	100	98 (<i>S</i>)
10 ^b	1a	C4	DCE	1000	100	95 (<i>S</i>)
11	1a	C10	DCE	100	100	93 (<i>R</i>)
12	1b	C1	DCE	100	100	99 (<i>R</i>)
13	1b	C4	DCE	100	100	97 (<i>S</i>)

^a Reacciones llevadas a cabo con 4 bar de H₂, 40 °C y 24 h. ^b Reacción con 20 bar H₂, 40 °C, 24h.

Continuando con los sustratos de tipo S1 y considerando que algunos de ellos sólo han podido obtenerse una como mezcla de isómeros *Z/E*,⁶⁴ se ha considerado oportuno el estudio de la hidrogenación de los sustratos **1c** y **1d** (Tabla 2), que corresponden a estas mezclas (**1c**: *Z/E* = 74/26, **1d**: *Z/E* = 72/28). Se ha observado que el catalizador **C1** es capaz de hidrogenar de forma satisfactoria el sustrato **1c** con un excelente valor de enantioselectividad (99 % ee, entrada 1), que disminuye al utilizar **C4** (90 % ee, entrada 2), apuntando a una influencia positiva de un puente rígido en esta

reacción. A diferencia de lo observado en la hidrogenación de **1a**, se observa un marcado efecto *matched-mismatched* en la hidrogenación de **1c** con la pareja de precursores **C7** y **C8** ($\Delta ee = 37\%$, entradas 3 y 4), ofreciendo el segundo de ellos la combinación *matched*. A continuación, se ha estudiado la hidrogenación del sustrato **1d**, que se diferencia de **1c** por poseer un sustituyente un sustituyente relativamente voluminoso (Cy) en la posición β . En este caso se ha observado que el catalizador generado por **C1** produce **2d** con una conversión completa y con un 95 % ee (entrada 5), mientras que los complejos que tienen un puente etileno, producen un descenso de la enantioselectividad, independientemente de los sustituyentes en la fosfina. Así, **C4** produce un 92 % ee, **C5** un 89% ee, **C6** un 90% ee y **C9** un 70% ee (entradas 6-9). Al igual que en el caso de **1c**, los complejos **C7** y **C8**, dan lugar a un efecto *matched-mismatched* que afecta tanto a la conversión como a la enantioselectividad (entradas 10 y 11). Estos resultados ponen de manifiesto la capacidad de este sistema catalítico para hidrogenar de forma altamente enantioselectiva mezclas de isómeros, aspecto que aumenta la utilidad sintética de este sistema catalítico.

Tabla 2. Hidrogenación de los sustratos **1c** y **1d** (mezcla de isómeros *Z/E*)^a



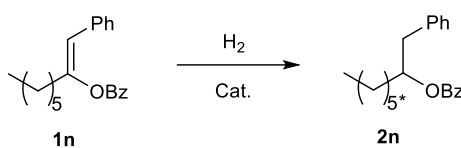
Entrada	Sustrato	Catalizador	Conv. (%)	ee (%) (conf)
1	1c	C1	100	99 (<i>R</i>)
2	1c	C4	100	90 (<i>S</i>)
3	1c	C8	100	92 (<i>S</i>)
4	1c	C7	100	55 (<i>R</i>)
5	1d	C1	100	95 (<i>R</i>)
6	1d	C4	100	92 (<i>S</i>)
7	1d	C5	100	89 (<i>S</i>)
8	1d	C6	100	90 (<i>S</i>)
9	1d	C9	100	70 (<i>S</i>)
10	1d	C8	100	78 (<i>S</i>)
11	1d	C7	44	68 (<i>R</i>)

^a Reacciones llevadas a cabo en DCE, 4 bar de H₂, 40 °C y 24 h.

A continuación, se ha investigado la hidrogenación asimétrica de sustratos del tipo S2. En una primera etapa de este estudio se ha seleccionado el sustrato **1n** como ejemplo representativo del grupo y se ha estudiado su reactividad frente a diferentes catalizadores (Tabla 3). La hidrogenación de **1n** con **C1** en DCM muestra una conversión muy baja (13%, entrada 1), que desciende incluso en el caso de los precursores **C2-C4** (entradas 2-4). Estos datos indican claramente que el sustrato **1n** es menos reactivo que **1a** frente a la hidrogenación con este tipo de catalizadores. Por otra parte, **C5** ofrece una mejora sustancial en la conversión (62 %) y un valor de enantioselectividad elevado (96% ee, entrada 5). A la vista de este resultado se investigó el comportamiento de otros catalizadores basados en un puente etano. De este modo, **C6** dio un buen valor de enantioselectividad (92 % ee, entrada 6), aunque sin mejorar el nivel de reactividad mostrado por **C5**. Este sí es el caso de **C8**, caracterizado por un fragmento *P*-estereogénico, que produce un 79 % de conversión y un 98 % ee (entrada 8). Es interesante resaltar cómo la actividad del catalizador en esta hidrogenación es muy sensible a la estructura de mismo. Así, respecto a **C8**, **C7** muestra un efecto *mismatched* que se manifiesta principalmente en la conversión (38 %, 94 % ee; entrada 7).

Con el fin de forzar la reacción a una conversión completa que simplifica notablemente la purificación del producto, se ha investigado el empleo de disolventes alternativos al DCM con el precursor **C8** (entradas 9-12). De ellos, el DCE ofrece los mejores resultados con una conversión completa y un 98 % ee (entrada 9). Los resultados mostrados por los otros disolventes inciden en la necesidad de utilizar disolventes con una escasa capacidad de coordinación, que no compitan con el sustrato por el centro metálico. A este respecto, se ha observado la inhibición de la hidrogenación de ésteres de enol en benceno,⁶ la disminución de la conversión en 2-Me-THF en la hidrogenación de benzoatos de 1-alkil-vinilo con los complejos **C1** y **C4**.³⁴

Teniendo en cuenta que la incorporación de un fragmento *P*-estereogénico en el fragmento fosfino del ligando P-OP implica una ruta de síntesis más compleja,⁵⁸ se ha examinado el complejo **C9**, caracterizado por un fragmento P(^tBu)₂ como alternativa a **C8**. La reacción con **C9** muestra sin embargo un drástico descenso de la actividad, aunque mantiene un buen nivel de enantioselectividad (94 % ee, entrada 15).

Tabla 3. Optimización de la reacción de hidrogenación del sustrato **1n**^a

Entrada	Catalizador	Disolvente	Conv. (%)	ee (%) (conf.)
1	C1	DCM	13	nd
2	C2	DCM	< 5	nd
3	C3	DCM	< 5	nd
4	C4	DCM	< 5	nd
5	C5	DCM	62	96 (S)
6	C6	DCM	59	92 (S)
7	C7	DCM	38	94 (R)
8	C8	DCM	79	98 (S)
9	C8	DCE	100	98 (S)
10	C8	tolueno	< 5	nd
11	C8	2-Me-THF	37	77 (S)
12	C8	ⁱ PrOH	77	79 (S)
13 ^b	C8	DCE	98	98 (S)
14 ^c	C8	DCE	41	98 (S)
15	C9	DCE	34	94 (S)
16	C10	DCE	46	89 (S)
16	C14	DCE	57	93 (R)
17	C13	DCE	61	45 (R)
18	C12	DCE	13	16 (S)

^a Reacciones llevadas a cabo con relación S/C = 100, 4 bar de H₂, 40 °C, 24 h. ^b Reacción llevada a cabo con relación S/C = 250. ^c Reacción llevada a cabo con relación S/C = 500.

Por su parte, el complejo **C10**, basado en ligando fosoramidito ofrece también una conversión moderada (46%) y un valor de enantioselectividad relativamente bueno (89% ee, entrada 16). Una observación interesante que se desprende de los resultados obtenidos con los complejos **C5-C10**, es el efecto beneficioso sobre la

enantioselectividad que causan los ligandos con un puente etano, en contraposición a lo observado en la hidrogenación de **1d**.

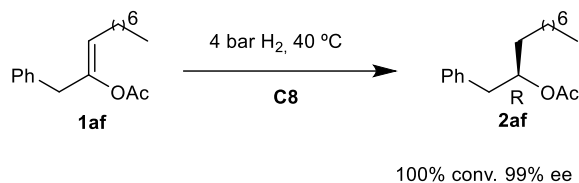
Para poner en valor los resultados obtenidos en la hidrogenación de **1n** con **C8**, se ha examinado también la hidrogenación de este sustrato con catalizadores comerciales que han dado buenos resultados en la hidrogenación enantioselectiva de otros ésteres de enol, tales como acetatos de 1-arilvinilo o α -aciloxiacrilatos de alquilo.^{23,24,65} Así, la hidrogenación de **1n** en las condiciones optimizadas para **C8** con el complejo [Rh(COD)(*S,S*)-Me-DuPHOS]BF₄ (**C14**) ofrece una conversión moderada (57 %) y un 93 % ee (entrada 17), mientras que el complejo [Rh(COD)(*R,R*)-DiPAMP]BF₄ (**C13**) ofrece una conversión algo mayor, pero una enantioselectividad baja (45% ee, entrada 18). Finalmente, el precursor catalítico preparado *in situ* a partir del complejo [Rh(COD)₂]BF₄ y 2 equivalentes del fosforamidito monodentado (*S*)-PipPHOS (**P12**) produce **2n** con bajos valores de conversión y enantioselectividad (entrada 19). Aunque el análisis de catalizadores comerciales no ha sido exhaustivo, estos datos sí muestran claramente la dificultad que ofrece la hidrogenación enantioselectiva de **1n**.

Considerando los excelentes resultados obtenidos en la hidrogenación de **1n** con **C8** en DCE se han estudiado también reacciones con menores cargas de catalizador. Así, el uso de una relación S/C = 250 mantiene el nivel de actividad y enantioselectividad (entrada 13), mientras que con una relación S/C = 500 la conversión disminuye sensiblemente (41 %), aunque manteniendo la enantioselectividad (entrada 14). A partir de los resultados con el sustrato **1n**, se ha abordado el estudio de la hidrogenación de una amplia variedad de sustratos de tipo S2 (Tabla 4). Por ejemplo, en el caso de sustratos con un sustituyente fenilo en la posición β y diferentes grupos alquilo primarios en α (**1j-1o**) se obtiene una conversión completa con **C8** en condiciones estándar (4 bar H₂, 40 °C, S/C = 100, DCE, 24 h), con unos buenos valores de enantioselectividad (94-98 % ee; entradas 7-12). La reacción es sensible, no obstante, a las características estéricas del fragmento alquilo de la posición α y en el caso del sustrato de ciclopropilo se observa una conversión completa y buena enantioselectividad (92 % ee, reacción a 30 °C; entrada 13), mientras que el sustrato que contiene un sustituyente ciclohexilo en esta posición (**1q**) no muestra conversión completa ni siquiera bajo una presión de 20 bar H₂ (entrada 14). Para este sustrato el precursor catalítico **C7** ofreció una reactividad mejor (entrada 15). En ninguno de los dos casos la enantioselectividad fue satisfactoria (40-47 % ee) y este sustrato constituye una

limitación de este sistema catalítico. Por otra parte, el grupo de sustratos caracterizados por un sustituyente *n*-hexilo en la posición α y diversos grupos arilo en la β (**1t-1z**) mostró también buenos niveles de enantioselectividad (93-96 % ee; entradas 20-26). La consecución de una conversión completa requirió en algunos casos pequeñas variaciones de las condiciones de reacción respecto a las estándar. Así, la hidrogenación de **1u** se llevó a cabo con una concentración mayor de catalizador y sustrato ($[Rh] = 2 \times 10^{-3}$ M, $[1u] = 0.2$ M; entrada 20). Se ha observado por otra parte que el sustrato **1r** también muestra una buena enantioselectividad (96% ee, entrada 16), aunque una conversión insuficiente en las condiciones estándar (89 %). Este efecto puede ser debido a la formación de especies de tipo $[Rh(\eta^6\text{-areno})(P\text{-OP})]^+$ que retardan la catálisis.^{4b} Sin embargo, se observa una reacción completa al usar 20 bar de H₂, aunque con un leve descenso de la enantioselectividad (93% ee, entrada 17). Un comportamiento similar se observa con el sustrato **1s**, que también requiere de 20 bar de H₂ para completar la reacción, aunque sin descenso de la enantioselectividad (entradas 18 y 19). Por último, para la hidrogenación completa del sustrato **1y** también se han requerido 20 bar de H₂, aunque la reacción cursa con excelente enantioselectividad (95% ee, entrada 25). Por otra parte, la hidrogenación con **C8** del sustrato **1e**, caracterizado por un sustituyente metilo en la posición α , dio un nivel de enantioselectividad que no fue totalmente satisfactorio (91 % ee, entrada 2). Por el contrario, **C5** produjo una conversión completa y un valor de enantioselectividad apreciablemente mayor con **1e** (97 % ee, entrada 1). Este catalizador dio también buenos resultados con los sustratos **1f-1h**, con valores de enantioselectividad entre 91 y 99 % ee (entradas 3-5). Finalmente, **1i** mostro una reactividad insuficiente con este catalizador, mientras que **C8** completó la reacción con una buena enantioselectividad (93 % ee, entrada 6). Probablemente, la reducción de reactividad mostrada por **1i** y **1y**, que no se aprecia con **1z** puede estar relacionada con una coordinación competitiva de tipo $k^2(O,O)$ del fragmento 3,4-dimetoxifenilo.

Una aplicación que ilustra el extraordinario potencial de esta metodología se debe a la hidrogenación del sustrato **1af**. Este sustrato tiene un sustituyente alquilo en la posición β y otro bencilo en α , de modo que si se asume un sentido análogo de la adición de hidrógeno al observado en las reacciones anteriores debe obtenerse un producto con configuración *R* si se utiliza **C8**. Efectivamente, este es el comportamiento observado y la hidrogenación de **1af** con este catalizador produjo en las condiciones de

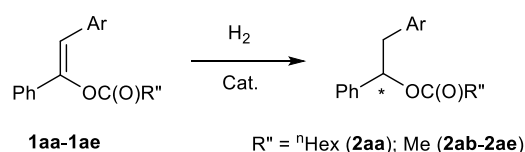
reacción estándar (*R*)-**2af** con una conversión completa y una enantioselectividad muy elevada (99 % ee, Esquema 28).



Esquema 28. Hidrogenación enantioselectiva de **1af**

Por último, se ha estudiado la hidrogenación de sustratos del tipo S3. En este caso se ha elegido el sustrato **1aa** como ejemplo representativo. Inicialmente, las reacciones llevadas a cabo en DCM en condiciones estándar (S/C =100, 4 bar H₂, 40 °C, 24 h), y con varios catalizadores (Tabla 5, entradas 1-6), ofrecieron valores de conversión bastante bajos, siendo solo moderado en el caso de **C8**. Sin embargo, con este mismo catalizador se obtuvo conversión completa y alta enantioselectividad al realizar la reacción en DCE (entrada 7). Este aumento de la actividad al utilizar DCE, que también se observó con el sustrato **1n**, ha sido descrito con anterioridad en reacciones de hidrogenación de acil hidrazonas con complejos de Rh-difosfina,⁶⁶ y también se han observado mejoras en la enantioselectividad de la hidrogenación de ésteres de enol al utilizar DCE como disolvente.³² Aunque ambos disolventes presentan propiedades muy similares, y tienen una escasa capacidad de coordinación, el DCE presenta cierta capacidad de actuar como ligando quelatante.⁶⁷ Puesto que en los ciclos catalíticos de este tipo de hidrogenaciones se postulan intermedios que contienen moléculas de disolvente coordinadas, se puede esperar una diferencia en la influencia de estos disolventes en el proceso catalítico.

Teniendo en cuenta estas observaciones se ha utilizado DCE como disolvente en la hidrogenación del resto de sustratos de tipo S3 (**1ab-1ae**). Los resultados indican que la sustitución del anillo en la posición β en estos sustratos produce un descenso de la conversión. Esto ocurre tanto con sustratos que contienen sustituyentes electrón aceptores (**1ab**, 67%, entrada 8), como electrón donadores (**1ac**, 37%, entrada 11). Sin embargo, a pesar de la menor reactividad de estos sustratos, puede obtenerse conversión completa aumentando la concentración (entradas 9, 12 y 15), o la presión de H₂ (entradas 10, 13 y 18), sin pérdida significativa de la enantioselectividad.

Tabla 5. Hidrogenación de los sustratos de tipo S3^a

Entrada	Sustrato (Ar)	Catalizador	Disolvente	Conv (%)	ee (%) (conf)
1	1aa (Ph)	C1	DCM	6	nd
2	1aa (Ph)	C2	DCM	<5	nd
3	1aa (Ph)	C3	DCM	7	nd
4	1aa (Ph)	C4	DCM	8	nd
5	1aa (Ph)	C7	DCM	43	91 (<i>S</i>)
6	1aa (Ph)	C8	DCM	51	93 (<i>R</i>)
7	1aa (Ph)	C8	DCE	100	92 (<i>R</i>)
8	1ab (4-CF ₃ -C ₆ H ₄)	C8	DCE	67	87 (<i>R</i>)
9 ^b	1ab (4-CF ₃ -C ₆ H ₄)	C8	DCE	100	90 (<i>R</i>)
10 ^c	1ab (4-CF ₃ -C ₆ H ₄)	C8	DCE	100	91 (<i>R</i>)
11	1ac (4-MeO-C ₆ H ₄)	C8	DCE	37	86 (<i>R</i>)
12 ^b	1ac (4-MeO-C ₆ H ₄)	C8	DCE	100	82 (<i>R</i>)
13 ^c	1ac (4-MeO-C ₆ H ₄)	C8	DCE	100	77 (<i>R</i>)
14	1ad (4-PhO-C ₆ H ₄)	C8	DCE	35	69 (<i>R</i>)
15 ^b	1ad (4-PhO-C ₆ H ₄)	C8	DCE	100	71 (<i>R</i>)
16 ^c	1ad (4-PhO-C ₆ H ₄)	C8	DCE	100	88 (<i>R</i>)
17	1ae (3-tienilo)	C8	DCE	44	71 (<i>R</i>)
18 ^c	1ae (3-tienilo)	C8	DCE	100	79 (<i>R</i>)

^aReacciones llevadas a cabo bajo 4 bar de H₂, [1] = 0.1 M, S/C = 100, 40 °C y 24 h. ^b [1] = 0.4 M, S/C = 100. ^cReacciones llevadas a cabo a 20 bar de H₂.

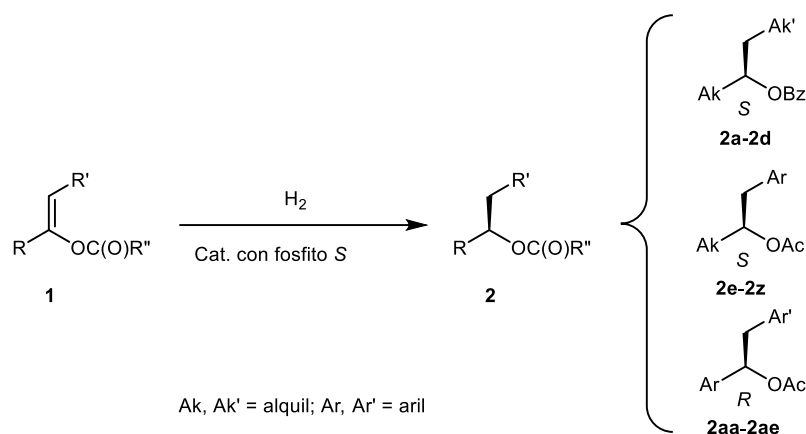
Respecto a ésta última, la hidrogenación de los sustratos de tipo S3, cursa en general con una menor enantioselectividad que la de los sustratos de los tipos S1 y S2,

aunque se han observado excesos enantioméricos de hasta el 91% (**1ab**, entrada 10), 82% (**1ac**, entrada 12) y 88% (**1ad**, entrada 16). Finalmente, la hidrogenación del sustrato **1ae**, caracterizado por un sustituyente 3-tienilo, se completa en estas condiciones con un 79% ee (entrada 18).

1.2.3.3.- Estudio de la influencia de la configuración de los ésteres de enol en la enantioselectividad de la reacción

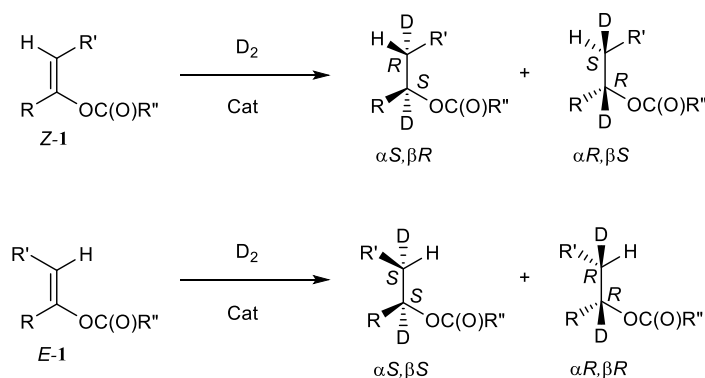
La información obtenida de la hidrogenación de los sustratos modelo de cada grupo: **1a**, **1n**, y **1aa**, indica que la configuración del producto viene determinada en todos los casos por la configuración del fragmento biarilo del grupo fosfito: Esta relación se ha observado también en la hidrogenación de diversas olefinas con catalizadores de rodio con ligandos P-OP.^{51b,57} Así, al usar catalizadores con configuración *S* en el ligando, se obtienen productos con configuración *S* en la hidrogenación de los sustratos del tipo S1 (Esquema 29, **2a-2d**). De la misma forma, se obtienen productos *S* para la hidrogenación de los sustratos del tipo S2 (**2e-2z**). Finalmente, para los del tipo S3 los productos tienen configuración *R* (**2aa-2ae**). Por lo tanto, el sentido de la adición de hidrógeno es el mismo para los tres tipos de productos. El cambio en la configuración de los productos que provienen de los sustratos S3 se debe simplemente al cambio en el orden de prioridad de los sustituyentes del centro estereogénico.

Un aspecto destacable de este sistema catalítico es la excelente enantioselectividad obtenida en la hidrogenación de las mezclas de isómeros de **1c** y **1d** con el catalizador **C1**. Estos resultados pueden racionalizarse atendiendo a dos hipótesis. En la primera de ellas el catalizador es capaz de hidrogenar de forma eficiente y con buena enantioselectividad los dos isómeros. En la segunda, se propone la existencia de un proceso de isomerización *E-Z* de la olefina previo a la hidrogenación, de forma que el catalizador sólo hidrogena realmente uno de los isómeros.^{5,68} Con el objeto de discernir entre las dos posibilidades, se han llevado a cabo estudios de deuteración que se detallan a continuación.



Esquema 29. Comparación de la configuración observada en la hidrogenación de **1**

Considerando que la adición de hidrógeno al doble enlace en este tipo de reacciones sigue una estereoquímica *cis*,⁶⁹ la deuteración de los isómeros *E* y *Z* producirá diferentes diastereoisómeros (Esquema 30), que pueden distinguirse mediante RMN de ¹H. Para ello, es necesario que los protones diastereotópicos en la posición β del producto muestran señales diferenciadas en ¹H RMN. De los dos sustratos considerados, el producto de hidrogenación de **1c** cumple este requisito (Figura 13a), por lo que se ha seleccionado para el estudio.



Esquema 30. Diastereoisómeros resultantes de la deuteración de los isómeros *E* y *Z* de **1**

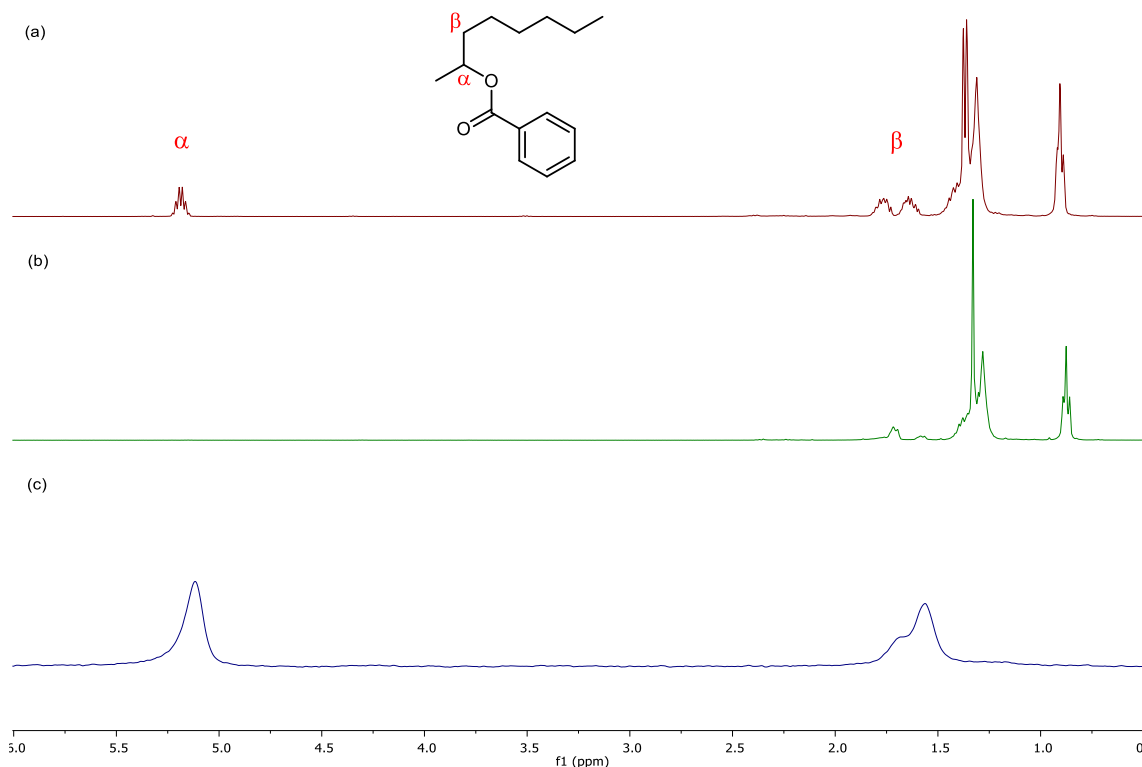
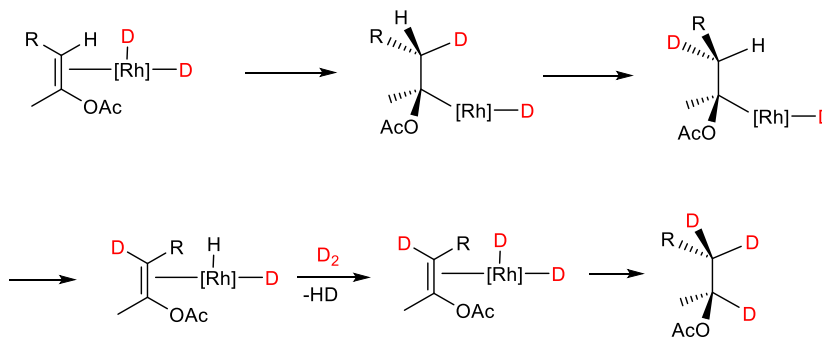


Figura 13. Región alifática del espectro de ¹H RMN (CDCl₃) de la hidrogenación de **1c** (a); del espectro de ¹H RMN (CDCl₃) de la deuteración de **1c** (b) espectro de ²H NMR (CHCl₃) de la muestra anterior (c).

En el espectro de ¹H RMN del producto obtenido por deuteración de **1c** con **C1** (**2c-d₂**) se observa un marcaje completo en la posición α por la desaparición de la señal correspondiente (Figura 13b), mientras que las dos señales correspondientes a la posición β integran en total para un protón y se encuentran en una relación de 72:28. Complementariamente, el espectro de ²H RMN muestra un marcaje complementario en la posición β (Figura 6c) y el análisis por deconvolución de las señales solapadas que aparecen a 1.69 y 1.56 ppm, también muestra una relación 74:26 (Figura 14). La relación de diastereoisómeros observada en estos espectros es por tanto muy similar a la proporción de isómeros *E* y *Z* en el sustrato **1c** (74:26), y estaría por tanto de acuerdo con la ausencia de isomerización del sustrato de partida. Además, un análisis del producto mediante espectrometría de masas (ESI-MS), no muestra la presencia de producto trideuterado, característico de las reacciones de isomerización de olefinas mediante un paso de inserción reversible de la olefina (Esquema 31).⁶⁸ En este contexto, debe comentarse que la variación de la enantioselectividad en reacciones de deuteración se ha considerado como un indicador de competición entre diferentes

mecanismos de reacción para la hidrogenación de olefinas con complejos de Rh.⁷⁰ En nuestro caso, el producto **2c-d₂** se obtiene con un 96% de ee, sólo ligeramente inferior al observado en la reacción de hidrogenación del mismo sustrato (99% ee). En definitiva, todas estas observaciones se encuentran en buen acuerdo con una hidrogenación independiente de los dos isómeros del sustrato **1c**, que proceden con una enantioselectividad elevada en el caso de **C1**. Esta conclusión es razonable también si se tiene en cuenta que la hidrogenación de **1a** es mucho menos sensible a la estructura del catalizador que la de **1c**, ya que en el segundo caso el catalizador debe hidrogenar con buena enantioselectividad dos compuestos que son estructuralmente diferentes.



Esquema 31. Formación de un producto trideuterado.

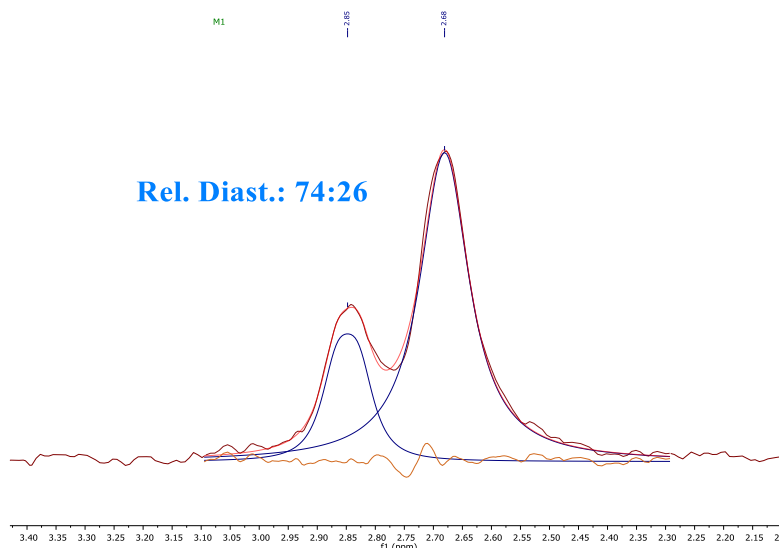


Figura 14. Análisis por deconvolución de las señales solapadas en el espectro de ²H RMN de **2c-d₂** (marrón: espectro experimental; azul: componentes; rosa: suma; naranja: residuo).

A diferencia de lo observado con las mezclas de isómeros de **1c** y **1d**, la hidrogenación de una mezcla de isómeros de **1e** ($Z/E = 58:42$) sólo dio una enantioselectividad moderada con varios catalizadores (Tabla 6). En todos los casos se observó un descenso significativo de enantioselectividad respecto al observado en la hidrogenación del sustrato **1e** utilizado en el apartado anterior, que sólo contiene una pequeña cantidad del isómero *E* ($Z/E = 95:5$). En el caso de **C1**, la hidrogenación de la mezcla $Z/E = 58:42$ produce un 58 % ee, frente a un 78 % ee obtenido con la mezcla $Z/E = 95:5$ (entrada 1). Resultados similares se obtienen con los catalizadores **C4** (80 y 95% ee, respectivamente; entrada 2), **C5** (81 y 97 % ee; entrada 3) y **C7** (55 y 74 % ee; entrada 4). La diferencia de enantioselectividad más alta se observa con el catalizador **C8**, que ofrece un 55% ee en la hidrogenación de la mezcla $Z/E = 58:42$ y un 91% ee con la $Z/E = 95:5$ (entrada 5). **C8** es además el único catalizador entre los estudiados capaz de completar la reacción en ambos casos. Además, el análisis del sustrato sin reaccionar en el caso de las reacciones incompletas muestra un enriquecimiento del isómero *E*, indicando que su hidrogenación es más lenta que la del isómero *Z*.

Tabla 6. Comparación de la hidrogenación de mezclas Z/E del sustrato **1e** con varios catalizadores.^a

Entrada	Cat.	Conv (%)	$Z:E$ (%) ^b	$Z/E = 58:42$	$Z/E = 95:5$
				ee (%) (conf)	ee (%) (conf)
1	C1	94	0:100	58 (<i>R</i>)	78 (<i>R</i>)
2	C4	75	0:100	80 (<i>S</i>)	95 (<i>S</i>)
3	C5	76	12:88	81 (<i>S</i>)	97 (<i>S</i>)
4	C7	89	23:77	55 (<i>R</i>)	74 (<i>R</i>)
5	C8	100	-	44 (<i>S</i>)	91 (<i>S</i>)

^a Reacciones llevadas a cabo en DCE, relación S/C = 100, 4 bar H₂, 40 °C, 24 h. ^b Relación Z/E del sustrato sin reaccionar en las reacciones preparadas con la mezcla $Z/E = 58:42$.

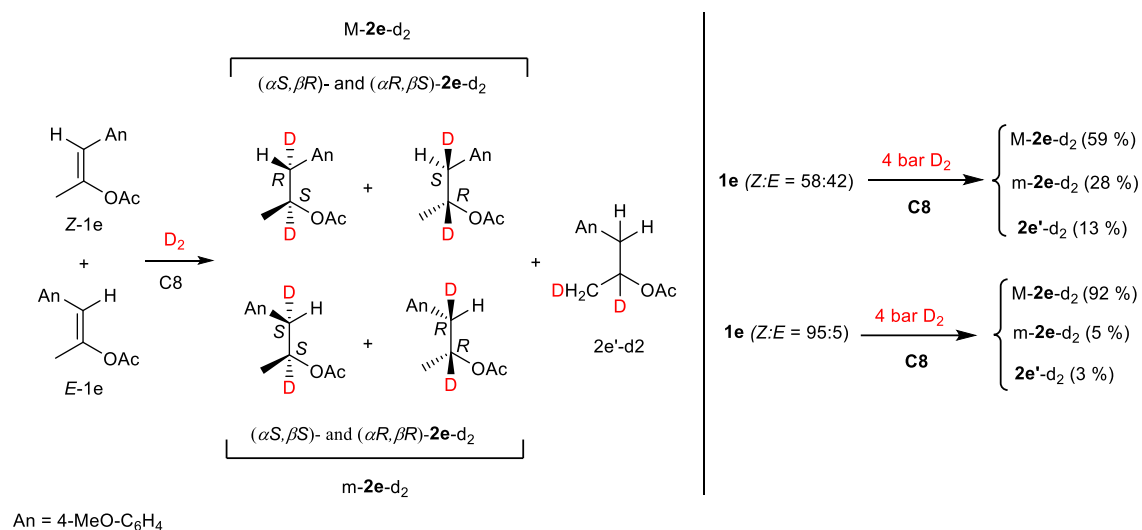
Con el objetivo de obtener más información sobre el mecanismo de esta hidrogenación, se ha llevado a cabo un estudio de deuteración de las dos mezclas de isómeros del sustrato **1e** mencionadas con el catalizador **C8**. De este modo la reacción

con una presión de D₂ de 4 bar a 40 °C en DCE conduce en ambos casos a la desaparición del producto de partida. Una diferencia importante de estos experimentos con respecto a la deuteración de **1c**, es que además de los dos isotopómeros observados en ésta última, se observa la presencia de un tercero, marcado en la posición β' (Esquema 32). Así, la deuteración del isómero *Z* conduce a los dos enantiómeros α*S*,β*R* y α*R*,β*S*, que se agrupan bajo la denominación M-**2e**-d₂, mientras que la deuteración del isómero *E* conduce a los enantiómeros α*S*,β*S* y α*R*,β*R*, agrupados en m-**2e**-d₂. La tercera especie se ha denominado **2e'**-d₂, y su presencia se evidencia claramente en el espectro ¹³C-DEPT-135 del producto obtenido por deuteración de la mezcla *Z*:*E* = 58:42 de **1e**, con señales correspondientes a grupos CH₂ para las posiciones α y β' (Figura 14), así como por un singlete poco intenso a aproximadamente 1.2 ppm en el espectro de RMN de ²H de esta muestra (Figura 15e). El análisis mediante espectrometría de masas de estos productos no indica presencia de isotopólogos mono o trideuterados, indicando la naturaleza dideuterada de todos ellos.

Respecto a la especie **2e'**-d₂ se observa que se forma en una cantidad mayor al utilizar la mezcla *Z*/*E* = 58:42 que con la *Z*/*E* = 95:5. Esta especie se caracteriza por un cuartete AB parcialmente solapado con los singletes de M-**2e** y m-**2e** en la zona bencílica y puede cuantificarse en los espectros de ¹H (Figuras 15b' y 15d'). De este modo se han obtenido cantidades del 13 y 3 % en las reacciones anteriores, respectivamente. Estos datos sugieren que esta especie debe formarse a partir del isómero *E*, aunque la formación de una pequeña proporción de la misma a partir del isómero *Z* no puede ser totalmente descartada.

En estas reacciones de deuteración de **1e**, al igual que se ha comentado en el caso de **1c**, los productos M-**2e**-d₂ y m-**2e**-d₂ deben formarse mediante la deuteración *cis* de los complejos **Rh-E-1e** y **Rh-Z-1e** (pasos a y a', Esquema 33). Por otra parte, una ruta razonable para la formación de **2e'**-d₂ sería la deuteración del acetato de 3-(*p*-metoxifenil)-1-propen-2-ilo (**1e'**), formado a partir de un proceso de isomerización de la olefina. Considerando la ausencia de especies trideuteradas, la isomerización a través de una inserción reversible de la olefina puede ser descartada. De forma alternativa, se propone una isomerización a través de un hidruro-(η³-alilo), que presenta antecedentes en la bibliografía.^{71,72} Así, el complejo **Rh-E-1e** puede formar la especie **Rh-AI** (b), que puede evolucionar al alquilo β **Rh-Ak** (c), que tras la formación de un enlace C-H y coordinación de la olefina produciría **Rh-1e'**, cuya deuteración produce **2e'**-d₂. Aunque

los resultados indican que **2e**²-d₂ se forma principalmente a partir del isómero *E*, una ruta análoga desde **Rh-Z-1e** es posible (pasos b', c' y d). Además, este esquema es compatible con una isomerización *E/Z* de **1e**, a través de la interconversión entre **Rh-AI** y **Rh-AI'**.



Esquema 32. Reacciones de deutерación de **1e** con **C8**.

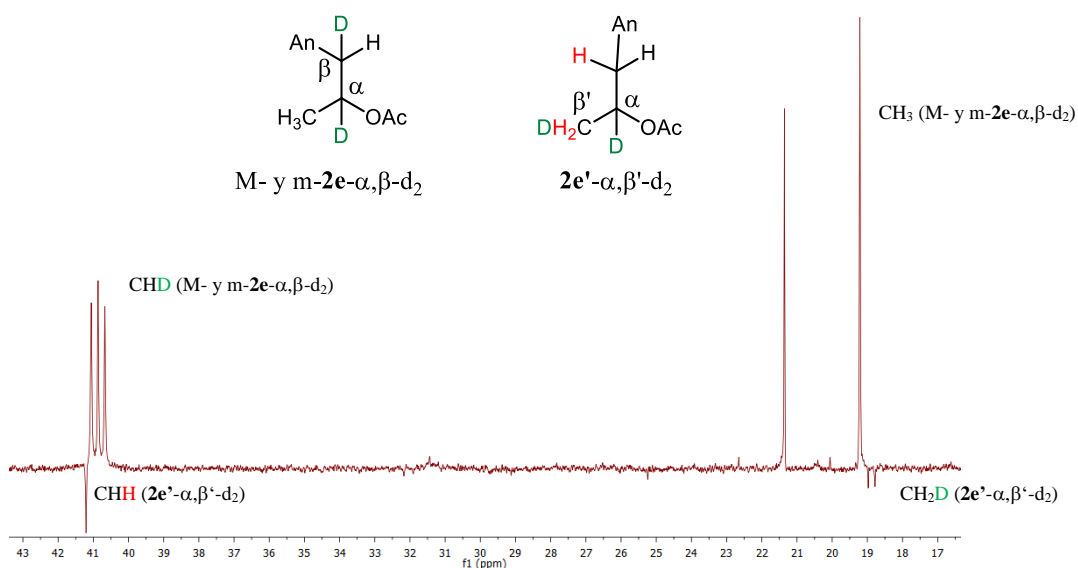


Figura 14. Región alifática del espectro ¹³C-DEPT-135 (CDCl₃) del producto obtenido por deutерación de la mezcla *Z:E* = 58:42 de **1e**. En el caso de la señal CH₂D, no se observa el triplete 1:1:1 esperado por solapamiento con la señal de CH₃.

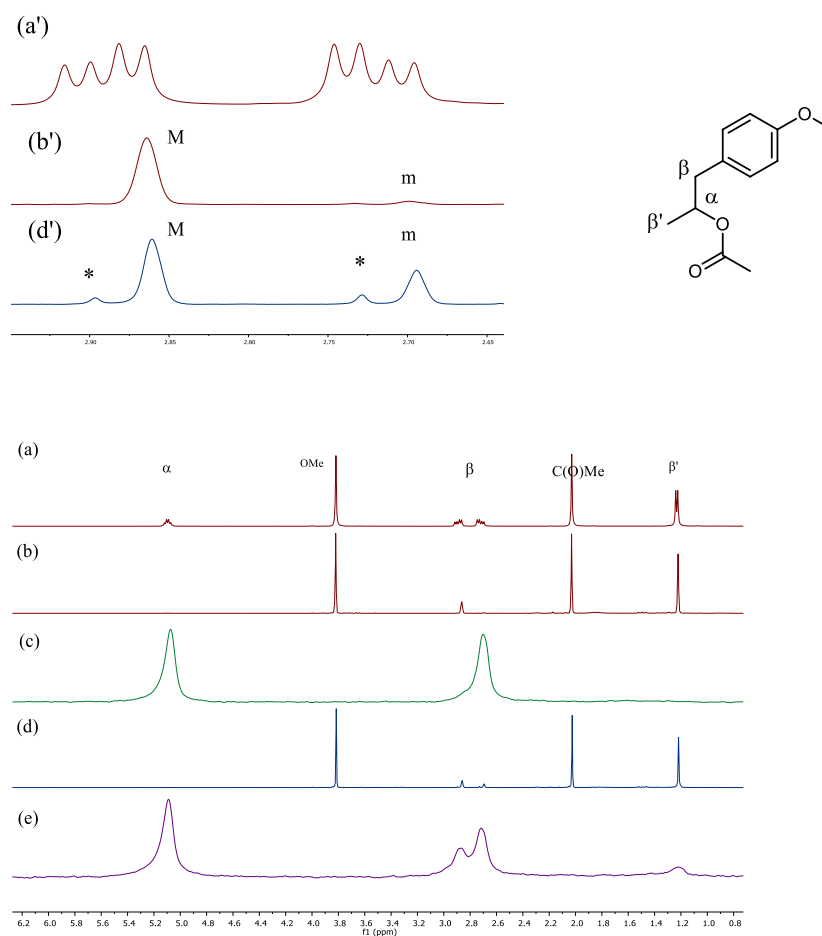
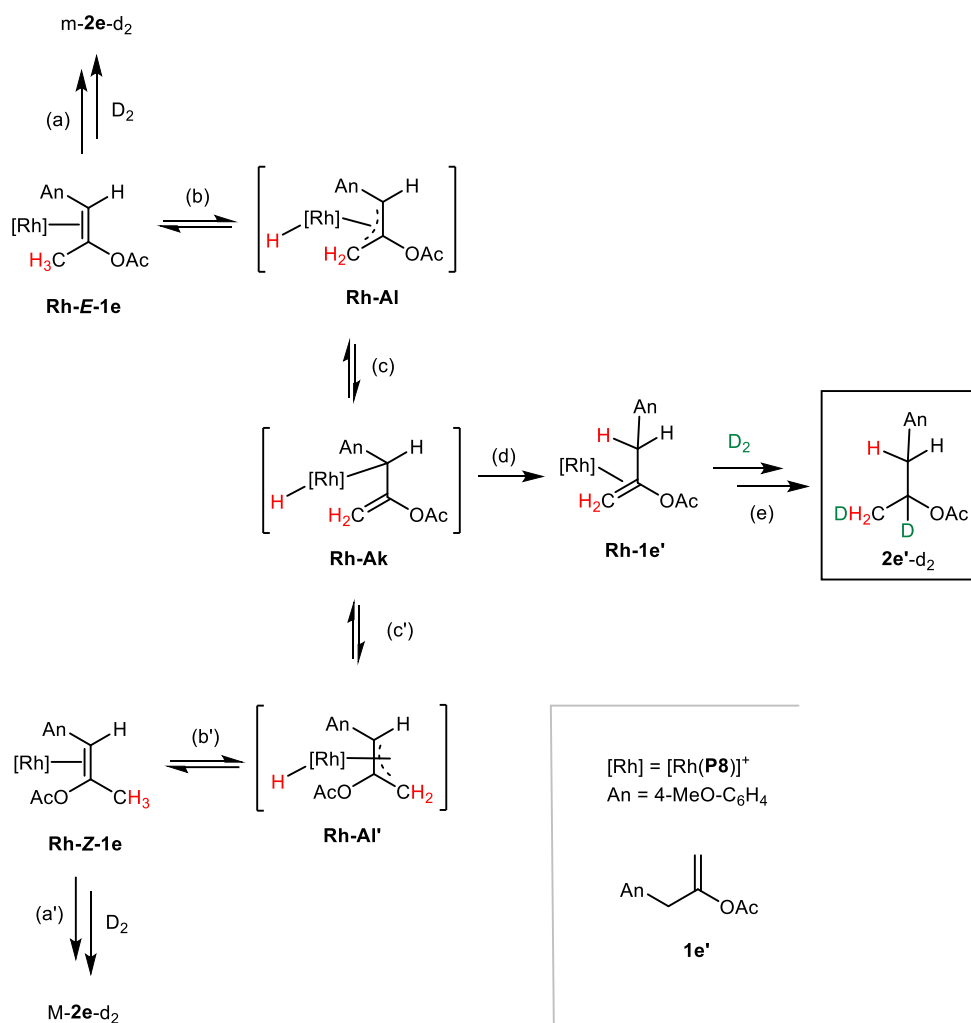


Figura 15. Región alifática de los espectros de ^1H RMN (CDCl_3) y de ^2H RMN (CHCl_3) de los productos obtenidos por hidrogenación o deuteración (4 bar H_2 o D_2) de **1e** con **C8**: (a) ^1H de la hidrogenación de **1e** ($Z:E = 95:5$); (b) ^1H de la deuteración de **1e** ($Z:E = 95:5$); (c) ^2H de la deuteración de **1e** ($Z:E = 95:5$); (d) ^1H de la deuteración de **1e** ($Z:E = 58:42$); (e) ^2H de la deuteración de **1e** ($Z:E = 58:42$). Las expansiones de la región benélica de los espectros de ^1H RMN a,b y d se muestran en a',b' y d', respectivamente. Señales marcadas con un asterisco en d' corresponden a **2e'-d₂** (las otras dos señales del cuarteto AB están solapadas con las señales de M- y m-**2e-d₂**).

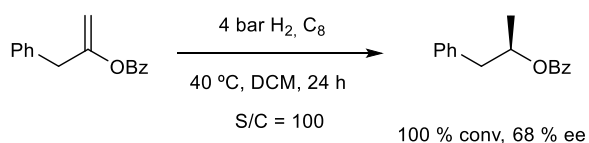
Otro aspecto interesante sobre este mecanismo, es el hecho de que **1e'** debe ser menos estable termodinámicamente que **E-1e**,⁷³ debido a la pérdida de conjugación del enlace olefínico. Por el contrario, el complejo **Rh-1e'** puede estar más favorecido que **Rh-E-1e**, al contener una olefina menos sustituida el primero y estar menos impedido estéricamente. Además, estudios realizados con anterioridad con catalizadores de esta clase han mostrado que el benzoato de 1-bencilvinilo, estructuralmente muy similar a

1e', es bastante reactivo frente a la hidrogenación, con lo que no es previsible la observación de **1e'** en el medio de reacción.⁷



Esquema 33. Formación propuesta para M-2e-d₂, m-2e-d₂ y 2e'-d₂

Por último, merece la pena destacar que la hidrogenación de **Rh-1e'** con **C8** debe conducir a un producto con configuración *R*. En buen acuerdo, la hidrogenación del benzoato de 1-bencilvinilo con **C8** en condiciones estándar, da lugar al enantiómero *R* con un 68 % ee (Esquema 34). Estas observaciones apuntan que la ruta que conduce al compuesto **1e** debe producir una considerable erosión en la enantioselectividad de la reacción.



Esquema 34. Hidrogenación del benzoato de 1-bencilvinilo

1.2.3.4.- Estudio del modo de coordinación del sustrato **1a**

Para aportar información complementaria sobre este sistema catalítico se ha estudiado el modo de coordinación del sustrato **1a** como sustrato representativo del tipo 1. Para ello, se ha hidrogenado el precursor **C1** disuelto en 1,2-dimetoxietano (DME), a 4 bar de H₂ y 40 °C- Esta reacción se ha seguido mediante ³¹P{¹H} RMN de la mezcla hasta observar la desaparición completa de las señales del precursor de partida, que conlleva la aparición de las señales correspondientes al complejo [Rh(**P1**)(DME)]⁺ (Figura 16).

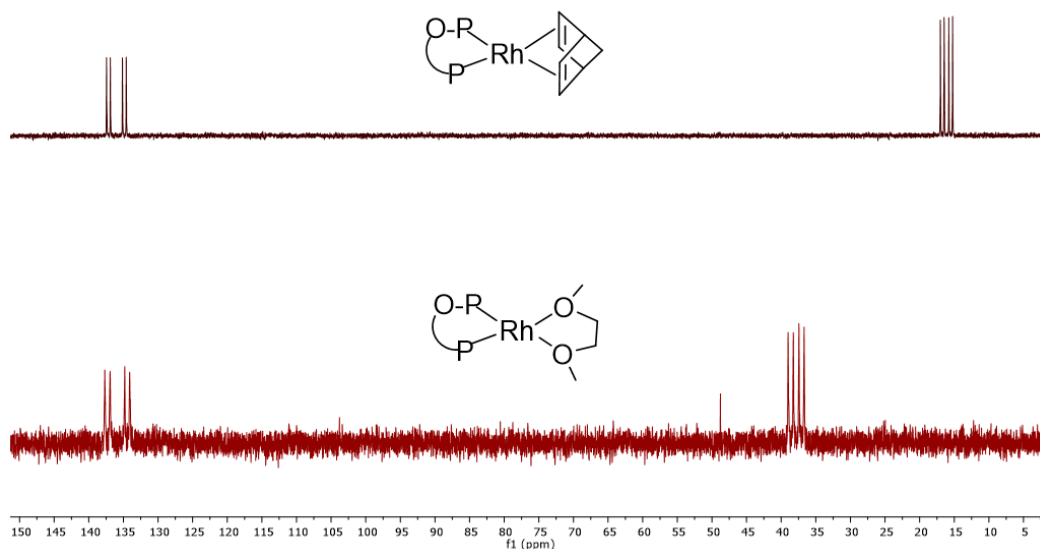


Figura 16. Espectros de ³¹P{¹H} RMN del precursor **C1** (arriba), y el solvato de DME (abajo).

El DME está unido débilmente en el complejo anterior y al añadir 1 equivalente de sustrato **1a** se observa la desaparición total de las señales del complejo inicial y en su lugar aparecen señales para dos especies en una proporción aproximada 2:1, caracterizada cada una de ellas por un doblete de doblete en la región de fosfina y otro en la de fosfito (Figura 12). La señal de fosfina de la especie minoritaria aparece centrada a 16.1 ppm, con constantes de acoplamiento ¹J_{P-Rh} de 152 Hz y ²J_{P-P} de 61 Hz, mientras que la correspondiente de fosfito aparece centrada a 137.6 ppm, con una constante ¹J_{P-Rh} de 314 Hz. Respecto a la especie mayoritaria, la señal de fosfina se observa a 9.3 ppm con una constante ¹J_{P-Rh} de 142 Hz y ²J_{P-P} de 71 Hz, y la de fosfito a

137.1 con $^1J_{\text{P-Rh}}$ de 293 Hz. Los valores de las constantes $^1J_{\text{P-Rh}}$ son semejantes a los encontrados para otros complejos de Rh con ligandos P-OP con un oxígeno *trans* al fosfito y olefina *trans* a fosfina.⁵⁷ Por otra parte, en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ se observan dos señales atribuibles a carbonos olefínicos coordinados que aparecen como un doblete y un triplete centrados a 85.0 y 80.2 ppm, en intensidades relativas de 2:1 aproximadamente (Figura 17). La multiplicidad de la primera señal puede atribuirse a un acoplamiento con el núcleo de rodio, con una constante de acoplamiento $^1J_{\text{C-Rh}}$ de 6 Hz aproximadamente, mientras que la escisión en la segunda señal debe ser debida a acoplamientos con el rodio y uno de los núcleos de fósforo con valores en torno a 6 Hz. Estas señales olefínicas muestran una correlación en el experimento 2D HSQC con señales anchas de ^1H situadas a 5.5 y 3.3 ppm (Figura 18). La naturaleza de estas señales se ha corroborado con otras en los espectros 2D COSY y 2D NOESY (Figura 19) por acoplamiento o proximidad, respectivamente con los sustituyentes metilo del fragmento olefínico coordinado.

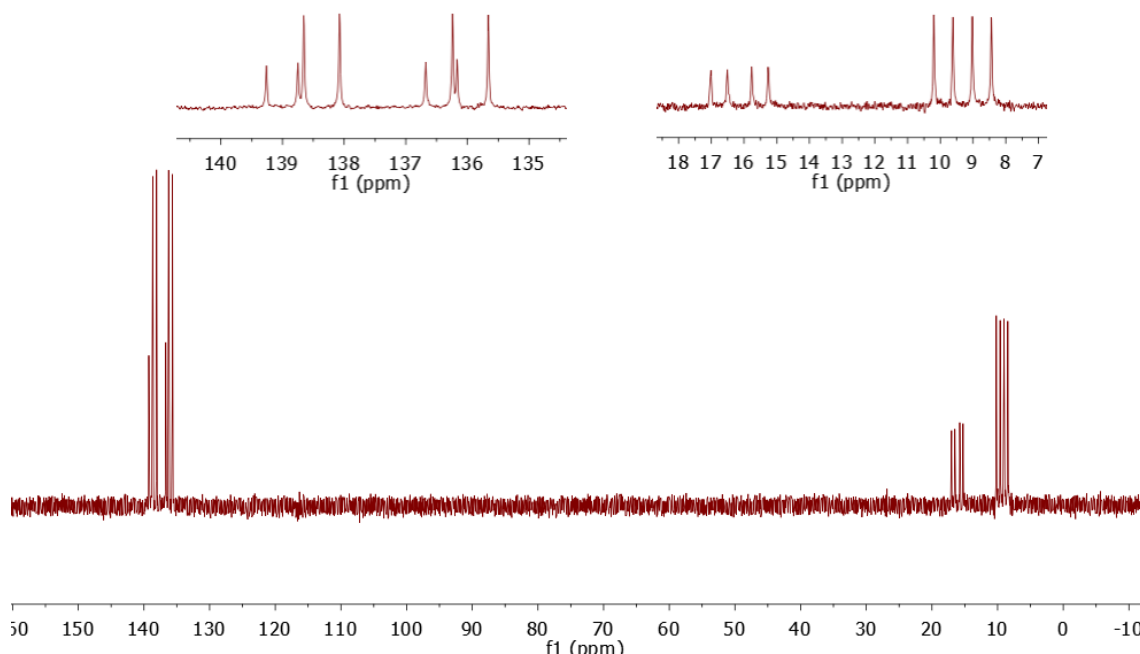


Figura 17. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del complejo $[\text{Rh}(\mathbf{P1})(\mathbf{1a})]^+$.

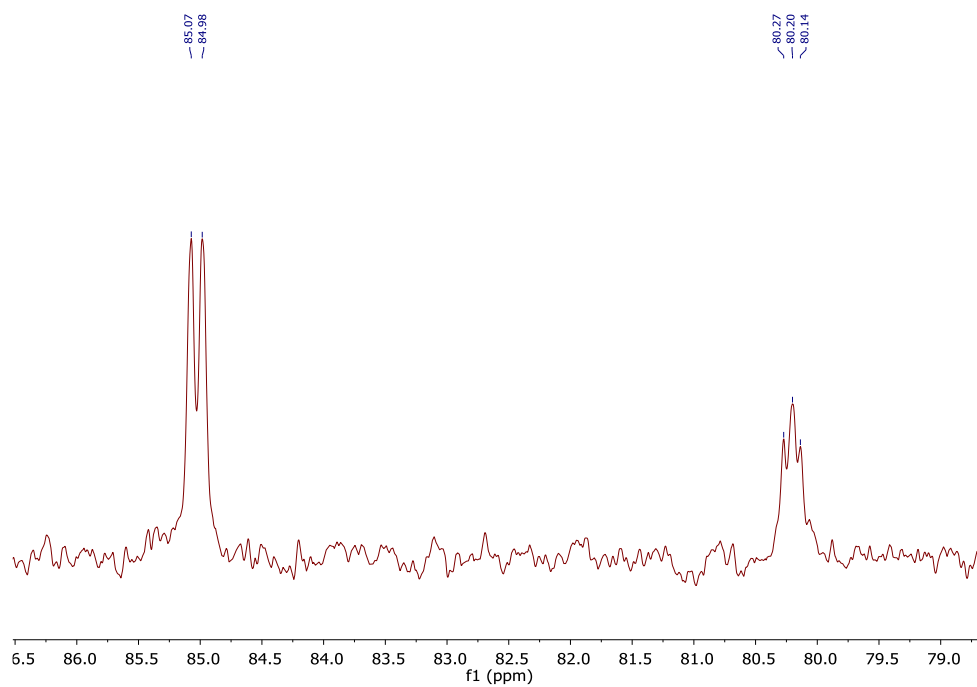


Figura 18. Región de carbonos olefínicos coordinados en el espectro de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ del complejo $[\text{Rh}(\text{P1})(\text{1a})]^+$.

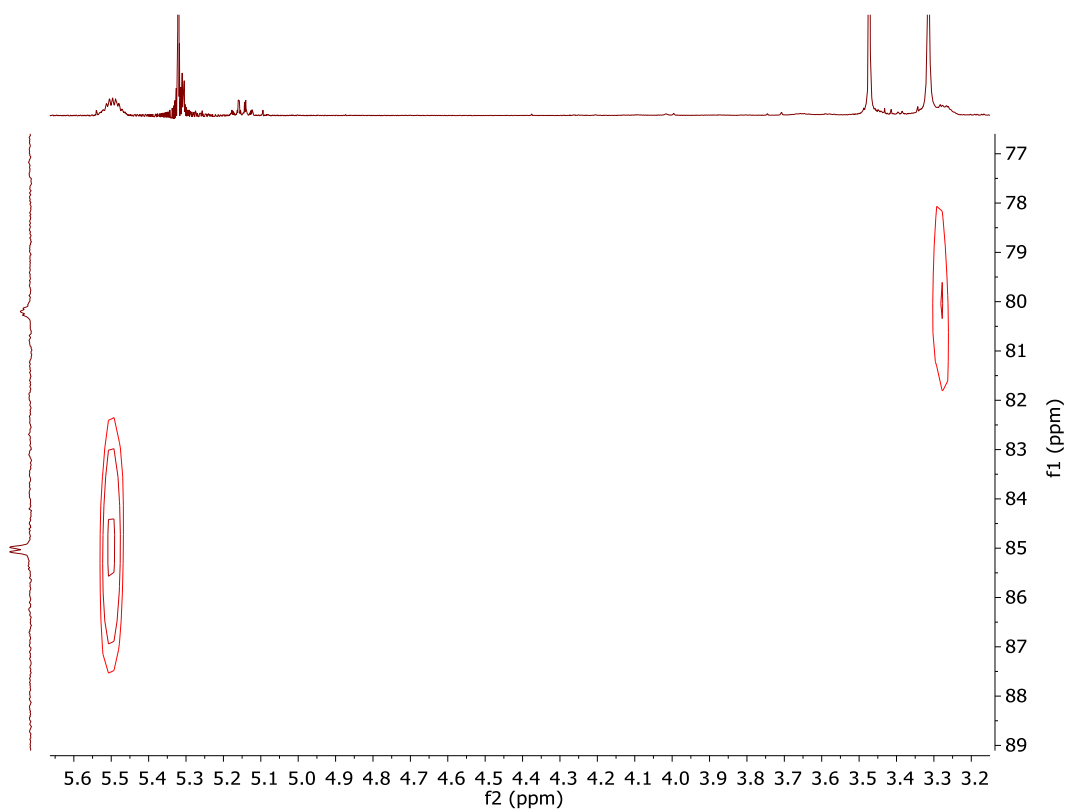


Figura 19. Región del experimento 2D HSQC del complejo $[\text{Rh}(\text{P1})(\text{1a})]^+$.

Para profundizar en el modo de coordinación de estos ésteres de enol se ha estudiado mediante técnicas DFT (M06) la estructura de los complejos **A** y **B** (Figura 20) como modelos de los isómeros observados en disolución del complejo $[\text{Rh}(\text{P1})(\mathbf{1a})]^+$. Debe aclararse se ha escogido el acetato de enol **1a'** en lugar del benzoato **1a** para simplificar el cálculo.

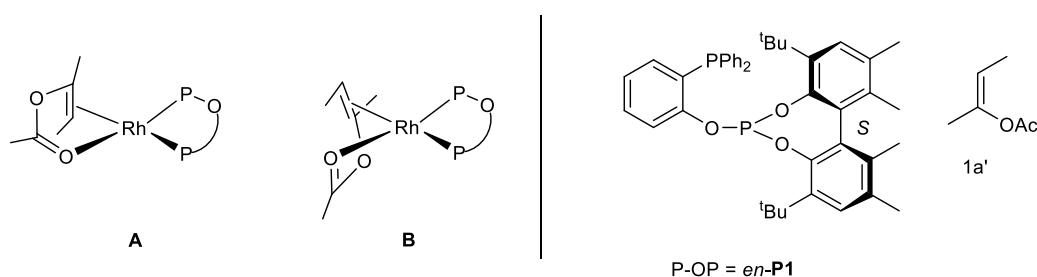


Figura 20. Ligando y sustrato modelo utilizados en el estudio computacional del complejo $[\text{Rh}(\text{en-P1})(\mathbf{1a}')^+]$.

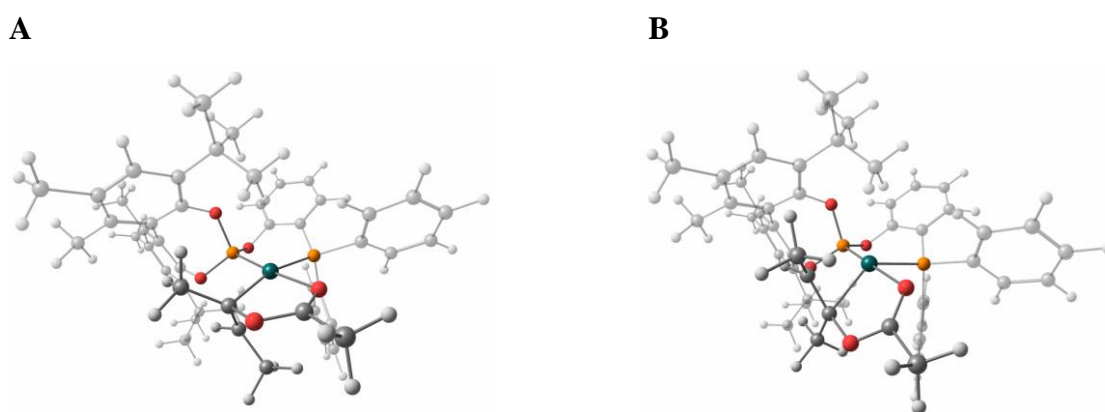


Figura 21. Estructuras **A** y **B** calculadas mediante DFT.

La principal diferencia estructural entre **A** y **B** (Figura 21) radica en la posición del fragmento olefínico respecto al plano ecuatorial. Así, el complejo **A** sitúa el carbono α muy cerca de este plano, mientras que en **B** la interacción entre el sustrato y el fragmento fosfito fuerza al carbono a desplazarse del plano del complejo y en este caso es el carbono β el que se sitúa prácticamente en este plano. Esta preferencia por situar el carbono α (el más sustituido) en el plano, ha sido observada con anterioridad

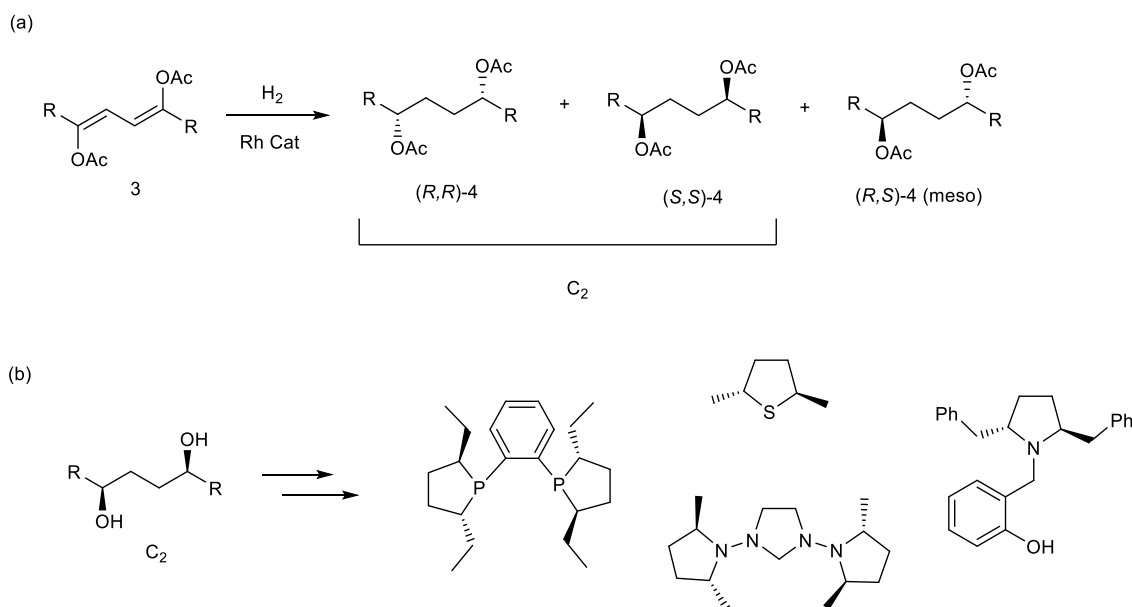
experimentalmente,⁷⁴ y el desplazamiento del mismo se produce normalmente debido a la interacción entre el sustrato coordinado y el ligando, en este caso el bifenilo del fosfito. Es también interesante destacar que esta redistribución del sustrato en el complejo no produce un cambio apreciable en la conformación del puente del ligando P-OP. Otra observación interesante proviene de la observación de la estructura **B**, en la que el protón olefínico apunta directamente a uno de los anillos del fragmento bifenilo. De este aspecto estructural cabría esperar un apantallamiento importante de la señal de este protón y su desplazamiento a campo alto,⁷⁵ en buen acuerdo con la posición de la señal correspondiente en el isómero minoritario del complejo $[\text{Rh}(\mathbf{P1})(\mathbf{1a})]^+$ estudiado por RMN. Es necesario comentar, en este punto, que la diferencia de energía calculada entre las especies **A** y **B** es de 2.3 kcal/mol, que es mayor que la que correspondería a la proporción de isómeros de $[\text{Rh}(\mathbf{P1})(\mathbf{1a})]^+$, a la que correspondería una diferencia de aproximadamente 0.6 kcal/mol. La falta de precisión del cálculo realizado puede achacarse a la complejidad que introduce el ligando, tanto por su movilidad conformacional como por la existencia de varios fragmentos aromáticos susceptibles de producir interacciones CH- π arilo, así como a la simplificación realizada al sustituir un fragmento fenilo por metilo en el grupo éster. Finalmente, la estructura **A** es del tipo pro-*R* (y en consecuencia la **B** pro-*S*). Puesto que en la hidrogenación de **1a'** con *en*-**C1** se espera el producto con configuración *S* mayoritariamente, este caso supone también un esquema del tipo *anti lock and key* en el que el producto mayoritario proviene del complejo de Rh(I) minoritario.

1.2.4.- Hidrogenación asimétrica de dienos conjugados

1.2.4.1.- Sustratos estudiados e hidrogenación asimétrica de dienos conjugados **3a-3m**

En este apartado se ha estudiado la hidrogenación de una clase de dienos conjugados **3** que contienen sustituyentes acetoxi o benzoiloxi en posiciones 1 y 4, de modo que contienen dos funcionalidades de tipo ester de enol (Esquema 35a). A diferencia de las reacciones estudiadas en la primera parte de este capítulo la hidrogenación de **3** genera dos centros estereogénicos y debido a la simetría de estos compuestos son posibles por tanto tres estereoisómeros: *R,R*, *S,S* y *R,S* o *meso*. De ellos,

los dos primeros, que tienen simetría C_2 , tienen un notable interés sintético puesto que se pueden convertir fácilmente en 1,4-dioles quirales que son a su vez precursores de una amplia variedad de heterociclos de 5 miembros con sustituyentes en las posiciones 2 y 5 (Esquema 35b).^{5,76,77}



Esquema 35. Doble hidrogenación de los dienos **3** (a). Algunos ejemplos de heterociclos que se han preparado a partir de 1,4-dioles con simetría C_2 .

En el estudio se ha empleado una familia de dienos con diferentes sustituyentes alquilo o fenilo en las posiciones 1 y 4 (Figura 22). Así, los sustratos **3a-3e** presentan cadenas alifáticas de distinta longitud, ramificada en el caso de **3e**. Los sustratos **3f-3h** tienen sustituyentes cicloalquilo, y los sustratos **3i-3k** presentan cadenas alquílicas con un sustituyente fenilo en la posición final. Para completar el estudio se ha incluido también el derivado de fenilo correspondiente (**3l**). Los ejemplos anteriores corresponden a diacetatos, por lo que también se ha incluido un dibenzoato (**3m**) con fines comparativos.

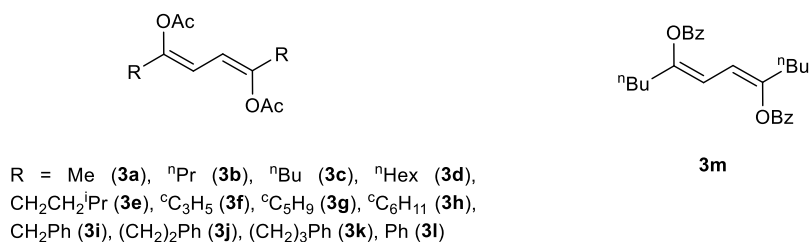


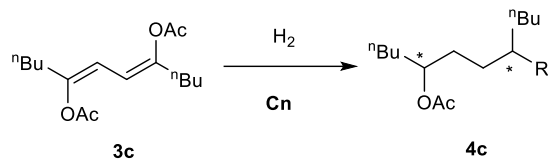
Figura 22. Sustratos estudiados en el presente apartado.

Entre los dienos anteriores, se ha seleccionado el dieno **3c** como modelo representativo para optimizar las condiciones de reacción. En primer lugar, se ha explorado el uso de complejos basados en ligandos P-OP en DCM como disolvente. Estudios preliminares realizados a 4 bar H₂ mostraron unos niveles de conversión muy bajos que obligaron a utilizar una presión mayor. Por ello, se utilizaron como condiciones de reacción 20 bar de H₂, 40 °C, una relación S/C = 100 y un tiempo de 24 h. En estas condiciones, los complejos **C1** y **C9** ofrecen niveles de conversión moderados sin una diastereoselectividad apreciable (entradas 1 y 2, Tabla 7). Por otra parte, **C5** mostró una buena reactividad dando lugar a una conversión completa, con una diastereoselectividad baja, pero una enantioselectividad relativamente buena (entrada 3). A la vista de estos resultados se han examinado catalizadores comerciales basados en ligandos fosforados quirales. Así los catalizadores basados en los ligandos Josiphos (**C11**, entrada 4) y Dipamp (**C13**, entrada 5) no suponen una mejora en los resultados y dan niveles muy bajos de diastereoselectividad, con valores de enantioselectividad que tampoco son satisfactorios. Estos resultados contrastan con los obtenidos al utilizar catalizadores basados en ligandos Duphos (**C14-C16**) y BPE (**C17**, **C18**). Así, el complejo **C14** ofrece una mejora apreciable en la diastereoselectividad (dr = 69:31) y una excelente enantioselectividad (94%, entrada 6). Con el derivado de Et-Duphos (**C15**) se obtienen resultados prácticamente idénticos (entrada 7).

Con la finalidad de mejorar la diastereoselectividad de la reacción se han examinado disolventes alternativos al DCM (entradas 8-11). De ellos, el DCE ofrece los mejores resultados, con un aumento sensible de la diastereoselectividad (77:23, entrada 8) y un ligero aumento de la enantioselectividad (97% ee) respecto a la reacción preparada en DCM. Entre los resultados obtenidos también merece comentarse que en THF se observa la enantioselectividad más alta (98% ee, entrada 11), aunque la diastereoselectividad es sensiblemente inferior a la observada en DCE. En este disolvente se ha examinado también la actividad del catalizador a una presión menor, de 4 bar H₂ y de manera destacable se observa una conversión completa manteniendo la enantioselectividad y un mínimo descenso de la diastereoselectividad (entrada 12). Con vista a la posible aplicación práctica del sistema se ha investigado también una reacción con una carga más baja de catalizador (S/C = 500) a 30 bar H₂. Esta reacción da

también una conversión elevada (96%, entrada 13), con buenos valores de diastereo- y enantioselectividad (dr = 72:28, 95 % ee).

Tabla 7. Hidrogenación de **3c** con catalizadores **Cn^a**



Entrada	Cat.	Disolvente	Conv. (%)	dr	ee (%) (conf.)
1	C1	DCM	50	50:50	n d
2	C9	DCM	64	50:50	12 (<i>S,S</i>)
3	C5	DCM	100	53:47	84 (<i>S,S</i>)
4	C11	DCM	100	50:50	16 (<i>S,S</i>)
5	C13	DCM	100	52:48	44 (<i>R,R</i>)
6	C14	DCM	100	69:31	94 (<i>R,R</i>)
7	C15	DCM	100	69:31	95 (<i>R,R</i>)
8	C15	DCE	100	77:23	97 (<i>R,R</i>)
9	C15	TFE	100	54:46	89 (<i>R,R</i>)
10	C15	IPA	100	70:30	95 (<i>R,R</i>)
11	C15	THF	93	67:33	98 (<i>R,R</i>)
12 ^b	C15	DCE	100	75:25	97 (<i>R,R</i>)
13 ^c	C15	DCE	96	72:28	95 (<i>R,R</i>)
14	C17	DCE	100	61:39	70 (<i>R,R</i>)
15	C18	DCE	100	80:20	95 (<i>R,R</i>)

^a Reacciones llevadas a cabo en DCE con 20 bar de H₂, [Rh] = 1 x 10⁻³ M, [3] = 0.1 M (S/C = 100), a 40 °C. ^b Reacción llevada a cabo a 4 bar de H₂. ^c [Rh] = 1 x 10⁻³ M, [3] = 0.5 M (S/C = 500), 30 bar H₂. Conversión determinada mediante ¹H RMN, ee determinado mediante cromatografía de gases quiral.

El análisis del rango de catalizadores se ha completado con un par de ejemplos basados en ligandos del tipo bis-fosfolano-etano (BPE). De ellos, el complejo **C17** (entrada 14) ofrece valores de diastereo- y enantioselectividad inferiores a los proporcionados por **C14**, mostrando la importancia de la naturaleza del puente en esta reacción. Respecto a **C17**, la introducción de sustituyentes fenilo en los anillos de fosfolano en **C18**, produce un efecto muy positivo en la reacción, dando lugar a la mejor diastereoselectividad de la serie (20:80, entrada 15) y una excelente enantioselectividad (95% ee).

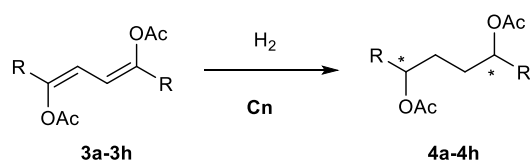
A continuación, se ha investigado el rango de aplicación de los catalizadores de tipo Duphos y BPE en la hidrogenación de diversos dienos. En primer lugar, los sustratos sustituidos por cadenas alquílicas primarias (**3a-3e**) ofrecen niveles elevados de enantioselectividad con los catalizadores **C15** y **C18** (entradas 1-7, Tabla 8), con valores entre 94 y 97 % ee. En lo referente a la diastereoselectividad, **C18** proporciona valores ligeramente mejores que **C15** (entradas 2, 4 y 7).

Por otra parte, se han estudiado también varios sustratos que contienen sustituyentes cicloalquilo. En el caso del derivado de ciclopentilo **3g**, se observan valores de enantioselectividad que varían entre 7 y 59 % ee con los catalizadores **C15**, **C17** y **C18** (entradas 8-10). Además, este sustrato muestra la formación preferente del isómero *meso* con los complejos **C15** y **C17**. Por su parte, el análogo de ciclohexilo (**3h**), ofrece valores de enantioselectividad superiores al sustrato anterior, entre 30 y 77 % ee (entradas 11-13), aunque la reacción que ofrece el exceso enantiomérico más alto (77 % ee, entrada 12), muestra una diastereoselectividad desfavorable ($dr = meso$ (26:74)). Estos resultados ponen de manifiesto una limitación del sistema catalítico, que no parece ofrecer buenos resultados para la hidrogenación de sustratos con sustituyentes alquílicos secundarios. Una observación relevante de las reacciones que producen el isómero *meso* mayoritariamente es que en estos casos el catalizador debe inducir configuraciones opuestas en la primera y la segunda hidrogenación.

Entre los sustratos **3**, el derivado de ciclopropilo constituye un caso singular ya que no muestra reacción observable en diversas condiciones de reacción. Se ha observado que este efecto no se debe a una falta de reactividad del sustrato, sino a un modo de reacción alternativo que debe dar lugar a una especie catalíticamente activa, resultante probablemente de la apertura del anillo de ciclopropilo. Así, la hidrogenación

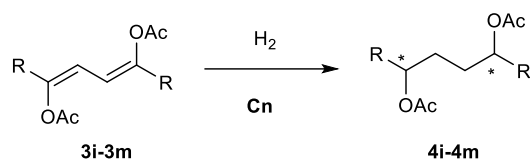
preparada utilizando una mezcla 1:1 de precursor catalítico y **3f** muestra la desaparición del sustrato y una mezcla compleja que no se ha investigado en mayor detalle.

Tabla 8. Hidrogenación de los dienos **3a-3h**^a



Entrada	Cat.	Sustrato	Conv (%).	dr	ee (%) (conf.)
1	C15	3a	100	78:22	97 (<i>R,R</i>)
2	C18	3a	100	85:15	97 (<i>R,R</i>)
3	C15	3b	100	72:28	96 (<i>R,R</i>)
4	C18	3b	100	82:18	95 (<i>R,R</i>)
5	C15	3d	100	74:26	96 (<i>R,R</i>)
6	C15	3e	100	72:28	94 (<i>R,R</i>)
7	C18	3e	100	79:21	95 (<i>R,R</i>)
8	C15	3f	0	-	-
8	C15	3g	100	45:55	7 (n.d.)
9	C17	3g	100	26:74	55 (n.d.)
10	C18	3g	100	60:40	60 (n.d.)
11	C15	3g	100	52:48	35 (n.d.)
12	C17	3h	100	36:64	77 (n.d.)
13	C18	3h	100	60:40	30 (n.d.)

^a Reacciones llevadas a cabo en DCE con 20 bar de H₂, [Rh] = 1 x 10⁻³ M, [3] = 0.1 M (S/C = 100), a 40 °C. Conversión determinada mediante ¹H RMN, ee determinado mediante cromatografía de gases quiral o HPLC quiral, excepto en el caso de **3d**, que se explica un poco más adelante.

Tabla 9. Hidrogenación de los dienos **3i-3m**^a

Entrada	Cat.	Sustrato	Conv (%).	dr	ee (%) (conf.)
1 ^b	C14	3i	99	82:18	95 (<i>S,S</i>)
2	C17	3i	100	67:33	77 (<i>S,S</i>)
3	C14	3j	100	63:37	79 (<i>R,R</i>)
4	C17	3j	100	39:61	70 (<i>R,R</i>)
5	C14	3k	90	75:25	90 (<i>R,R</i>)
6	C17	3k	100	63:37	70 (<i>R,R</i>)
7	C14	3l	74	52:48	70 (<i>R,R</i>)
8	C17	3l	98	58:42	51 (<i>S,S</i>)
9	C18	3l	41	55:45	66 (<i>S,S</i>)
10	C5	3l	82	60:40	96 (<i>S,S</i>)
11	C15	3m	100	76:24	94 (<i>R,R</i>)

^a Reacciones llevadas a cabo en DCE con 20 bar de H₂, [Rh] = 1 x 10⁻³ M, [3] = 0.1 M (S/C = 100), a 40 °C. ^b [Rh] = 4 x 10⁻³ M, [3] = 0.4 M. Conversión determinada mediante ¹H RMN, ee determinado mediante cromatografía de gases quiral o HPLC quiral, excepto en el caso de **3d**, que se explica un poco más adelante.

A continuación, se ha estudiado la hidrogenación de sustratos que presentan cadenas alquílicas de distinta longitud con sustituyentes fenilo en la posición terminal. En primer lugar, el derivado de bencilo (**3i**) ofrece excelentes resultados con el catalizador **C14** (dr = 82:18, 95 % ee; Tabla 9, entrada 1), mientras que la reacción de este sustrato con **C17** produce una disminución tanto de la diastereoselectividad como de la enantioselectividad (entrada 2). Esta observación se repite con los sustratos **3j** y **3k** (entradas 3-6) y muestran la importancia que tiene la rigidez del puente con este tipo de sustratos. Es importante destacar también que los sustratos **3j** y **3k** han mostrado una

reactividad menor que los dienos que contienen sustituyentes alquilo y dan lugar a valores bajos de conversión con los catalizadores basados en los ligandos Et-Duphos y Ph-BPE, estéricamente más impedidos que **C14** y **C17**. Este efecto puede estar asociado a la posible formación de especies de tipo η^6 -areno que retarden la reacción.

Para completar el estudio se ha examinado finalmente el derivado de fenilo **3l**. Este sustrato también muestra una reactividad escasa, con niveles bajos de conversión con **C14** y **C18** (entradas 7,9), mientras que **C17** dio una reacción prácticamente completa (98%, entrada 8). Una observación destacable es que los valores de diastereoselectividad y enantioselectividad son sólo moderados para este sustrato, con un mejor valor del 70 % ee obtenido con **C14** (entrada 7). En esta reacción, sin embargo, un catalizador basado en un ligando P-OP (**C5**, entrada 10) ofreció mejores valores que los anteriores, con un dr = 60:40 y un 96 % ee.

Por último, se ha llevado a cabo la hidrogenación de **3m**, dibenzoato análogo a **3c**. Como era de esperar, los resultados obtenidos en la hidrogenación **3m** son muy similares a los de **3c**, con un dr de 76:24 (entrada 11), y un ligero descenso en la enantioselectividad con un 94% de ee, frente a un 97 % ee observado para **3c** en las mismas condiciones.

La determinación de la enantioselectividad de cada reacción se realiza generalmente, tal como se explica en la parte experimental, por comparación del cromatograma de una mezcla racémica obtenida mediante hidrogenación de un sustrato determinado con un catalizador aquiral, con la mezcla enantioenriquecida obtenida por hidrogenación de dicho sustrato con un catalizador quiral. Este análisis depende de que puedan analizarse por separado los enantiómeros del producto correspondiente en la mezcla racémica. Sin embargo, los enantiómeros del producto **4d** no se han podido resolver por cromatografía de gases utilizando diversas columnas quirales. Por ello, se han explorado métodos alternativos para determinar su enantioselectividad. Alternativamente, el diol **5d** obtenido por desacetilación de **4d** (ver apartado 1.2.4.3) tampoco pudo resolverse por cromatografía de gases, ni el dibenzoato obtenido a partir de éste mediante HPLC quiral. Alternativamente, pudo desarrollarse un método adecuado de análisis, mediante la formación del diéster de Mosher **7d** a partir del diol **5d** y el cloruro de ácido de Mosher (Figura 23) y su análisis mediante RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$. En este contexto, merece comentarse que la formación de ésteres de Mosher a partir de

alcoholes secundarios ha sido utilizada con frecuencia tanto para la determinación de la configuración absoluta de estos alcoholes,⁷⁸ como para la determinación de su enantioselectividad mediante análisis de RMN de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ o $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$.⁷⁹

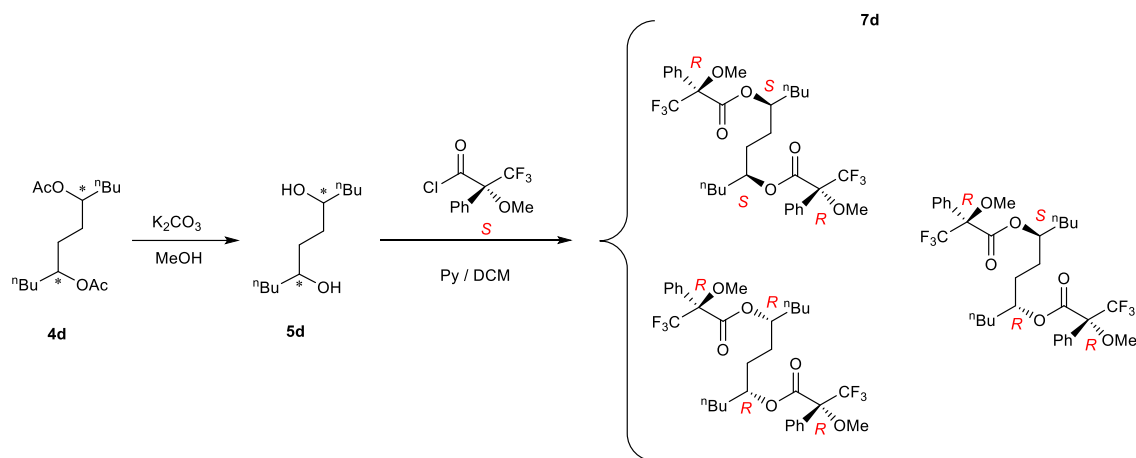


Figura 23. Preparación del diéster de Mosher **7d** a partir del diacetato **4d**.

Para este análisis se ha estudiado en primer lugar una muestra del diol **5d** obtenido a partir de una hidrogenación de **3c** con un catalizador aquiral. Teniendo en cuenta que esta mezcla contiene los isómeros *R,R*, *S,S* y *R,S* del diol, se generarán los isómeros con configuraciones *R,S,S,R* y *R,R,R,R*, correspondientes a la mezcla racémica y *R,S,R,R* correspondiente al isómero *meso* del diol de partida. Respecto a la configuración del centro quiral auxiliar, es conveniente destacar que el cambio de notación se debe a un cambio de prioridad de los sustituyentes. El análisis mediante RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ muestra señales separadas para los isómeros *R,S,S,R* y *R,R,R,R*, cada uno de los enantiómeros, a -71.12 (*R,R,R,R*) y -71.20 ppm (*R,S,S,R*), además de dos señales para el isómero *R,S,R,R*, de igual intensidad a -71.11 (parcialmente solapada con la de -71.12) y a -71.15 ppm (Figura 24, espectro superior). Del mismo modo el producto de la hidrogenación de **3d** con **C15**, se ha desacetilado y convertido en el diéster de Mosher correspondiente. El análisis por RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ de esta muestra (Figura 25, espectro inferior), muestra la práctica desaparición del isómero *R,S,S,R*, Mientras que de los datos de las integrales puede obtenerse un valor de la relación $(R,R,R,R)/(R,S,S,R) = (85.00-13.22)/1.77 = 40.55$, que corresponde a un 95 % ee del ester de partida **4d**.

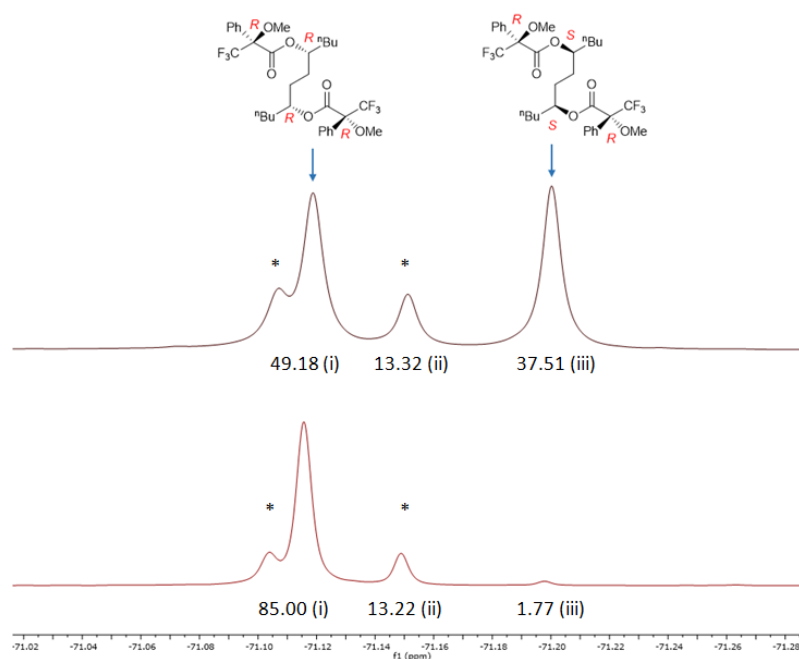


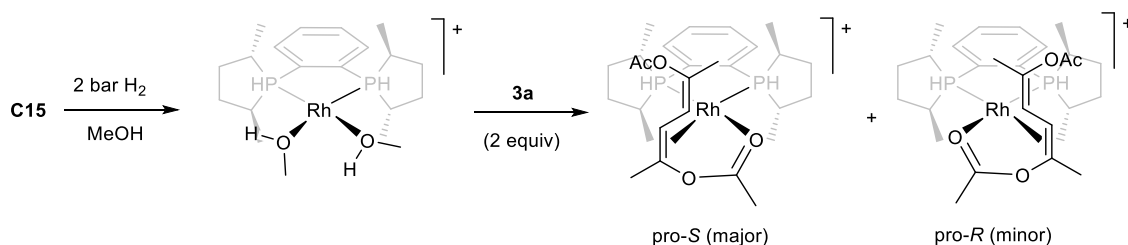
Figura 24. Comparación de los espectros de RMN de $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ de los diésteres **7d** obtenidos a partir de una muestra racémica del diol **5d** (hidrogenación de **3d** con un catalizador aquiral, espectro superior) y enantioenriquecida (hidrogenación de **3d** con **C15**, espectro inferior). Los valores de las integrales para cada señal se indican en la parte inferior de cada espectro.

1.2.4.2.- Consideraciones mecanísticas sobre la reacción de hidrogenación asimétrica de dienos conjugados

Con el objetivo de obtener más información sobre el mecanismo de la reacción se han realizado estudios adicionales que se describirán a continuación.

Este estudio se ha iniciado con una investigación sobre el modo de coordinación del dieno más simple de la serie **3a** frente al fragmento $[\text{Rh}(\text{S,S})\text{-Me-Duphos}]^+$. Con este propósito se ha hidrogenado el complejo **C14** en MeOH (Esquema 36), reacción que produce limpiamente el solvato correspondiente $[\text{Rh}((\text{S,S})\text{-Me-DuPhos})(\text{MeOH})_2]\text{BF}_4$ (Figura 25), que aparece en el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ como un doblete centrado a 100.0 ppm con una $J^1_{\text{P-Rh}} = 205$ Hz. La adición de dos equivalentes de **3a** a esta muestra, su evaporación y redisolución en CD_2Cl_2 (para minimizar la competencia de **3a** con el metanol), muestra la formación de dos especies $[\text{Rh}((\text{S,S})\text{-Me-DuPhos})(\mathbf{3a})]\text{BF}_4$ en proporción 1:3 en el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$

(Figura 26). La formación de estos compuestos supone una rotura de la simetría del fragmento Rh-difosfina, observándose dos señales de fósforo para cada especie. Así, la mayoritaria presenta un doble doblete centrado en 88.6 ppm con una $^1J_{P-Rh} = 180$ Hz, y otro doble doblete centrado en 84.2 con $^1J_{P-Rh} = 148$ Hz ($^2J_{P-P} = 34$ Hz). En este contexto, merece la pena destacar que se han descrito constantes de acoplamiento $^1J_{P-Rh}$ similares para aductos en los que el sustrato se coordina por el oxígeno carbonílico y la olefina en un modo κ^3-O,C,C , correspondiendo la señal con mayor constante de acoplamiento al fósforo situado en *trans* al oxígeno carbonílico, y la señal con menor constante de acoplamiento al fósforo situado en *trans* a la olefina.^{74c} Las señales correspondientes al aducto minoritario, centradas en 84.6 y 80.2 ppm presentan las mismas constantes de acoplamiento que el aducto mayoritario.



Esquema 36. Formación de los aductos mayoritario y minoritarios de $[Rh((S,S)\text{-Me-DuPhos})(\mathbf{3a})]BF_4$ (BF_4 omitido por simplicidad)

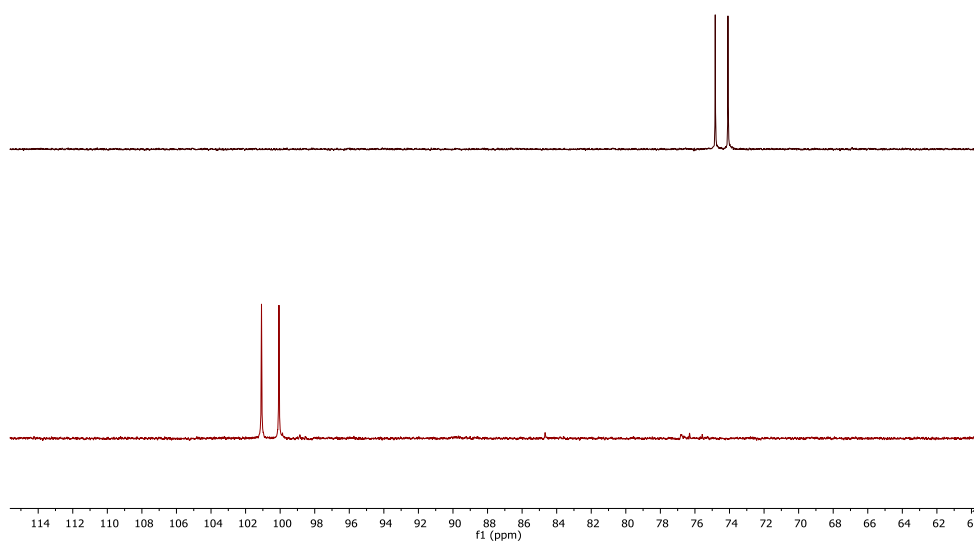


Figura 25. Espectro de RMN de $^{31}P\{^1H\}$ del complejo **C14** (superior) y del solvato $[Rh((S,S)\text{-MeDuPhos})(MeOH)_2]BF_4$ (inferior).

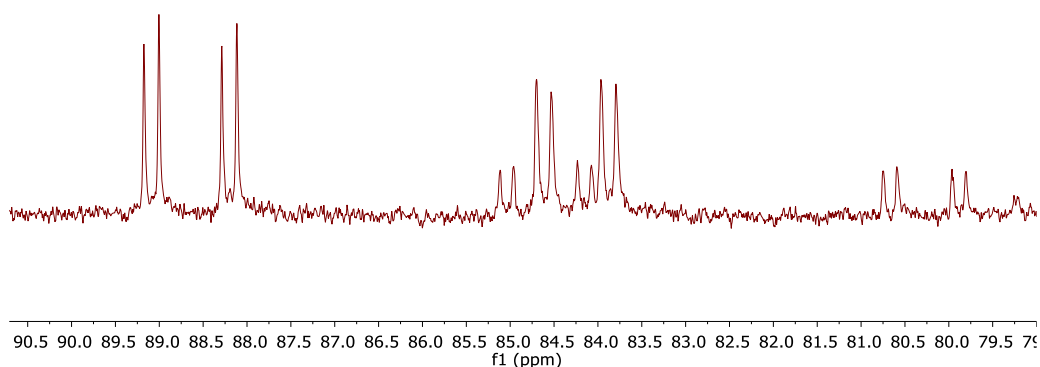


Figura 26. Espectro de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de los aductos generados con **3a** y **C14**.

Un análisis detallado del espectro de ^1H de esta mezcla ofrece información valiosa sobre la naturaleza de estos complejos. En concreto, en la región olefínica del espectro de ^1H y ^1H - ^1H COSY (Figura 27) se observan dos juegos de señales, en la misma proporción que la observada en el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$. En el caso de las señales mayoritarias, se observa un doblete bien definido centrado en 4.88 ppm, con $^1J_{\text{H-H}} = 11.6$ Hz y un doblete ancho centrado en 5.24 ppm, con la misma constante. Las señales de los protones olefínicos del aducto minoritario siguen el mismo patrón, centrados en 5.13 y 4.93 ppm. Debe también mencionarse que los dobletes anchos para cada especie muestran correlación con núcleos de ^{31}P en el experimento HMQC (Figura 28).

Además, en el espectro 2D-HSQC se observan, en el caso del aducto mayoritario, señales de correlación que se encuentran en buen acuerdo con esta hipótesis. Así, el doblete a 4.88 ppm presenta una correlación con una señal de ^{13}C a 111.2 ppm, típica de carbono olefínico libre (Figura 29). Por otra parte, la señal de protón a 5.24 ppm presenta una correlación con una señal de ^{13}C a 77.3 ppm, indicativa de un carbono olefínico coordinado.

Estos datos espectroscópicos se encuentra en buen acuerdo con una coordinación de tipo $\kappa^3\text{-O,C,C}$ que mantiene un fragmento olefínico coordinado y otro descoordinado en ambos isómeros, como se muestra en el Esquema 36.

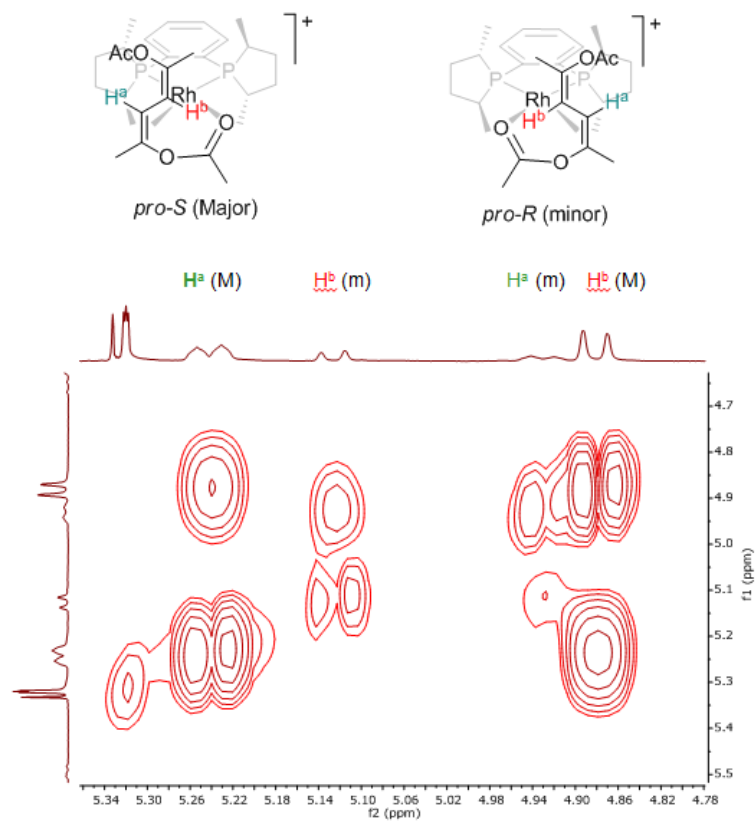


Figura 27. Región olefínica del experimento ^1H - ^1H COSY (500 MHz, CD_2Cl_2 , 263 K) de $[\text{Rh}((S,S)\text{-Me-DuPhos})(\mathbf{3a})]\text{BF}_4$. M and m denotan las señales de los isómeros mayoritario (M) y minoritario (m).

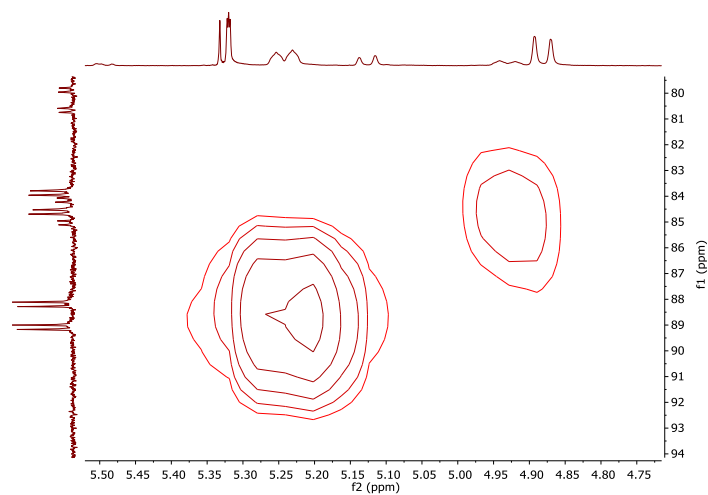


Figura 28. Región olefínica del experimento ^1H - ^{31}P HMQC (CD_2Cl_2 , 263 K) de $[\text{Rh}((S,S)\text{-Me-DuPhos})(\mathbf{3a})]\text{BF}_4$.

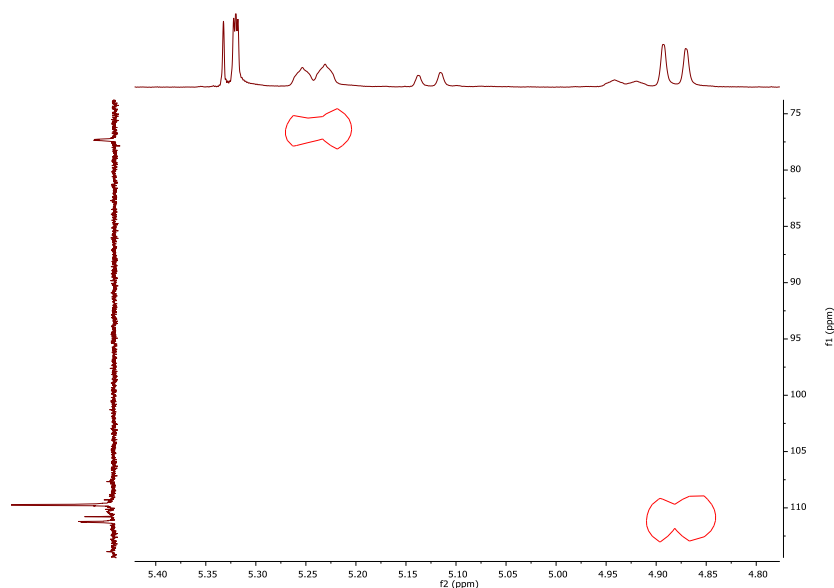


Figura 29. Región del espectro 2D-HSQC donde se observan las correlaciones de los protones olefínicos del aducto mayoritario.

Para complementar el estudio de RMN anterior, se ha estudiado la coordinación del sustrato **3a** en el $[\text{Rh}((S,S)\text{-Me-DuPhos})(\mathbf{3a})]^+$ mediante DFT. De este modo, como posible modos de coordinación se ha investigado no sólo la del tipo $\kappa^3\text{-O,C,C}$ por ambas caras de la olefina indicada en la discusión anterior (**A** y **B**, Figura 30), así como otros modos de coordinación alternativos de tipo $\eta^4\text{-dieno}$ (**C**, **E**) y la coordinación por el oxígeno y la olefina distal (**F**, **G**). Los cálculos indican que la estructura **A** es la de menor de energía, y que se usa como referencia (0.0 kcal/mol), que presenta un modo de coordinación $\kappa^3\text{-O,C,C}$, **A** con el sustrato unido al centro metálico por la cara pro-*S* de la olefina. Por su parte, la estructura **B** tiene una energía ligeramente mayor que **A** (0.5 kcal/mol), con un modo de coordinación $\kappa^3\text{-O,C,C}$ de **3a**, unido por la cara pro-*R*. Por otra parte los modos de coordinación de tipo dieno tienen energías considerablemente más altas que las estructuras anteriores y se encuentran entre 8.4 y 16.4 kcal/mol. Finalmente, los modos de coordinación que involucran la olefina y el acetato distal (**F** y **G**) tienen valores de 13.2 y 11.1 kcal/mol respectivamente, indicando claramente la preferencia por el acetato proximal. Por consiguiente, las estructuras más estables **A** y **B** se ajustan a los resultados del estudio de RMN anterior. Además, la diferencia de energía **A** y **B**, que corresponde a una población de 70% **A** y 30% **B**, está en excelente acuerdo con la proporción 3:1 observada por RMN.

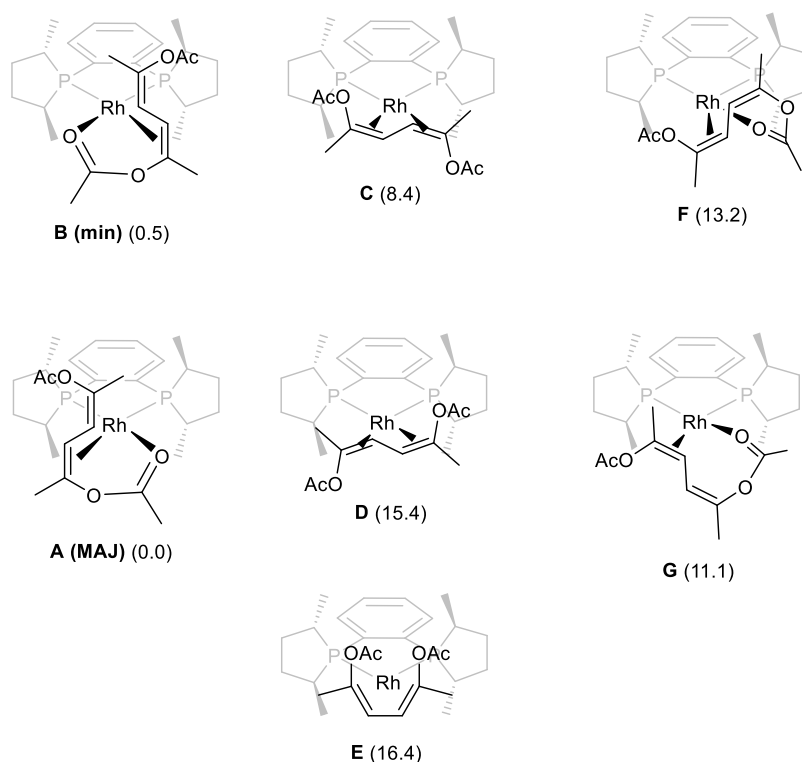


Figura 30. Modos de coordinación calculados para la formación del aducto $[\text{Rh}((S,S)\text{-Me-DuPhos})(\mathbf{3a})]^+$ (Entre paréntesis energía libre de Gibbs expresada en kcal/ mol)

Un examen de la estructura **A**, junto con el análisis de los resultados de un experimento 2D-NOESY de la mezcla de isómeros de $[\text{Rh}((S,S)\text{-Me-DuPhos})(\mathbf{3a})]^+$, permite identificar dos señales NOE, correspondientes al aducto mayoritario, que estarían de acuerdo con la estructura **A** y por tanto con una coordinación del sustrato por la cara pro-*S* de la olefina en el isómero mayoritario, mientras que el minoritario presenta el sustrato coordinado por la cara pro-*R* (Figura 31). En este punto es interesante comentar que el enantiómero mayoritario obtenido experimentalmente en la hidrogenación de **3a** con **C14** tiene configuración *R,R*, mientras que el aducto más estable tiene al sustrato coordinado por un cara pro-*S*, situación que reproduce el típico esquema mecanicista *major/minor* propuesto en la bibliografía en la hidrogenación de enamidas con complejos de rodio.^{75b}

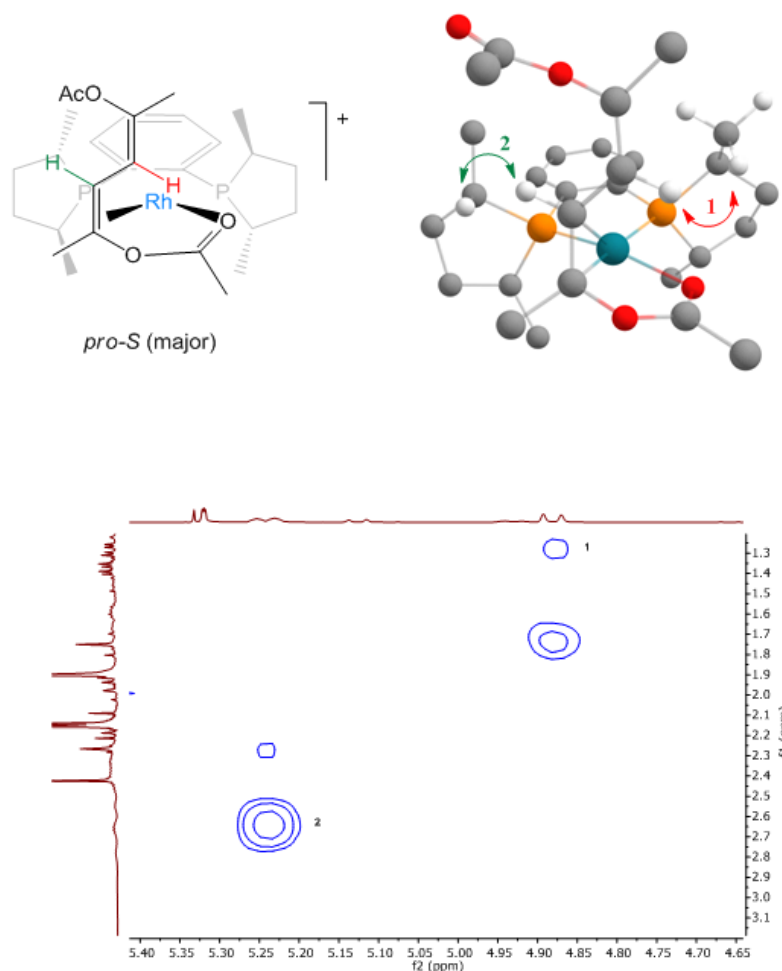
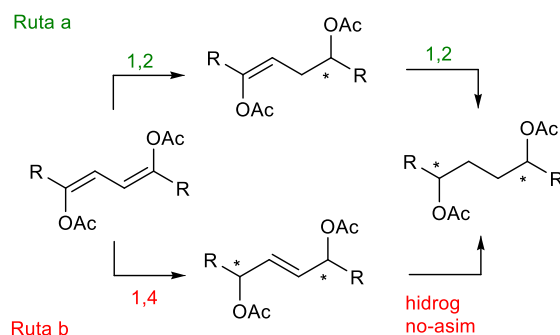


Figura 31. Región seleccionada del espectro 2D-NOESY (CD_2Cl_2 , 263 K) de $[\text{Rh}((S,S)\text{-Me-DuPhos})(\mathbf{3a})]\text{BF}_4$.

De una manera esquemática, la hidrogenación de los dienos **3** puede proceder por una secuencia de dos adiciones 1,2 (*ruta a*, Esquema 37), o mediante una adición 1,4 seguida por una hidrogenación no asimétrica del enlace doble C(2)-C(3) (*ruta b*). Una diferencia esencial entre ambas rutas es que en la primera se genera un centro estereogénico en cada paso, mientras que en la segunda ruta los dos centros estereogénicos se generan de forma simultánea en el primer paso. En el segundo caso no se espera que varíe la diastereoselectividad de la reacción con la composición enantiomérica del catalizador y sobre este supuesto se han llevado a cabo reacciones de hidrogenación de **3a** con un catalizador Rh-Et-Duphos con una enantioselectividad variable: 100%, 80, 60, 40, 20 y 0 % ee (mezcla racémica). Los resultados obtenidos indican y se ha hidrogenado **3c** con cada una de ellas (Figura 32). Así, se observa una variación muy

pronunciada del *dr* al variar el exceso enantiomérico del catalizador, desde $dr = 1$ al utilizar un catalizador racémico hasta valores entre 3.5 y 3.8 al emplear un catalizador enantiopuro. Esta variación permite descartar la ruta b e indica una descoordinación del sustrato entre la generación de ambos centros estereogénicos, en buen acuerdo con una ruta de reacción compuesta por dos adiciones 1,2.⁸⁰ Por otra parte, la deuteración de **1a** muestra la adición de deuterio a las posiciones 1-4, sin que se observen procesos de isomerización semejantes al descrito para **1e**.



Esquema 37. Posibles rutas para la hidrogenación de los sustratos de tipo dieno conjugado.

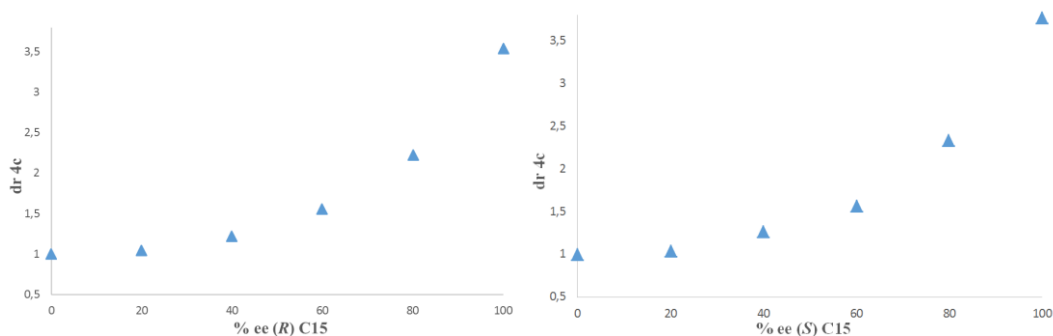
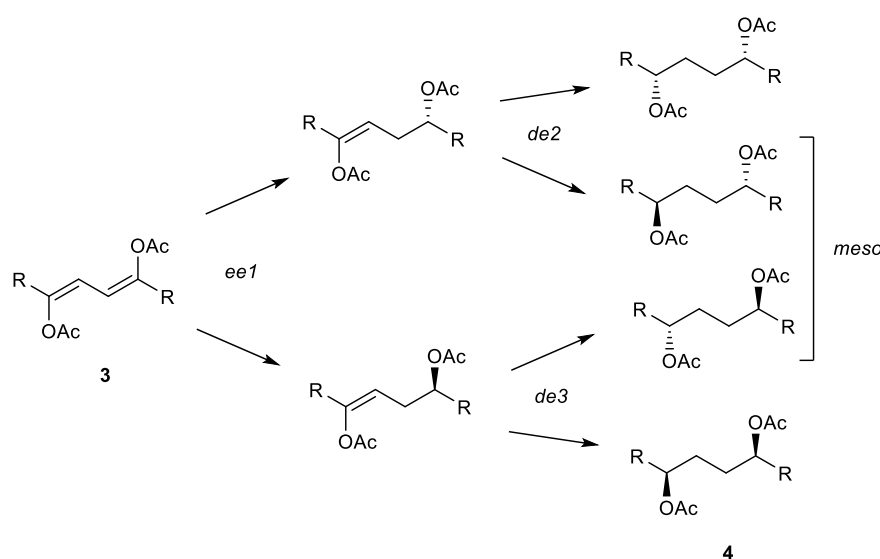


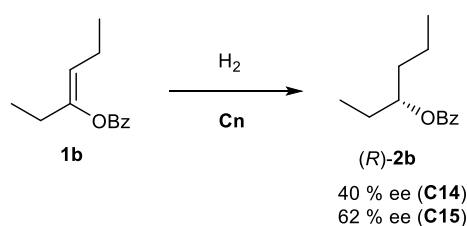
Figura 32. Representación gráfica de la variación de ee y *dr* del producto de hidrogenación de **3c** al variar el exceso enantiomérico del catalizador.

A partir de estas consideraciones puede proponerse un esquema general de reacción en el que la composición de la mezcla final de productos vendría determinada por la enantioselectividad de la primera hidrogenación (ee_1 , Esquema 38) y por las diastereoselectividades de la segunda etapa en la reducción de cada uno de los monoenos (de_2 y de_3). Si se considera tanto el fuerte control por el catalizador descrito en la bibliografía en reacciones de hidrogenación diastereoselectiva de olefinas con catalizadores de tipo Rh-Duphos, como la distancia del centro estereogénico a la olefina en el monoeno resultante de la primera hidrogenación, parece razonable suponer en este

sistema un pequeño control del sustrato en la segunda hidrogenación, particularmente en el caso de los sustratos con sustituyentes alquilo R. Siguiendo este razonamiento, de_2 debe ser igual a de_3 y los valores de ee_1 y de_2 pueden calcularse a partir de los valores experimentales de enantio- y diastereoselectividad.⁸¹ De este modo, para la hidrogenación de **3c** con **C14** se ha obtenido un valor de $ee_1 = 86\%$ y $de_2 = 44\%$, mientras que para la hidrogenación de este sustrato con **C15** se han obtenido valores de $ee_1 = 88\%$ y $de_2 = 57\%$. Estos valores sugieren una inducción de quiralidad más eficiente en el primer caso y ponen de manifiesto la dificultad que supone la segunda hidrogenación que implica a un sustrato con sustituyentes alquilo en las posiciones α y β de la olefina. Para añadir información adicional sobre este aspecto, se ha examinado la hidrogenación del benzoato **1b** con los complejos **C14** y **C15**. En buen acuerdo con las consideraciones anteriores, la enantioselectividad de esta reacción es baja, del 40 y el 62 % ee (Esquema 39). Estos valores, además, son próximos a los de de_2 comentados anteriormente.

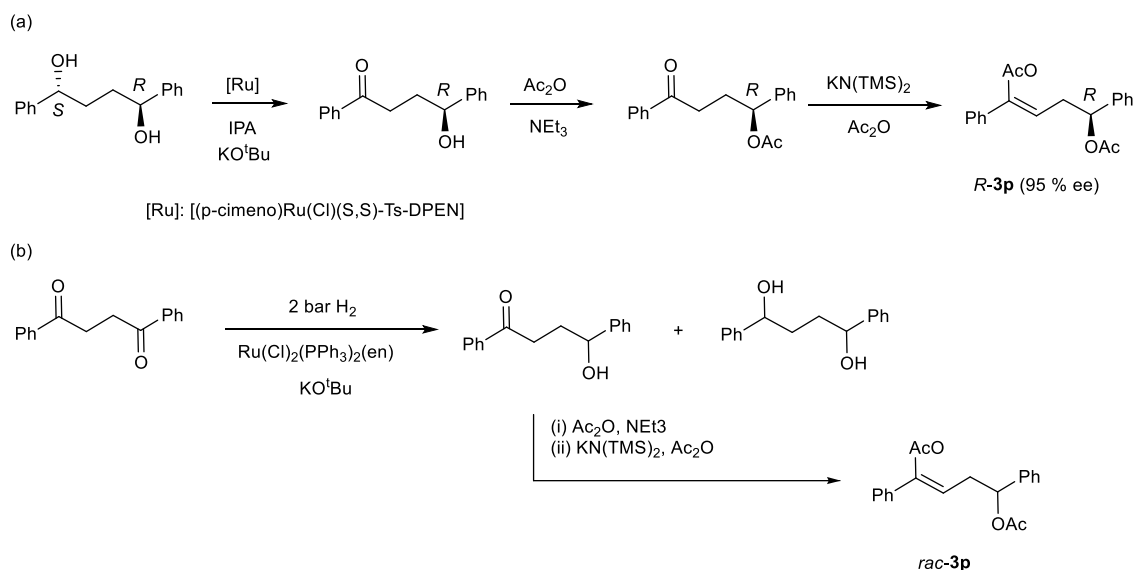


Esquema 38. Secuencia de hidrogenaciones de los sustratos tipo dieno.



Esquema 39. Hidrogenación del benzoato **1b** con los complejos **C14** y **C15**.

Los resultados de los estudios de hidrogenación catalítica han mostrado un comportamiento singular del sustrato de fenilo **3l**. Con el objetivo de obtener más información sobre la hidrogenación de este sustrato se han preparado por una ruta independiente los compuestos correspondientes a la monohidrogenación **3p** tanto en estado racémico como el enantiómero *R* con un 95 % ee. El primero de ellos (Esquema 40a), se ha preparado a partir del *meso*-1,4-difenil-1,4-diol, que se oxida selectivamente en un proceso de resolución cinética catalizado por un complejo de Ru.⁸² para dar el correspondiente ceto-alcohol con una configuración *R*. A partir de éste una simple acetilación del grupo hidroxilo, seguida de un tratamiento con KN(TMS)₂ a baja temperatura y acetilación del enolato de potasio resultante, condujo al compuesto *R*-**3p** con un 95 % ee. Por otra parte, se ha preparado una hidrogenación de la dibenzoilcetona con un catalizador de rutenio en presencia de base (Esquema 40b), que tras 2 h de reacción mostró una proporción dicetona:monocetona:diol de 1.2:1.0:0.7. De esta muestra se separó por cristalización fraccionada la monocetona, que se convirtió en el compuesto *rac*-**3p**, tras las etapas de acetilación y formación del éster de enol.



Esquema 40. Síntesis del monoeno **3p**.

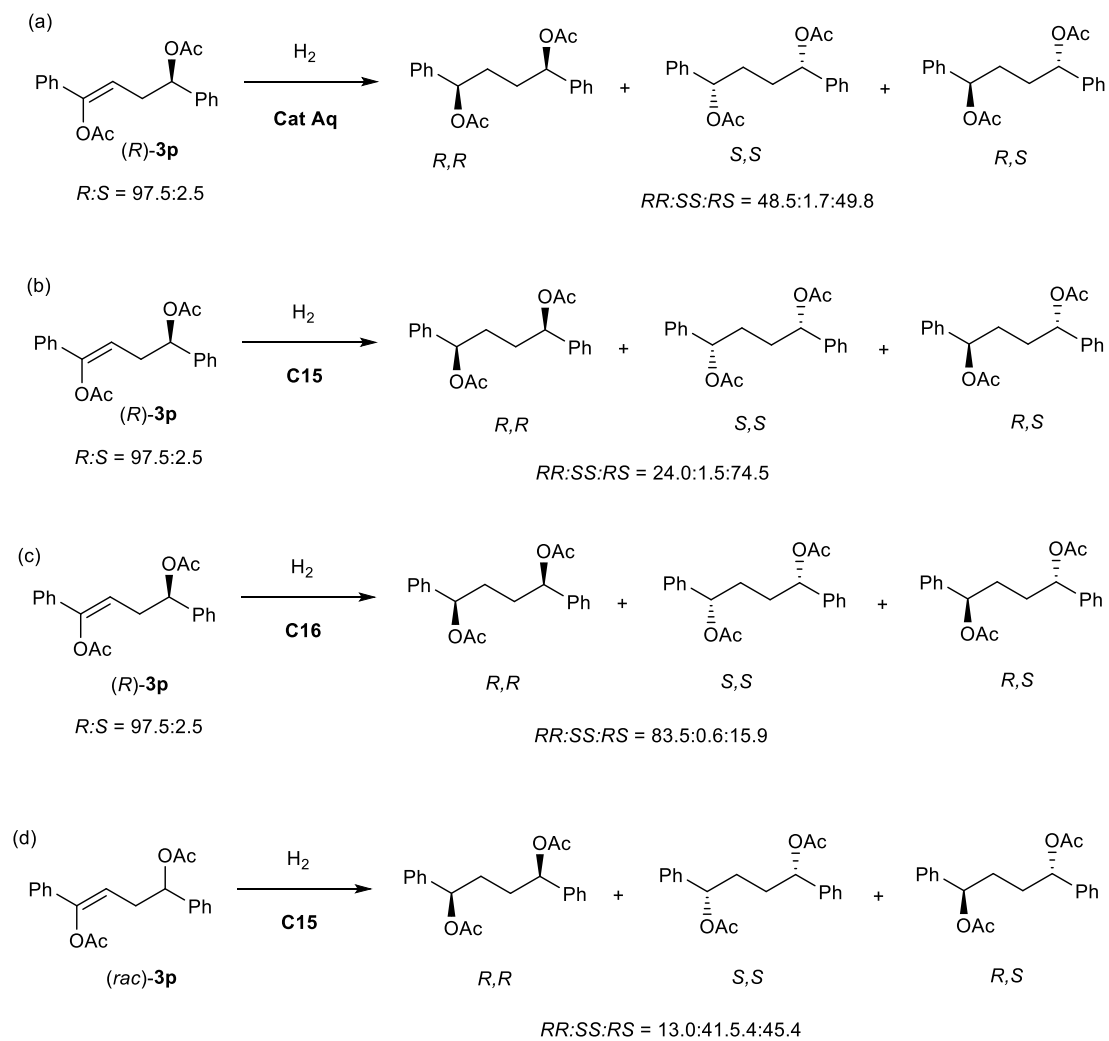
En primer lugar, se ha examinado la hidrogenación de *R*-**3p** con el catalizador quiral de rodio [Rh(COD)(DiPFc)]BF₄ [DiPFc = 1,1'-bis(diisopropilfosfino)ferroceno] en las condiciones estándar. Esta reacción da lugar a una mezcla *RR:SS:RS* = 48.5:1.7:49.8 (Esquema 41a), de acuerdo con una escaso control del sustrato en la

generación del segundo estereocentro. A continuación se ha investigado la hidrogenación de este sustrato con los catalizadores que contienen a los enantiómeros (*S,S*)-EtDuPhos (**C15**) y (*R,R*)-Et-Duphos (**C16**). El primero de ellos ofrece una relación de productos $RR:SS:RS = 24.0:1.5:74.5$ (Esquema 41b, 41c), mientras que **C16** produce una relación $RR:SS:RS = 83.5:0.6:15.9$. Si se tiene en cuenta la cantidad del enantiómero *S* en el sustrato de partida (un 2.5 % que tiene que emplearse en la formación del isómero *S,S* y la cantidad restante en la formación de *S,R*) puede estimarse que para el compuesto *R*-**3p** en un estado enantiopuro, la hidrogenación con el catalizador **C15** induce una configuración *S* en un 75 %. Un cálculo análogo con el producto obtenido con **C16** ofrece un valor a favor de una configuración *R* de un 86 %. Estos datos indican que en la segunda hidrogenación el catalizador determina la configuración del segundo estereocentro y además que el sustrato no ejerce un control muy fuerte en la segunda hidrogenación.

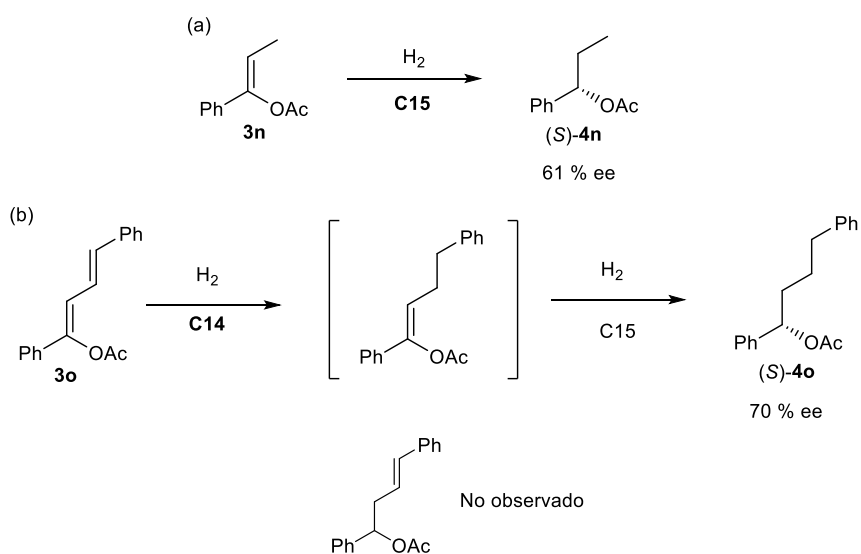
Por otra parte, se ha investigado la hidrogenación del compuesto *rac*-**3p**, con **C15** (Esquema 41d). Esta hidrogenación produce el correspondiente diacetato **4l** con un 52% ee. Este valor implica una observación interesante, puesto que es superior al obtenido en la hidrogenación del dieno **3l** con el mismo catalizador, que es de un 40 % ee, e indica por tanto una inducción de quiralidad opuesta en la primera hidrogenación.

En este contexto, se ha examinado también la hidrogenación de los sustratos **3n** y **3o** con **C15** (Esquema 42), que pueden ofrecer información complementaria sobre la segunda hidrogenación de **3p**. En primer lugar, la hidrogenación del sustrato **3n** con **C15** en las condiciones estándar da lugar a un 61 % ee (*S*), que corresponde a una relación $S/R = 80.5:19.5$, intermedia entre las obtenidas en la hidrogenación de (*R*)-**3p** con **C15** y **C16**. Finalmente, se ha examinado la hidrogenación del dieno **3o** que solo contiene un fragmento olefínico proquiral.

Este experimento se ideó con la finalidad de poder hidrogenar selectivamente el alqueno trisustituído, asistido por el acetato, frente al disustituído, para obtener información sobre la primera hidrogenación de **3l**. Sin embargo, la reactividad de este sustrato no se ajusta a esta suposición y el alqueno disustituído se hidrogena preferentemente, sin observarse el acetato homoalílico. En esta hidrogenación la enantioselectividad con **C14** es de un 70 % ee, que que corresponde a una relación $S/R = 85:15$, próxima a la selectividad calculada con **C16** en la hidrogenación de (*R*)-**3p**.



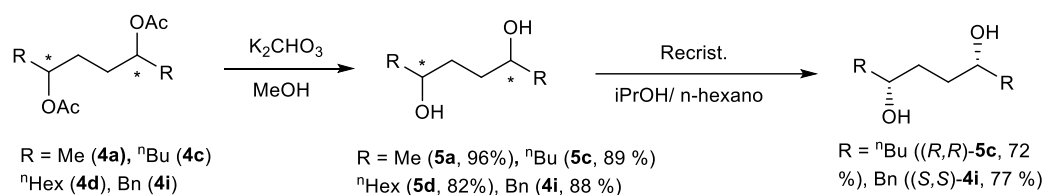
Esquema 41. Resultados obtenidos en la hidrogenación de **3p**.



Esquema 42. Hidrogenación de los sustratos **3n** y **3o**.

1.2.4.3.- Obtención de 1,4 dioles quirales

Una de las aplicaciones más interesantes del presente sistema catalítico es la obtención de 1,4 dioles quirales, que se pueden utilizar en la síntesis de ligandos nitrogenados y fosforados, y que representan un gran reto sintético.⁸³ Con este objetivo, se ha explorado la síntesis de algunos de estos dioles a partir de los productos de hidrogenación **4**. De forma satisfactoria, una simple deacetilación con K₂CO₃ en MeOH produce los dioles **5** limpiamente (Esquema 43). Estos compuestos se obtienen como una mezcla *rac/meso* con la misma proporción que la de los diacetatos de partida **4**, como sólidos de color blanco. Con el objetivo de separar el compuesto *meso* del diol enantiopuro, se ha estudiado la recrystalización de varios de estos dioles en diferentes disolventes. De estos intentos se ha concluido que el uso de una mezcla de *i*PrOH/ *n*-hexano en proporciones que varían según el diol, se han conseguido aislar de forma representativa los dioles (*R,R*)-**5c** y (*S,S*)-**5i** con rendimientos elevados.



Esquema 43. Ruta sintética para la obtención de 1,4 dioles quirales. Los rendimientos de los dioles enantiopuros están referidos a la cantidad de diol C₂ en el material de partida.

El seguimiento de estas recrystalizaciones puede realizarse conveniente mediante RMN de ¹³C{¹H}, ya que los carbonos metínicos de los compuestos *rac* y *meso* presentan señales diferenciadas, en las proximidades de 72 ppm. Como ejemplo representativo se muestran los espectros de **5c** (Figura 33), donde se observa la total desaparición de las señales correspondientes al compuesto *meso* tras la cristalización. Una utilidad fundamental de estos dioles es su transformación en los correspondientes sulfatos cíclicos. A partir de los dioles (*R,R*)-**5c** y (*S,S*)-**4i** se han preparado los sulfatos cíclicos **6c** (véase el apartado 1.2.4.4) y **6i**, descrito anteriormente por Corey, respectivamente.^{76b}

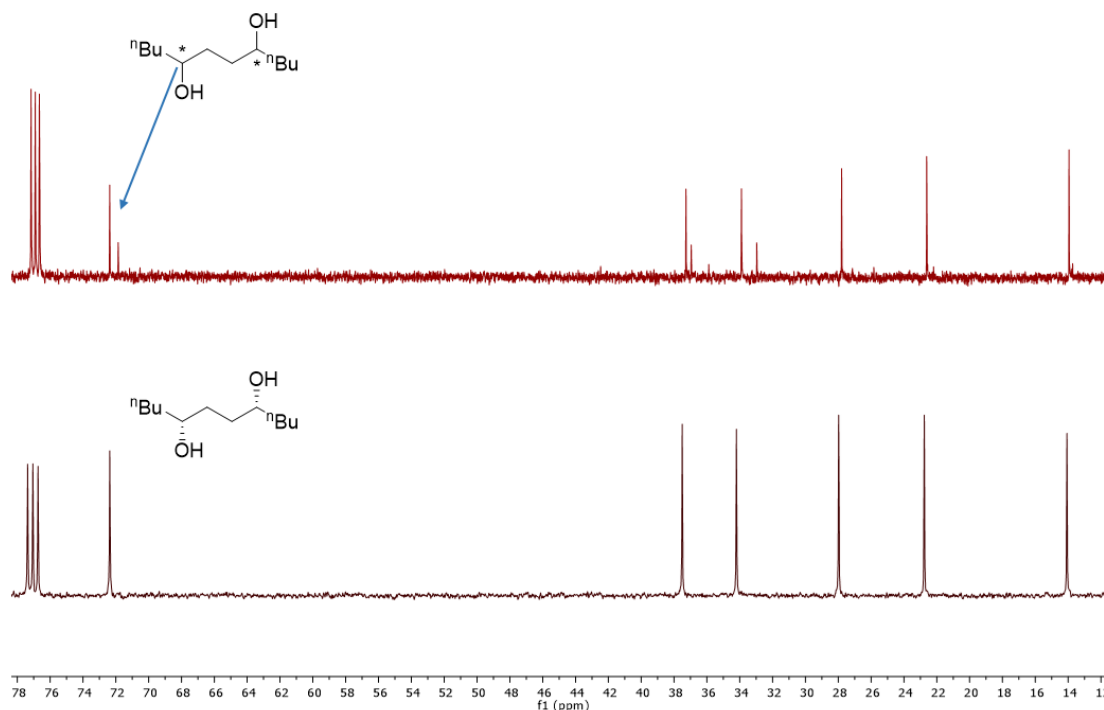


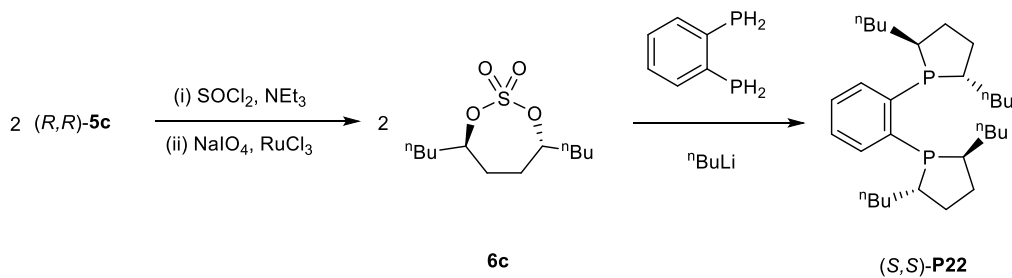
Figura 33. Espectros de $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN de la mezcla *rac/meso* de **5c** (superior) y **5c** enantiopuro (inferior)

1.2.4.4. Autoalimentación de la quiralidad del proceso: síntesis del ligando $n\text{Bu-Duphos}$

La capacidad de los catalizadores de rodio que contienen ligandos basados en fragmentos 2,5-dialquilsfosfolano (Me- y Et-Duphos y Me-BPE) en hidrogenar con una enantioselectividad elevada los dienos **3** con sustituyentes alquilo tiene una implicación de notable interés, puesto que este sistema puede emplearse para preparar 1,4-dioles con simetría C_2 , que constituyen el material de partida clave para la preparación de estas difosfinas. De este modo el presente sistema catalítico puede alimentar su propia quiralidad. Por ejemplo, **C14**, basado en el ligando (*S,S*)-Me-Duphos produce el diacetato (*R,R*)-**4a** con un 97 % ee (dr = 79:21), a partir del cual se podría obtener el (*R,R*)-1,4-hexanodiol que es efectivamente, el precursor del (*S,S*)-Me-Duphos.

Para demostrar la utilidad sintética de este sistema catalítico, se ha utilizado la presente metodología en preparar un nuevo miembro de la familia Duphos. De este modo se ha preparado el sulfato cíclico **6c** (Esquema 44) a partir del correspondiente diol enantiopuro (*R,R*)-**5c**. (obtenido a su vez del diacetato (*R,R*)-**4c**). La reacción del sulfato cíclico con 1,2-bis(fosfino)benceno produce limpiamente el ligando bis-

fosfolano benceno (*S,S*)-**P22**, que podría nombrarse como ⁿBu-Duphos. Finalmente a partir de este ligando se ha preparado el correspondiente precursor catalítico [Rh(COD)(*S,S*)-**P22**]BF₄. Este complejo, en las condiciones de reacción estándar produce (*R,R*)-**4c** con conversión completa y un 92% ee (dr = 72:28), aportando otro ejemplo de autoalimentación de la quiralidad.



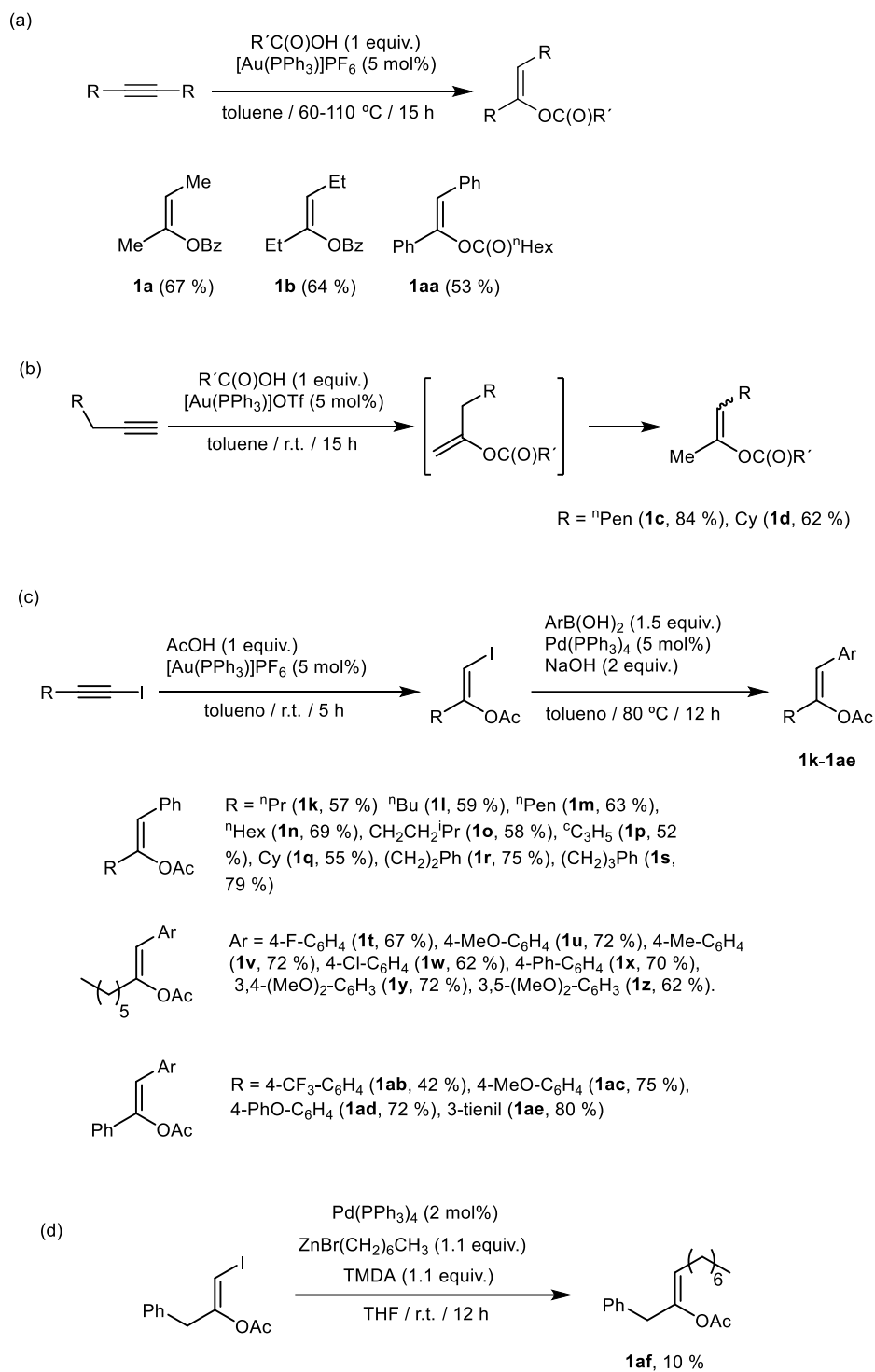
Esquema 44. Ruta sintética seguida para la obtención de **P22** a partir de **5c**

1.3.- PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

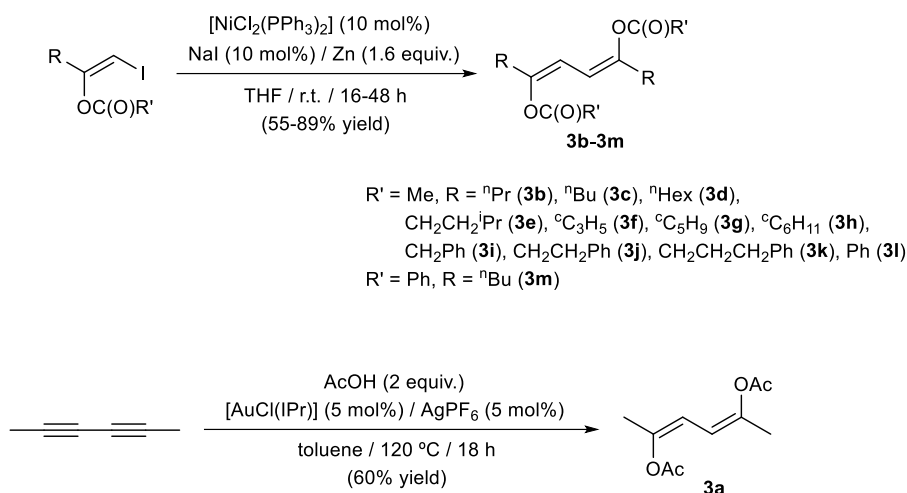
1.3.1. Consideraciones generales

Todos los procedimientos de síntesis y manipulación de compuestos descritos en esta memoria se han realizado bajo atmósfera de nitrógeno o argón, mediante técnicas de Schlenk ⁸⁴ o en el interior de la cámara seca MBRAUN 20G, excepto que se indique otro procedimiento. Los disolventes utilizados han sido secados utilizando agentes desecantes adecuados ⁸⁵, y posteriormente destilados en atmósfera de nitrógeno.

Los ésteres de enol **1a-1d**, **1k-1z**, **1aa-1af** y los dienos **3a-3m** han sido preparados por el grupo de Victorio Cadierno, del Laboratorio de Compuestos Organometálicos y Catálisis del Centro de Innovación en Química Avanzada de la Universidad de Oviedo, en el marco de una colaboración encaminada a explorar la utilidad sintética de la hidrogenación asimétrica de los ésteres de enol.^{7,34} A título informativo se indica que los sustratos **1a**, **1b** y **1aa** se obtienen por una adición de ácidos carboxílicos a alquinos internos simétricos catalizada por complejos de oro (Esquema 45a). Por su parte, los ésteres **1c** y **1d** se han obtenido como mezclas de sus isómeros *E* y *Z* por una adición semejante a un alquino terminal seguida de una etapa de isomerización (Esquema 45b). En lo que respecta a los compuestos **1k-1ae**, se han obtenido mediante la adición de un ácido carboxílico a un iodo-alquino, seguida de un acoplamiento tipo Suzuki (Esquema 45c). Por otra parte, en la preparación de **1af**, se ha empleado un acoplamiento de Negishi en la segunda etapa (Esquema 45d). Finalmente, el acetato de (*Z*)-1-fenil-1-propenilo (**1n**), se ha preparado mediante el método descrito en la bibliografía⁸⁶



Esquema 45. Métodos de preparación de los ésteres de enol **1k-1af**.



Esquema 46. Metodos de preparación de los dienos **3**.

En lo que respecta a los dienos **3** (Esquema 46), los compuestos **3b-3l** estos proceden de un homoacoplamiento de iodo-alcenos catalizado por níquel, mientras que **3a** se ha obtenido mediante la adición de ácido acético al 2,4-hexadieno catalizada por complejos de oro.

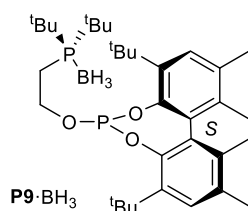
Los ligandos fosfina-fosfito **P1-P8** se han preparado de acuerdo con la metodología desarrollada previamente en nuestro laboratorio.⁸⁷ Por otra parte los ligandos **P11** y **P12** y los complejos **C14-C21** se han adquirido de fuentes comerciales y se han utilizados sin purificación adicional. El complejo [Rh(1,2-bis[(2*S*,5*S*)-2,5-dimetilfosfolano]benceno)(1,5-ciclooctadieno)]BF₄ (**C13**) se ha preparado utilizando el correspondiente bisfosfolano comercial (**P13**) mediante la metodología descrita en la bibliografía.⁵

Los espectros de RMN se han registrado en espectrómetros Bruker modelos DPX-300, DPX-400 y DPX-500. Los desplazamientos de los espectros de ³¹P {¹H} tienen como referencia externa H₃PO₄ 85 %. Los espectros de ¹³C {¹H} y ¹H tienen como referencia las señales residuales del disolvente usado, y sus desplazamientos químicos se indican en ppm con respecto al tetrametilsilano. Los espectros de IR se han

registrado en un espectrofotómetro Bruker Vector 22. Los cromatogramas de HPLC se han llevado a cabo en un cromatógrafo Waters 2690 y los cromatogramas en fase gas en un cromatógrafo de gases Hewlett-Packard modelo 6890. Los análisis elementales han sido realizados por el servicio de microanálisis del Instituto de Investigaciones Químicas, y los espectros de masas de alta resolución (HRMS) se han llevado a cabo en el servicio de espectrometría de masas del Centro de Investigación, Tecnología e Innovación de la Universidad de Sevilla (CITIUS).

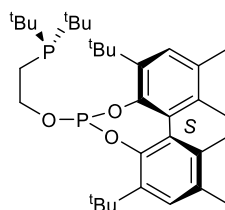
En esta Introducción, el contenido se ha estructurado en el orden ligandos, precursores catalíticos, sustratos y productos de hidrogenación. No obstante, el ligando P22 y su correspondiente precursor de rodio se han incluido al final de la introducción al corresponder a una aplicación sintética de la hidrogenación de los dienos.

1.3.2. Síntesis de los ligandos P9 y P10



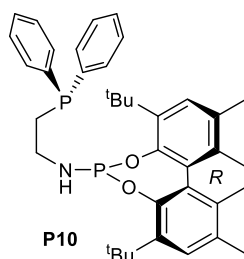
(S)-2-(Di-*tert*-butilfosfino)etil-1,1'-(3,3'-di-*tert*-butil-5,5',6,6'-tetrametil)-bifen-2,2'-diil fosfito borano (P9·BH₃). Sobre una disolución de (2-hidroxietil)di-*tert*-butilfosfina borano (0.020 g, 0.1 mmol) y Et₃N (30 μL, 0.22 mmol) en tolueno (2 mL) se añade gota a gota una disolución de (*S*)-5,5'-di-*tert*-butil-3,3',4,4'-tetrametil-1,1'-bifen-2,2'-diil fosfocloridito (0.041 g, 0.1 mmol). La suspensión resultante se deja en agitación durante 16 h, se evapora bajo presión reducida y el residuo obtenidose suspende en Et₂O (10 mL) y se filtra por un lecho de alúmina neutra. El filtrado se

evapora dando lugar a **P9**·**BH₃** como un sólido blanco de aspecto espumoso (0.049 g, 88 %). **¹H RMN** (C₆D₆, 500 MHz): δ = 7.29 (s, 1H, Ar-H), 7.21 (s, 1H, Ar-H), 4.15 (m, 1H, OCHH), 3.91 (m, 1H, OCHH), 2.23 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.07 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.98 (m, 1H, PCHH), 1.86 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.81 (m, 1H, PCHH), 1.70 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.59 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.58 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.93 (d, *J*(H-P) = 2.5 Hz, 9H, C(CH₃)₃), 0.91 (d, *J*(H-P) = 2.5 Hz, 9H, C(CH₃)₃), 0.65 (sa, BH₃); **³¹P{¹H} RMN** (C₆D₆, 162 MHz): δ = 126.3 (P-O), 41.3 (d, *J*(P-B) = 62 Hz, P-B); **¹³C{¹H} RMN** (C₆D₆, 125 MHz): δ = 146.2 (d, *J*(C-P) = 4 Hz, C_q arom), 146.2 (C_q arom), 138.2 (d, *J*(C-P) = 2 Hz, C_q arom), 137.4 (C_q arom), 135.6 (C_q arom), 134.9 (C_q arom), 132.7 (C_q arom), 132.6 (C_q arom), 132.2 (d, *J*(C-P) = 5 Hz, C_q arom), 131.2 (d, *J*(C-P) = 2 Hz, C_q arom), 129.1 (CH arom), 128.3 (CH arom), 62.9 (dd, *J*(C-P) = 4, 5 Hz, OCH₂), 35.0 (C(CH₃)₃), 34.9 (C(CH₃)₃), 31.9 (d, *J*(C-P) = 8 Hz, C(CH₃)₃), 31.7 (d, *J*(C-P) = 8 Hz, C(CH₃)₃), 31.6 (d, *J*(C-P) = 5 Hz, C(CH₃)₃), 31.3 (C(CH₃)₃), 27.5 (C(CH₃)₃), 27.4 (C(CH₃)₃), 20.8 (d, *J*(C-P) = 25 Hz, PCH₂), 20.5 (Ar-CH₃), 20.4 (Ar-CH₃), 16.8 (Ar-CH₃), 16.5 (Ar-CH₃); **HRMS (ESI):** *m/z* 587.3960, [M+H]⁺ (calculado para C₃₄H₅₈O₃BP₂: 587.3946).



(S)-2-(Di-*tert*-butilfosfino)etil-1,1'-(3,3'-di-*tert*-butil-5,5',6,6'-tetrametil)-bifen-2,2'-diil fosfito (P9**).** Una mezcla de (*S*)-2-(di-*tert*-butilfosfinoborano)etil-1,1'-(3,3'-di-*tert*-butil-5,5',6,6'-tetrametil)bifen-2,2'-diil fosfito (0.020 g, 0.03 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (0.0184 g, 0.16 mmol) en tolueno (2 mL) se agita a 70 °C durante 72 h. La suspensión resultante se lleva a sequedad, se redisuelve en Et₂O, se

filtra en alúmina neutra y se evapora bajo presión reducida, dando lugar a **P9** como un sólido espumoso de color blanco (0.016 g, 89 %). $[\alpha]_D^{20} = +141^\circ$ (*c* 0.1, THF). $^1\text{H RMN}$ (C_6D_6 , 500 MHz): $\delta = 7.18$ (s, 1H, Ar-H), 7.16 (s, 1H, Ar-H), 3.66 (m, 1H, OCHH), 3.51 (m, 1H, OCHH), 2.25 (s, 3H, Ar-CH₃), 2.24 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.81 (s, 3H, Ar-CH₃), 1.75 (m, 4H, Ar-CH₃ y PCHH), 1.58 (m, 1H, PCHH), 1.47 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.03 (d, $J(\text{H-P}) = 11.5$ Hz, 9H, C(CH₃)₃), 0.93 (d, $J(\text{H-P}) = 11.5$ Hz, 9H, C(CH₃)₃); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (C_6D_6 , 162 MHz): $\delta = 128.2$ (s, P-O), 18.1 (s, P-C); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (C_6D_6 , 125 MHz): $\delta = 145.9$ (d, $J(\text{C-P}) = 4$ Hz, C_q arom), 145.7 (d, $J(\text{C-P}) = 2$ Hz, C_q arom), 138.5 (d, $J(\text{C-P}) = 3$ Hz, C_q arom), 137.3 (C_q arom), 135.3 (d, $J(\text{C-P}) = 1$ Hz, C_q arom), 134.8 (d, $J(\text{C-P}) = 1$ Hz, C_q arom), 132.9 (d, $J(\text{C-P}) = 1$ Hz, C_q arom), 132.1 (d, $J(\text{C-P}) = 1$ Hz, C_q arom), 132.0 (d, $J(\text{C-P}) = 5$ Hz, C_q arom), 130.9 (d, $J(\text{C-P}) = 3$ Hz, C_q arom), 128.5 (d, $J(\text{C-P}) = 1$ Hz, CH arom), 128.1 (CH arom), 67.1 (OCH₂), 34.9 (Ar-C(CH₃)₃), 34.9 (Ar-C(CH₃)₃), 31.5 (d, $J(\text{C-P}) = 5$ Hz, Ar-C(CH₃)₃), 31.3 (d, $J(\text{C-P}) = 10$ Hz, PC(CH₃)₃), 31.2 (Ar-C(CH₃)₃), 31.1 (d, $J(\text{C-P}) = 10$ Hz, PC(CH₃)₃), 29.7 (d, $J(\text{C-P}) = 6$ Hz, PC(CH₃)₃), 29.5 (d, $J(\text{C-P}) = 6$ Hz, PC(CH₃)₃), 24.8 (dd, $J(\text{C-P}) = 22, 2$ Hz, PCH₂), 20.5 (Ar-CH₃), 20.5 (Ar-CH₃), 16.7 (Ar-CH₃), 16.5 (Ar-CH₃); HRMS (ESI): m/z 573.3625, $[\text{M}+\text{H}]^+$ (calculado para C₃₄H₅₅O₃P₂: 573.3621).



(R)-2-(Difenilfosfino)etil-1,1'-(3,3'-di-*terc*-butil-5,5',6,6'-tetrametil)bifen-2,2'-diil fosforamidito (P10). Sobre una disolución de 2-aminoetildisfenilfosfina

(0.0458 g, 0.2 mmol) y NEt_3 (56 μL , 0.6 mmol) en tolueno (3 mL), se añade gota a gota una disolución de (*R*)-5,5'-di-*terc*-butil-3,3',4,4'-tetrametil-1,1'-bifen-2,2'-diil fosfocloridito (0.082 g, 0.2 mmol). La suspensión resultante se deja en agitación 16h, se lleva a sequedad bajo vacío y el residuo blanco resultante se suspende en Et_2O y se filtra por un lecho de alúmina neutra. El filtrado se evapora, para dar **P10** como un sólido blanco de aspecto espumoso (0.077 g, 63 %). $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -119^\circ$ (*c* 0.5, THF). **^1H RMN** (C_6D_6 , 500 MHz): δ 7.33 (m, 4H, Ar-H), 7.25 (s, 1H, Ar-H), 7.18 (s, 1H, Ar-H), 7.03 (m, 6H, Ar-H), 2.91 (ma, 1H, NH), 2.63 (m, 2H, CHH), 2.13 (s, 3H, CH_3), 2.10 (s, 3H, CH_3), 2.00 (m, 2H, CHH), 1.82 (s, 3H, Ar- CH_3), 1.73 (s, 3H, Ar- CH_3), 1.66 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.51 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); **$^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN** (C_6D_6 , 202 MHz) $\delta = 138.8$ (PO), -21.9 (PC); **$^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN** (125 MHz, C_6D_6): δ 147.8 (C_q arom), 146.2 (d, $J(\text{C-P}) = 5$ Hz, C_q arom), 139.0 (C_q arom), 138.8 (C_q arom), 138.5 (C_q arom), 138.4 (C_q arom), 137.9 (d, $J(\text{C-P}) = 3$ Hz, C_q arom), 137.1 (2 C_q arom), 134.7 (C_q arom), 134.1 (C_q arom), 132.7 (d, $J(\text{C-P}) = 3$ Hz, 2 CH arom), 132.5 (d, $J(\text{C-P}) = 3$ Hz, 2 CH arom), 132.7 (d, $J(\text{C-P}) = 5$ Hz, C_q arom), 131.7 (CH arom), 131.6 (d, $J(\text{C-P}) = 3$ Hz, C_q arom), 130.8 (CH arom), 128.4 (2 CH arom), 128.3 (2 CH arom), 128.3 (CH arom), 127.6 (CH arom), 37.5 (dd, $J(\text{C-P}) = 23, 8$ Hz, NCH_2), 34.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.2 (dd, $J(\text{C-P}) = 14, 2$ Hz, PCH_2), 31.3 (d, $J(\text{C-P}) = 5$ Hz, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 20.1 (Ar- CH_3), 20.0 (Ar- CH_3), 16.5 (Ar- CH_3), 16.2 (Ar- CH_3); HRMS (ESI): m/z 612.3144, $[\text{M}+\text{H}]^+$, (calculado para $\text{C}_{38}\text{H}_{48}\text{O}_2\text{NP}_2$: 612.3155).

1.3.3 Síntesis de los complejos C9 y C10

[Rh(COD)(P9)]BF₄ (C9). Sobre una disolución en agitación de [Rh(COD)₂]BF₄ (0.017 g, 0.042 mmol) en diclorometano (2 mL), se añade (*S*)-2-(Di-*tert*-butilfosfino)etil-1,1'-(3,3'-di-*tert*-butil-5,5',6,6'-tetrametil)bifen-2,2'-diil fosfito (0.0245 g, 0.042 mmol) y la mezcla que resulta se agita durante 4 h. La mezcla obtenida se concentra, se precipita con Et₂O. El sólido obtenido se lava con Et₂O (3 × 2 mL) y se seca bajo vacío para obtener **C9** como un sólido de color naranja (0.032 g, 89 %). **¹H RMN** (CD₂Cl₂, 400 MHz): δ = 7.30 (s, 1H, Ar-CH), 7.21 (s, 1H, Ar-CH), 6.24 (m, 1H, =CH COD), 5.99 (m, 1H, =CH COD), 5.54 (m, 1H, =CH COD), 4.57 (m, 1H, CHHO), 4.39 (m, 1H, CHHO), 3.45 (m, 1H, =CH COD), 2.44 (m, 2H, CH₂, COD), 2.34 (m, 2H, CH₂, COD), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.24 (m, 7H, CH₃ + 2 CH₂ COD), 2.10 (m, 1H, PCHH), 2.01 (m, 1H, PCHH), 1.80 (s, 3H, CH₃), 1.69 (s, 3H, CH₃), 1.62 (s, 9H, Ar-C(CH₃)₃), 1.59 (d, *J*(H-P) = 13.6 Hz, 9H, PC(CH₃)₃), 1.38 (s, 9H, Ar-C(CH₃)₃), 1.26 (d, *J*(H-P) = 13.1 Hz, 9H, C(CH₃)₃); **³¹P{¹H} RMN** (CD₂Cl₂, 162 MHz): δ = 121.3 (dd, *J*(P-Rh) = 250 Hz, *J*(P-P) = 48 Hz, P-O), 23.9 (dd, *J*(P-Rh) = 134 Hz, *J*(P-P) = 48 Hz, P-O); **¹³C{¹H} RMN** (CD₂Cl₂, 100 MHz): δ = 145.5 (d, *J*(C-P) = 8 Hz, C_q arom), 144.9 (d, *J*(C-P) = 14 Hz, C_q arom), 137.5 (d, *J*(C-P) = 2 Hz, C_q arom), 137.4 (d, *J*(C-P) = 4 Hz, C_q arom), 136.7 (d, *J*(C-P) = 1 Hz, C_q arom), 136.0 (d, *J*(C-P) = 2 Hz, C_q arom), 134.5 (d, *J*(C-P) = 2 Hz, C_q arom), 134.4 (d, *J*(C-P) = 2 Hz, C_q arom), 129.5 (d, *J*(C-P) = 2 Hz, C_q arom), 129.5 (d, *J*(C-P) = 2 Hz, C_q arom), 128.9 (CH arom), 128.8 (CH arom), 114.2 (dd, *J*(C-P) = 11 Hz, *J*(C-Rh) = 5 Hz, =CH COD), 101.8 (dd, *J*(C-P) = 14 Hz, *J*(C-Rh) = 5 Hz, =CH COD), 99.3 (dd, *J*(C-P) = 10 Hz, *J*(C-Rh) = 4 Hz, =CH COD), 84.0 (dd, *J*(C-P) = 13 Hz, *J*(C-Rh) = 7 Hz, =CH COD), 65.2 (CH₂O), 39.7 (d, *J*(C-P) = 14 Hz, PC(CH₃)₃), 38.9 (d, *J*(C-P) = 11 Hz, PC(CH₃)₃), 35.2 (Ar-C(CH₃)₃), 35.0 (Ar-

C(CH₃)₃, 32.8 (Ar-C(CH₃)₃), 32.2 (CH₂ COD), 31.8 (Ar-C(CH₃)₃), 31.6 (d, $J(\text{C-P}) = 5$ Hz, PC(CH₃)₃), 30.1 (CH₂ COD), 30.1 (CH₂ COD), 29.9 (d, $J(\text{C-P}) = 4$ Hz, PC(CH₃)₃), 27.8 (CH₂ COD), 20.5 (Ar-CH₃), 20.3 (Ar-CH₃), 20.2 (dd, $J(\text{P-P}) = 20$ Hz, $J(\text{P-P}) = 7$ Hz, PCH₂), 16.6 (Ar-CH₃), 16.3 (Ar-CH₃); **Análisis elemental:** C 57.51 %, H 7.44 %. (calculado para C₄₂H₆₆BF₄O₃P₂Rh: C 57.94 %, H 7.64 %).

[Rh((R)-P10)(NBD)]BF₄ (C10). Sobre una disolución en agitación de [Rh(NBD)₂]BF₄ (0.049 g, 0.14 mmol) en diclorometano (3 mL) se añade gota a gota de una disolución de (R)-2-(Difenilfosfino)etil-1,1'-(3,3'-di-*terc*-butil-5,5',6,6'-tetrametil)bifen-2,2'-diil fosforamidito (0.077 g, 0.15 mmol) en diclorometano (2 mL). La disolución se mantiene en agitación 2 h, posteriormente se concentra y se precipita el complejo con *n*-hexano. El sólido obtenido se filtra, se lava con Et₂O (3 × 3 mL) y se seca bajo vacío para dar **C10** como un sólido de color naranja (0.062 g, 66 %). **¹H RMN** (CD₂Cl₂, 500 MHz): $\delta = 8.04$ (m, 2H, Ar-H), 7.69 (m, 1H, Ar-H), 7.63 (m, 2H, Ar-H), 7.55 (m, 3H, Ar-H), 7.31 (s, 1H, Ar-H), 7.22 (t, 3H, Ar-H), 5.84 (s, 1H, =CH NBD), 5.36 (s, 1H, =CH NBD), 4.67 (s, 1H, =CH, NBD), 4.08 (s, 1H, CH, NBD), 3.79 (s, 1H, =CH, NBD), 3.74 (s, 1H, CH, NBD), 3.64 (s, 1H, NH), 3.37 (m, 1H, CHH), 2.98 (m, 1H, CHH), 2.40 (m, 1H, CHH), 2.31 (s, 3H, CH₃), 2.25 (s, 3H, CH₃), 2.21 (m, 1H, CHH), 1.82 (s, 3H, CH₃), 1.78 (s, 3H, CH₃), 1.64 (m, 2H, CH₂ NBD), 1.61 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.45 (s, 9H, C(CH₃)₃). **³¹P {¹H} RMN** (202 MHz, CD₂Cl₂): $\delta = 122.3$ (dd, $J(\text{P-Rh}) = 237$ Hz, $J(\text{P-P}) = 65$ Hz, PO), 15.5 (dd, $J(\text{P-Rh}) = 151$ Hz, $J(\text{P-P}) = 65$ Hz, PC). **¹³C {¹H} RMN** (CD₂Cl₂, 100 MHz): $\delta = 145.3$ (d, $J(\text{C-P}) = 6$ Hz, C_q arom), 143.0 (d, $J(\text{C-P}) = 13$ Hz, C_q arom), 137.3 (d, $J(\text{C-P}) = 2$ Hz, C_q arom), 137.2 (d, $J(\text{C-P}) = 4$ Hz, C_q arom), 135.9 (d, $J(\text{C-P}) = 2$ Hz, C_q arom), 135.3 (d, $J(\text{C-P}) = 2$ Hz, C_q arom), 134.9 (d, $J(\text{C-P}) = 13$ Hz, 2 CH arom), 134.8 (d, $J(\text{C-P}) = 13$ Hz, 2 CH arom), 133.9 (d,

Capítulo 1

$J(\text{C-P}) = 2 \text{ Hz}$, C_q arom), 133.6 (d, $J(\text{C-P}) = 2 \text{ Hz}$, C_q arom), 132.6 (d, $J(\text{C-P}) = 2 \text{ Hz}$, C_q arom), 131.1 (d, $J(\text{C-P}) = 2 \text{ Hz}$, 2 C_q arom), 130.6 (d, $J(\text{C-P}) = 2 \text{ Hz}$, CH arom), 130.5 (CH arom), 130.4 (CH arom), 129.7 (d, $J(\text{C-P}) = 11 \text{ Hz}$, 2 CH arom), 129.5 (d, $J(\text{C-P}) = 10 \text{ Hz}$, 2 CH arom), 128.8 (d, $J(\text{C-P}) = 2 \text{ Hz}$, CH arom), 128.3 (CH arom), 96.9 (dd, $J(\text{C-Rh}) = 12 \text{ Hz}$, $J(\text{C-P}) = 5 \text{ Hz}$, =CH NBD), 93.0 (dd, $J(\text{C-Rh}) = 12 \text{ Hz}$, $J(\text{C-P}) = 5 \text{ Hz}$, =CH NBD), 92.2 (ddd, $J(\text{C-Rh}) = 12 \text{ Hz}$, $J(\text{C-P}) = 6 \text{ Hz}$, $J(\text{C-P}) = 3 \text{ Hz}$, =CH NBD), 76.7 (m, =CH NBD), 70.6 (CH_2 NBD), 54.7 (CH NBD), 54.2 (CH NBD), 36.3 (dd, $J(\text{C-P}) = 14, 4 \text{ Hz}$, N- CH_2), 35.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.8 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.7 (dd, $J(\text{C-P}) = 30, 6 \text{ Hz}$, P- CH_2), 20.2 (Ar- CH_3), 20.0 (Ar- CH_3), 16.3 (Ar- CH_3), 16.2 (Ar- CH_3); **HRMS (ESI):** m/z 806.2759, $[\text{M}]^+$ (calculado para $\text{C}_{45}\text{H}_{55}\text{O}_2\text{NP}_2\text{Rh}$: 806.2758).

1.3.4.- Síntesis de sustratos

1.3.4.1.- Síntesis de los ésteres de enol 1e-1j

Procedimiento representativo para la síntesis de ésteres de enol 1e-1j. Se lava NaH (1.10 g, 60% en aceite mineral, 28.0 mmol) con varias fracciones de pentano seco ($3 \times 15 \text{ mL}$) y finalmente se disuelve en 1,2-dimetoxietano anhidro (10 mL). Sobre esta disolución se añade gota a gota una disolución de 1-(4-metoxifenil)-propan-2-ona (2.62 g, 16.0 mmol) en 1,2-dimetoxietano (10 mL). La mezcla obtenida se agita durante 1 h, produciendo una suspensión amarilla intensa, que se deja decantar durante 1 h. El sobrenadante se añade gota a gota sobre anhídrido acético destilado (3.3 mL, 34 mmol) enfriado a $0 \text{ }^\circ\text{C}$. Tras la adición del sobrenadante, se lava el NaH residual con 1,2-dimetoxietano (10 mL), se deja decantar la suspensión 30 min y se añade el

sobrenadante lentamente sobre la disolución de anhídrido. La mezcla obtenida se agita durante 30 min a temperatura ambiente y se añade sobre una mezcla de *n*-hexano (50 mL), agua (50 mL) y NaHCO₃ (5 g, 60 mmol). La mezcla se agita vigorosamente durante 1 h para asegurar la hidrólisis del exceso de anhídrido y la neutralización del ácido acético. Se separan las fases y la acuosa se extrae con *n*-hexano (30 mL). Las fracciones de *n*-hexano se unen y se secan sobre MgSO₄, se filtra la suspensión y se evapora el disolvente. El aceite resultante se purifica mediante cromatografía en columna de sílice, utilizando una mezcla *n*-hexano /AcOEt (90:10), para dar **1e** como un aceite de color naranja pálido (2.37 g, 72 %, *Z/E* = 97:3).

(Z)-acetato de 1-(4-metoxifenil)prop-1-en-2-ilo (1e): Obtenido mediante el procedimiento representativo como un aceite anaranjado (72 %, *Z/E* = 97:3); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.30 (d, *J*(H,H) = 8.7 Hz, 2H, Ar-H), 6.84 (d, *J*(H-H) = 8.7 Hz, 2H, Ar-H), 5.89 (s, 1H, =CH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.19 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃); **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 168.7, 158.5, 144.8, 129.4 (2C), 127.2, 115.9, 113.8 (2C), 55.2, 21.2, 20.6; **IR (film, cm⁻¹):** ν = 1753 (s, C=O), 1680 (m, C=C); **HRMS (ESI):** *m/z* 229.0827, [M+Na]⁺ (calculado para C₁₂H₁₄O₃Na: 229.0835).

(Z)-acetato de 1-(4-metilfenil)prop-1-en-2-ilo (1f): Obtenido mediante el procedimiento representativo como un líquido amarillento (91 %, *Z/E* = 96:4); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.29 (d, *J*(H-H) = 8.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.15 (d, *J*(H-H) = 8.1 Hz, 2H, Ar-H), 5.96 (s, 1H, =CH), 2.36 (s, 3H, CH₃), 2.23 (s, 3H, CH₃), 2.12 (s, 3H, CH₃); **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 168.6, 145.6, 136.7, 131.6, 129.1 (2C), 128.0 (2C), 116.4, 21.2, 21.2, 20.7; **IR (film, cm⁻¹):** ν = 1756 (s, C=O), 1682 (m, C=C); **HRMS (ESI):** *m/z* [M+Na]⁺ 213.0878, (calculado para C₁₂H₁₄O₂Na: 213.0886).

(Z)-acetato de 1-(4-fluorofenil)prop-1-en-2-ilo (1g): Obtenido mediante el procedimiento representativo como un líquido anaranjado (78 %, *Z/E* = 99:1); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.32 (m, 2H, Ar-H), 6.98 (t, *J*(H-H) = 8.8 Hz, 2H, Ar-H), 5.91 (s, 1H, =CH), 2.18 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃); **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 168.6, 161.7 (d, *J*(C-F) = 247 Hz), 146.2, 130.6 (d, *J*(C-F) = 3 Hz), 129.8 (d, *J*(C-F) = 8 Hz, 2C), 115.5 (d, *J*(C,F) = 6 Hz, 2C), 115.2, 21.2, 20.7; **IR (film, cm⁻¹):** ν = 1757 (s, C=O), 1685 (m, C=C); **HRMS (ESI):** *m/z* [M+Na]⁺ 217.0630, (calculado para C₁₁H₁₁O₂FNa: 217.0635).

(Z)-acetato de 1-(2-metoxifenil)prop-1-en-2-ilo (1h): Obtenido mediante el procedimiento representativo como un líquido anaranjado (72 %, *Z/E* = 99:1); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.45 (d, *J*(H-H) = 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.21 (m, 1H, Ar-H), 6.89 (m, 2H, Ar-H), 6.26 (s, 1H, =CH), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 2.14 (s, 3H, CH₃), 2.13 (s, 3H, CH₃); **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 168.8, 156.5, 146.2, 128.9, 128.3, 123.3, 120.3, 111.1, 110.5, 55.5, 21.1, 20.8; **IR (film, cm⁻¹):** ν = 1754 (s, C=O), 1681 (m, C=C); **HRMS (ESI):** *m/z* [M+Na]⁺ 229.0829 (calculado para C₁₂H₁₄O₃Na: 229.0835).

(Z)-acetato de 1-(3,4-dimetoxifenil)prop-1-en-2-ilo (1i): Obtenido mediante el procedimiento representativo como un líquido anaranjado (9 %, *Z/E* = 98:2); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 6.95 (d, *J*(H-H) = 1.9 Hz, 1H, Ar-H), 6.90 (d, *J*(H-H) = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 6.80 (d, *J*(H-H) = 8.4 Hz, 1H, Ar-H), 5.89 (s, 1H, =CH), 3.87 (s, 3H, O-CH₃), 3.86 (s, 3H, O-CH₃), 2.19 (s, 3H, CH₃), 2.06 (d, *J*(H-H) = 0.9 Hz, 3H, CH₃); **¹³C{¹H} RMN:** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 168.6, 148.7, 148.2, 145.1, 127.5, 121.1, 116.3,

111.4, 111.1, 56.0, 55.8, 21.3, 20.7; **IR (film, cm⁻¹):** $\nu = 1753$ (s, C=O), 1680 (m, C=C); **HRMS (ESI):** m/z [M+Na]⁺ 259.0938 (calculado para C₁₃H₁₆O₄Na: 259.0941).

(Z)-acetato de 1-fenilbutil-1-en-2-ilo (1j): Obtenido mediante el procedimiento representativo como un líquido anaranjado (62 %, *Z/E* = 99:1); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.38$ (d, $J(\text{H-H}) = 7.7$ Hz, 2H, Ar-H), 7.31 (t, $J(\text{H-H}) = 7.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.21 (t, $J(\text{H-H}) = 7.5$ Hz, 1H, Ar-H), 5.99 (s, 1H, =CH), 2.42 (q, $J(\text{H-H}) = 7.6$ Hz, 2H, CH₂), 2.19 (s, 3H, CH₃), 1.17 (t, $J(\text{H-H}) = 7.7$ Hz, 3H, CH₃); **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 168.7, 151.4, 134.6, 128.4, 128.3$ (2C), 127.0 (2C), 114.9, 27.5, 21.2, 11.4; **IR (film, cm⁻¹):** $\nu = 1757$ (s, C=O), 1679 (m, C=C); **HRMS (ESI):** m/z 213.0882, [M+Na]⁺ (calculado para C₁₂H₁₄O₂Na: 213.0886).

Síntesis del acetato de 1-(4-metoxifenil)prop-1-en-2-ilo (1e) como mezcla de isómeros Z/E. Una mezcla de 1-(4-metoxifenil)-propan-2-ona (2.0 g, 12 mmol), acetato de isopropenilo (2.16 g, 21.6 mmol) y ácido *p*-toluensulfónico (23.1 mg, 0.14 mmol) se calienta a reflujo durante 24 h.. La mezcla resultante se disuelve en AcOEt (15 mL) y la disolución se añade una disolución saturada de NaHCO₃ (15 mL), dejándose la mezcla en agitación durante 30 min. Se separan las fases y la orgánica se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora el disolvente bajo presión reducida para obtener el producto **1e** como un aceite de color marrón como una mezcla de isómeros en proporción *E/Z* = 1.4:1 (2.1 g, 80 %). **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): Isómero *Z* (asignado mediante 2D-NOESY): $\delta = 7.30$ (d, $J(\text{H,H}) = 8.7$ Hz, 2H, Ar-H), 6.84 (d, $J(\text{H-H}) = 8.7$ Hz, 2H, Ar-H), 5.89 (s, 1H, =CH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.19 (s, 3H, CH₃), 2.07 (s, 3H, CH₃); Isómero *E*: $\delta = 7.30$ (d, $J(\text{H,H}) = 8.7$ Hz, 2H, Ar-H), 6.88 (d, $J(\text{H-H}) = 8.7$ Hz, 2H, Ar-H), 6.20 (s, 1H, =CH), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 2.18 (s, 3H, CH₃), 2.11 (d, $J(\text{H-H}) = 1$ Hz, 3H, CH₃).

1.3.4.2- Síntesis de los sustratos 3o y 3p

Acetato de (*E,E*)-1,4-difenil-1,3-butadien-1-ilo (3o). Este compuesto se ha preparado mediante una adaptación del método de Trofimov para la preparación de la 1,4-difenil-3-buten-2-ona, a partir del correspondiente enolato de potasio,⁸⁸ por reacción del mismo con anhídrido acético. En DMSO seco (10 mL) se disuelven acetofenona (0.48 mL, 3.6 mmol) y KO^tBu (0.408 g, 3.6 mmol) y sobre la mezcla resultante se añade fenil-acetileno (0.371 g, 3.6 mmol). La mezcla resultante se calienta a 100 °C 30 min, cambiando el color de la mezcla a rojo intenso. Posteriormente se deja alcanzar la temperatura ambiente y se añade Ac₂O (0.34 mL, 3.6 mmol) lentamente y la mezcla se deja en agitación durante 16 h. A continuación, se añade lentamente agua desionizada (10 mL) y la mezcla obtenida se extrae en Et₂O (20 mL). La disolución obtenida se lava con agua desionizada (3 × 10 mL), se seca sobre MgSO₄ y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El aceite obtenido se lava con *n*-hexano (2 × 2 mL) y el sólido obtenido se recristaliza de una mezcla *n*-hexano-diclorometano (2:1) para dar **3o** como agujas cristalinas de color blanco (0.12 g, 12 %). **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.51 (m, 4H, Ar-H), 7.37 (m, 6H, Ar-H), 6.96 (dd, *J*(H-H) = 15.6, 10.8 Hz, 1H, =CH), 6.79 (d, *J*(H-H) = 15.8 Hz, 1H, =CH), 6.69 (d, *J*(H-H) = 10.8 Hz, 1H, =CH), 2.45 (s, 3H, CH₃); **¹³C{¹H} RMN**: (CDCl₃, 100 MHz): δ = 168.9, 146.5, 137.2, 134.6, 134.5, 128.7, 128.7, 128.6, 128.1, 126.7, 124.4, 121.9, 117.4, 20.8; **HRMS (ESI): *m/z*** [M+Na]⁺ 287.1045 (calculado para C₁₈H₁₆O₂Na: 287.1043).

Diacetato de 1,4-difenil-3-buten-1,4-diilo (3p): (*a*) (*R*)-1,4-difenil-4-oxo-1-butanol:⁸⁹ una mezcla de [(*p*-cimeno)Ru(Cl)(*S,S*)-Ts-DPEN]Cl (0.0216 g, 0.034 mmol) y KO^tBu (0.0038 mg, 0.034 mmol) en diclorometano (3 mL) se agitó durante 20 min y

se evaporó bajo presión reducida. El residuo purpura obtenido se disolvió en acetona (2 mL) y sobre esta disolución se añadió *meso*-1,4-difenil-1,4-diol (0.414 g, 1.7 mmol).⁸² La mezcla se mantuvo en agitación durante 48 h y se evaporó bajo presión reducida. El residuo obtenido se extrajo en *i*-PrOH, para eliminar trazas de 1,2-dibenzoiletano y la suspensión se filtro y se evaporó resultando un aceite que se extrajo en una mezcla *n*-hexano-EtOAc (1:1), que se purificó a través de un lecho corto de gel de sílice. La disolución obtenida se diluyó con *n*-hexano para dar una mezcla de composición *n*-hexano-EtOAc (3:1), que al enfriarse produjo (*R*)-1,4-difenil-4-oxo-1-butanol (0.280 g, 69 %, 95 % ee; HPLC, Chiralcel AS-H, 95:5, *n*-hexano: *i*-PrOH, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 22.5$ min (*S*), $t_2 = 24.5$ min (*R*)).

(*b*) *Acetato de (R)-1,4-difenil-4-oxo-1-butilo*: a una disolución de (*R*)-1,4-difenil-4-oxo-1-butanol (0.260 g, 1.08 mmol) en Et₂O (5 mL) se añadió Ac₂O (0.15 mL, 1.62 mmol) y NEt₃ (0.17 mL, 1.30 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 24 h, se diluyó con Et₂O (15 mL) y la mezcla resultante se lavó con HCl (0.1 M, 5 mL), NaHCO₃ (disolución saturada, 5 mL) y NaCl (disolución saturada, 2 × 5 mL). La disolución obtenida se secó con MgSO₄, se filtró y evaporó bajo presión reducida. La cristalización del residuo obtenido en una mezcla *n*-hexano/EtOAc (3:1) produjo el acetato de (*R*)-1,4-difenil-4-oxo-1-butilo como un sólido cristalino de color blanco (0.269 g, 88 %, 95 % ee). HPLC: Chiralcel AD-H, 97:3, *n*-hexano:*i*-PrOH, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 16.0$ min (*R*), $t_2 = 18.3$ min (*S*). $[\alpha]_D^{20} = 41.2$ (*c* 0.25, CH₂Cl₂). ¹H RMN (400 MHz, CDCl₃): $\delta = 7.92$ (m, 2H, Ar-H), 7.56 (m, 1H), 7.45 (m, 2H, Ar-H), 7.35 (m, 5H), 5.88 (dd, $J(\text{H-H}) = 7.5, 6.1$ Hz, 1H, CHOAc), 2.98 (m, 2H), 2.32 (m, 2H), 2.07 (s, 3H, CH₃); ¹³C{¹H} RMN (100 MHz, CDCl₃): $\delta = 199.1, 170.4, 140.3, 136.9, 128.8, 128.7, 126.6, 34.6, 30.8, 21.4$; HRMS (ESI): m/z 305.1149 [M+Na]⁺, (calculado para C₁₈H₁₈O₃Na: 305.1154).

(c) *Diacetato de (R)-1,4-difenil-3-buten-1,4-diilo (3p)*: una disolución de acetato de (R)-1,4-difenil-4-oxo-1-butilo (0.108 g, 0.38 mmol) en THF (2 mL) preparada bajo nitrógeno se enfrió a -78 °C y sobre la misma se añadió KHMDS (0.92 mL, disolución 0.5 M en tolueno, 0.46 mmol). La mezcla se agitó durante 10 min y se añadió Ac₂O (0.054 mL, 0.57 mmol). La mezcla se mantuvo en agitación 10 min a -78 °C y posteriormente 20 min a -50 °C y se dejó finalmente alcanzar la temperatura ambiente. A continuación se añadió NaHCO₃ (disolución saturada, 3 mL), agua desionizada (2 mL) y CH₂Cl₂ (5 mL). Se separaron las fases y la acuosa se extrajo con CH₂Cl₂ (3 × 10 mL). Las fases orgánicas se unieron, se secaron sobre MgSO₄ y el disolvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo resultante se purificó por TLC preparativa utilizando una mezcla *n*-hexano:Et₂O (1:5) para dar (R)-**3p** como un aceite incoloro (0.094 g, 76 %, 94 % ee). HPLC: Chiralcel AD-H, 97:3, *n*-hexano:*i*-PrOH, flujo 1.0 mL/min, *t*₁ = 15.4 min (*R*), *t*₂ = 18.8 min (*S*). [α]_D²⁰ = 16.7 (*c* 1.8, CH₂Cl₂). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 7.34 (m, 10H), 5.87 (t, *J*(H-H) = 7.2, 6.4 Hz, 1H, CHO), 5.68 (t, *J*(H-H) = 7.3 Hz, =CH), 2.77 (m, 1H, CHH), 2.63 (m, 1H, CHH), 2.30 (s, 3H, CH₃), 2.10 (s, 3H, CH₃); ¹³C{¹H} NMR (100 MHz, CDCl₃): δ = 170.3, 168.6, 148.4, 139.9, 134.8, 128.5, 128.1, 126.5, 124.6, 112.5, 74.7, 33.2, 21.3, 20.7; HRMS (ESI): *m/z* 347.1250 [M+Na]⁺, (calculado para C₂₀H₂₀O₄Na: 347.1259).

(c) *Diacetato de (rac)-1,4-difenil-3-buten-1,4-diilo ((rac)-3p)*: en un reactor Buchi de vidrio de 50 mL se calentó a 70 °C una mezcla de 1,2-dibenzoiletano (1.015 g, 4.26 mmol), RuCl₂(PPh₃)₂(H₂NCH₂CH₂NH₂) (3.1 mg, 0.004 mmol) y KOtBu (4.5 mg, 0.04 mmol) en una mezcla tolueno-*i*-PrOH (1:1; 15 mL) y se presurizó a 2 bar de hidrógeno. La reacción se siguió por RMN ¹H y después de 2 h se observó una relación dicetona:hydroxi-cetona:diol de 1.2:1.0:0.7, respectivamente. En este punto se dejó enfriar el reactor a temperatura ambiente, se despresurizó y la mezcla se cristalizó en *i*-

PrOH. Tras una primera cosecha de 1,2-dibenzoiletano, se obtuvieron cosechas del (*rac*)-1,4-difenil-4-oxo-1-butanol (0.32 g, 31 %). A partir de este compuesto y siguiendo una secuencia análoga a la descrita para el compuesto (*R*)-**3p**, se obtuvo el correspondiente (*rac*)-**3p**.

1.3.5.- Reacciones de hidrogenación asimétrica

Procedimiento representativo de la hidrogenación de ésteres de enol **1.**

Dentro de una cámara seca, se prepara una disolución de **C8** (0.5 μ mol) y sustrato **1n** (0.05 mmol) en 1,2-dicloroetano (0.5 mL) que se introduce en un vial de 1.5 mL y a su vez en un reactor HEL CAT-18, que admite hasta 18 viales de esta clase o directamente en un reactor HEL de 16 mL de capacidad. En ambos reactores el calentamiento se realiza con un baño de aceite y la agitación magnéticamente. El reactor se purga con hidrógeno, se presuriza a 4 bar y se calienta a 40 °C durante 24 h. A continuación, el reactor se despresuriza y la disolución resultante se evapora bajo vacío. El residuo obtenido se analiza mediante ^1H RMN para determinar la conversión. El residuo mencionado se disuelve en una mezcla *i*-PrOH / *n*-hexano 1:10 y se pasa por un lecho corto de gel de sílice para eliminar los productos de descomposición del catalizador. La disolución obtenida se evapora y el residuo resultante se analiza mediante cromatografía quiral para determinar el exceso enantiomérico. Las mezclas racémicas de todos los productos se obtuvieron mediante la hidrogenación del sustrato **1** correspondiente con $[\text{Rh}(\text{COD})(\text{DiPFc})]\text{BF}_4$ [DiPFc = 1,1'-bis(diisopropilfosfino)ferroceno],⁹⁰ a excepción de **2p**. En este caso, la hidrogenación de **1p** condujo a una mezcla compleja de productos, por lo que el compuesto (*rac*)-**2p** se preparó alternativamente por acilación de 1-ciclopropil-2-fenil-etan-1-ol.

Benzoato de *sec*-butilo (2a): Chiralcel OB-H, 100 % *n*-hexano, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 7.6$ min (*S*), $t_2 = 8.2$ min (*R*).

Benzoato de hex-3-ilo (2b): Chiralcel AD-H, 99 % *n*-hexano-1 % *i*-PrOH, flujo 0.5 mL/min, $t_1 = 9.2$ min (*R*), $t_2 = 9.4$ min (*S*).

Benzoato de oct-2-ilo (2c): Chiralcel AD-H, 100 % *n*-hexano, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 20.0$ min (*S*), $t_2 = 21.8$ min (*R*).

Benzoato de 1-ciclohexilprop-2-ilo (2d): Chiralcel OB-H, 100% *n*-hexano, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 5.2$ min (*R*), $t_2 = 11.7$ min (*S*).

Acetato de 1-(4-metoxifenil)prop-2-ilo (2e): Chiralcel AD-H, 99% *n*-hexano-1 % *i*-PrOH, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 10.4$ min (*R*), $t_2 = 11.0$ min (*S*).

Acetato de 1-(*p*-tolil)prop-2-ilo (2f): Chiralcel AD-H, 99 % *n*-hexano-1 % *i*-PrOH, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 12.4$ min (*R*), $t_2 = 15.6$ min (*S*).

Acetato de 1-(4-fluorofenil)prop-2-ilo (2g): Chiralcel AD-H, 100 % *n*-hexano, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 22.0$ min (*R*), $t_2 = 24.7$ min (*S*).

Acetato de 1-(2-metoxifenil)prop-2-ilo (2h): Chiralcel OB-H, 100 % *n*-hexano, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 29.2$ min (*S*), $t_2 = 32.8$ min (*R*).

Acetato de 1-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-ilo (2i): Chiralcel AD-H, 98 % *n*-hexano-2 % *i*-PrOH, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 22.9$ min (*R*), $t_2 = 24.9$ min (*S*).

Acetato de 1-fenilbut-2-ilo (2j): Chiralcel AD-H, 100% *n*-hexano, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 23.3$ min (*S*), $t_2 = 25.8$ min (*R*).

Acetato de 1-fenilpent-2-ilo (2k): Chiralcel OB-H, 100 % *n*-hexano, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 14.8$ min (*S*), $t_2 = 16.9$ min (*R*).

Acetato de 1-fenilhex-2-ilo (2l): Chiralcel OB-H, 100 % *n*-hexano, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 16.8$ min (*R*), $t_2 = 18.1$ min (*S*).

Acetato de 1-fenilhept-2-ilo (2m): Chiralcel OB-H, 100 % *n*-hexano, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 18.2$ min (*R*), $t_2 = 22.8$ min (*S*).

Acetato de 1-feniloct-2-ilo (2n): Chiralcel OB-H, 100 % *n*-hexano, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 9.7$ min (*R*), $t_2 = 10.8$ min (*S*).

Acetato de 5-metil-1-fenilhex-2-ilo (2o): Chiralcel OB-H, 100 % *n*-hexano, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 12.8$ min (*R*), $t_2 = 15.3$ min (*S*).

Acetato de 1-ciclopropil-2-feniletilo (2p): Chiralcel OB-H, 99 % *n*-hexano-1 % *i*-PrOH, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 17.5$ min (*S*), $t_2 = 18.8$ min (*R*).

Acetato de 1-ciclohexil-2-feniletilo (2q): Chiralcel OB-H, 100 % *n*-hexano, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 7.3$ min (*R*), $t_2 = 8.1$ min (*S*).

Acetato de 1,4-difenilbut-2-ilo (2r): Chiralcel AD-H, 99.5 % *n*-hexano, 0.5 % *i*PrOH, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 10.8$ min (*R*), $t_2 = 11.9$ min (*S*).

Acetato de 1,5-difenilpen-2-ilo (2s): Chiralcel AD-H, 99.5 % *n*-hexano, 0.5 % *i*PrOH, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 8.4$ min (*S*), $t_2 = 11.7$ min (*R*).

Acetato de 1-(4-fluorofenil)oct-2-ilo (2t): Chiralcel AD-H, 98 % *n*-hexano-2 % *i*-PrOH, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 13.9$ min (*S*), $t_2 = 15.0$ min (*R*).

Acetato de 1-(4-metoxifenil)oct-2-ilo (2u): Chiralcel OB-H, 99 % *n*-hexano-1 % *i*-PrOH, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 9.9$ min (*R*), $t_2 = 11.5$ min (*S*).

Acetato de 1-(*p*-tolil)oct-2-ilo (2v): Chiralcel OB-H, 100 % *n*-hexano, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 14.4$ min (*R*), $t_2 = 18.2$ min (*S*).

Acetato de 1-(4-clorofenil)oct-2-ilo (2w): Chiralcel OB-H, 100 % *n*-hexano, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 15.5$ min (*R*), $t_2 = 20.7$ min (*S*).

Acetato de 1-([1,1'-bifen]-4-il)oct-2-ilo (2x): Chiralcel AD-H, 98 % *n*-hexano-2 % *i*-PrOH, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 12.5$ min (*S*), $t_2 = 14.0$ min (*R*).

Acetato de 1-(3,4-dimetoxifenil)oct-2-ilo (2y): Chiralcel OB-H, 95 % *n*-hexano-5 % *i*-PrOH, flujo 0.7 mL/min, $t_1= 20$ min (*R*), $t_2= 22.9$ min (*S*).

Acetato de 1-(3,5-dimetoxifenil)oct-2-ilo (2z): Chiralcel AD-H, 98 % *n*-hexano-2 % *i*-PrOH, flujo 1.0 mL/min, $t_1= 12.9$ min (*S*), $t_2= 13.5$ min (*R*).

Hexanoato de 1,2-difeniletilo (2aa): Chiralcel OB-H, 100 % *n*-hexano, flujo 1.0 mL/min, $t_1= 7.7$ min (*S*), $t_2= 8.3$ min (*R*).

Acetato de 1-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-etilo (2ab): Chiralcel AD-H, 99 % *n*-hexano, 1 % *i*PrOH, flujo 1.0 mL/min, $t_1= 6.9$ min (*R*), $t_2= 8.2$ min (*S*).

Acetato de 2-(4-metoxifenil)-1-fenetilo (2ac): Chiralcel AD-H, 99 % *n*-hexano, 1 % *i*PrOH, flujo 1 mL/min, $t_1= 13.9$ min (*R*), $t_2= 21.2$ min (*S*).

Acetato de 2-(4-fenoxifenil)-1-feniletilo (2ad): Chiralcel AD-H, 97 % *n*-hexane, 3 % *i*PrOH, flow 0.6 mL/min, $t_1= 13.2$ min (*R*), $t_2= 13.9$ min (*S*).

Acetato de 1-fenil-2-(tiofen-2-il)etilo (2ae): Chiralcel OB-H, 97 % *n*-hexano, 3 % *i*-PrOH, flujo 1 mL/min, $t_1= 9.8$ min (*S*), $t_2= 12.5$ min (*R*).

Acetato de 1-fenildec-2-ilo (2af): Chiralcel AD-H, 99 % *n*-hexano, 1 % *i*-PrOH, flujo 1 mL/min, $t_1= 6.6$ min (*S*), $t_2= 7.6$ min (*R*).

Determinación de la configuración de los productos 2. Para los productos **2a**,⁹¹ **2c**,³⁴ **2d**,³⁴ **2e**,⁶⁰ **2g**⁹² y **2h**,⁹³ la configuración fue asignada por comparación del signo de la rotación específica con el descrito en la bibliografía para estos compuestos. Para los compuestos **2b**, **2f**, **2i**, y **2j** la configuración fue asignada por analogía con los datos previos. Para los productos **2k-2m**, **2o** y **2r-2z**, la configuración fue asignada asumiendo un curso estereoquímico de la hidrogenación análogo al de **2n**. La configuración de **2ac** fue asignada mediante comparación del signo de poder rotatorio con el descrito en la bibliografía, mientras que la configuración de **2aa**, **2 ab**, **2ad** y **2ae**

fue asignada por analogía con el dato anterior. Finalmente, para el compuesto **2af**, la configuración se asignó asumiendo un curso estereoquímico de la hidrogenación análogo al de las reacciones de **2b** y **2c**.

(S)-benzoato de sec-butilo (2a):⁹¹ Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (8.4 mg, 94 %); $[\alpha]_D^{20} = +3.5^\circ$ (*c* 1, CHCl₃, 99 % ee); **¹H RMN** (300 MHz, CDCl₃) δ : 8.05 (d, *J*(H-H) = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (t, *J*(H-H) = 7.1 Hz, 1H), 7.43 (t, *J*(H-H) = 7.6 Hz, 2H), 5.10 (m, 1H), 1.71 (m, 2H), 1.34 (d, *J*(H-H) = 6.2 Hz, 3H), 0.98 (t, *J*(H-H) = 7.4 Hz, 3H); **¹³C{¹H} RMN** (300 MHz, CDCl₃): δ 166.6, 133.0, 131.3, 129.8 (2C), 128.6 (2C), 73.2, 29.3, 19.9, 10.1.

(R)- benzoato de 3-hexilo (2b):⁹⁴ Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como aceite de color amarillo pálido (9.8 mg, 95 %); $[\alpha]_D^{20} = -2.1^\circ$ (*c* 1.1, CHCl₃, 99 % ee); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.08 (m, 2H, Ar-H), 7.58 (m, 1H, Ar-H), 7.47 (m, 2H, Ar-H), 5.13 (q, *J*(H-H) = 6.3 Hz, 1H, CH), 1.73 (m, 4H, CH₂), 1.43 (m, 2H, CH₂), 0.98 (t, *J*(H-H) = 7.4 Hz, 3H, CH₃), 0.96 (t, *J*(H-H) = 7.4 Hz, 3H, CH₃); **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 166.2, 132.7, 130.9, 129.5 (2C), 128.3 (2C), 75.9, 35.9, 27.1, 18.7, 14.1, 9.7.

(S)-benzoato de 2-octilo (2c):³⁴ Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (11.7 mg, 94 %); $[\alpha]_D^{20} = +2.9^\circ$ (*c* 0.8, CHCl₃, 98 % ee); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.04 (m, 2H, Ar-H), 7.55 (t, *J*(H-H) = 7.4 Hz, 1H, Ar-H), 7.43 (t, *J*(H-H) = 7.9 Hz, 2H, Ar-H), 5.15 (m, 1H, CH), 1.74 (m, 1H, CHH), 1.61 (m, 1H, CHH), 1.33 (m, 11H, CH₂/CH₃), 0.87 (t, *J*(H-H) = 6.8

Hz, 3H, CH₃); ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 166.3, 132.8, 131.1 (2C), 129.6 (2C), 128.4, 71.9, 36.2, 31.9, 29.3, 25.6, 22.7, 20.2, 14.2.

(S)-benzoato de 2,3-dideutero-2-octilo (2c-d₂): Obtenido de acuerdo al procedimiento general, utilizando deuterio en lugar de hidrógeno (S/C = 100), como un aceite de color amarillo pálido (11.1 mg, 93 %); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.04 (d, *J*(H-H) = 8.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.55 (t, *J*(H-H) = 7.3 Hz, 1H, Ar-H), 7.44 (t, *J*(H-H) = 7.7 Hz, 2H, Ar-H), 1.71 (m, 0.7 H, CDH diastereoisómero mayoritario), 1.58 (m, 0.3 H, CHD diastereoisómero minoritario), 1.32 (m, 11H, 4 CH₂ y CH₃), 0.87 (t, *J*(H-H) = 6.5 Hz, 3H, CH₃); ²H{¹H} RMN (CHCl₃, 61 MHz): δ = 5.14 (sa, OCD), 1.71 (sa, CDH diastereoisómero minoritario), 1.59 (s, CHD diastereoisómero mayoritario); ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 166.3, 132.8, 131.1 (2C), 129.6 (2C), 128.4, 70.1 (t, *J*(C-D) = 19 Hz), 35.7 (t, *J*(C-D) = 19 Hz), 31.9, 29.3, 25.6, 22.7, 20.1, 14.2; **HRMS (ESI):** *m/z* 259.1641, [M+Na]⁺, (calculado para C₁₅H₂₀²H₂O₂Na: 259.1638).

(R)-benzoato de 1-ciclohexilprop-2-ilo (2d):³⁴ Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (11.1 mg, 90 %); [α]_D²⁰ = -18.2° (*c* 1.2, CHCl₃, 95 % ee); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.04 (m, 2H, Ar-H), 7.55 (m, 1H, Ar-H), 7.44 (m, 2H, Ar-H), 5.26 (m, 1H, CH), 1.71 (m, 7H, CHH Cy), 1.41 (m, 2H, CHH Cy), 1.33 (d, *J*(H-H) = 6.1 Hz, 3H, CH₃), 1.18 (m, 4H, CHH Cy), 0.94 (m, 2H, CHH Cy); ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 166.3, 132.8, 131.1, 129.7 (2C), 128.4 (2C), 69.9, 44.0, 34.4, 33.8, 33.3, 26.6, 26.4, 26.3, 20.8.

(S)-acetato de 1-(*p*-tolil)prop-2-ilo (2f): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (9.4 mg, 90 %); [α]_D²⁰ =

+3.7° (*c* 0.3, CHCl₃, 98 % ee); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.09 (s, 4H, Ar-H), 5.08 (m, 1H, CH), 2.89 (m, 1H, CHH), 2.70 (m, 1H, CHH), 2.32 (s, 3H, CH₃), 2.00 (s, 3H, CH₃), 1.20 (d, *J*(H-H) = 6.3 Hz, 3H, CH₃); **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 170.7, 136.1, 134.6, 129.4 (2C), 129.1 (2C), 71.7, 41.9, 21.5, 21.2, 19.5; **IR (film, cm⁻¹)**: ν = 1734 (s, C=O); **HRMS (ESI)**: *m/z* 215.1035, [M+Na]⁺, (calculado para C₁₂H₁₆O₂Na: 215.1043).

(S)-acetato de 1-(4-fluorofenil)prop-2-ilo (2g): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (9.2 mg, 94 %); [α]_D²⁰ = +12.7° (*c* 0.5, CHCl₃, 99 % ee); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.15 (m, 2H, Ar-H), 6.97 (t, *J*(H-H) = 8.7 Hz, 2H, Ar-H), 5.07 (m, 1H, CH), 2.88 (m, 1H, CHH), 2.73 (m, 1H, CHH), 1.99 (s, 3H, CH₃), 1.21 (d, *J*(H-H) = 6.0 Hz, 3H, CH₃); **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 170.6, 161.8 (d, *J*(C-F) = 245 Hz), 133.5 (d, *J*(C-F) = 3 Hz), 130.9 (d, *J*(C-F) = 8 Hz, 2C), 115.2 (d, *J*(C-F) = 21 Hz, 2C), 71.4, 41.5, 21.4, 19.5; **¹⁹F{¹H} RMN** (CDCl₃, 380 MHz): δ = -116.7; **IR (film, cm⁻¹)**: ν = 1737 (s, C=O); **HRMS (ESI)**: *m/z* 219.0789, [M+Na]⁺, (calculado para C₁₁H₁₃O₂FNa: 219.0792).

(S)-acetato de 1-(2-metoxifenil)prop-2-ilo (2h): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (9.8 mg, 94 %); [α]_D²⁰ = +14.0° (*c* 0.3, CHCl₃, 99 % ee); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.20 (t, *J*(H-H) = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.12 (d, *J*(H-H) = 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.86 (m, 2H, Ar-H), 5.18 (m, 1H, CH), 3.82 (s, 3H, OCH₃), 2.86 (m, 2H, CH₂), 1.96 (s, 3H, CH₃), 1.21 (d, *J*(H-H) = 6.3 Hz, 3H, CH₃); **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 170.7, 157.4, 131.3, 127.9, 126.2, 120.3, 110.4, 70.7, 55.4, 36.7, 21.5, 19.8; **IR (film, cm⁻¹)**: ν = 1737 (s, C=O); **HRMS (ESI)**: *m/z* 231.0983, [M+Na]⁺, (calculado para C₁₂H₁₆O₃Na: 231.0992).

(S)-acetato de 1-(3,4-dimetoxifenil)prop-2-ilo (2i): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (11.2 mg, 95 %); $[\alpha]_D^{20} = +13.5^\circ$ (*c* 0.8, CHCl₃, 93 % ee); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 6.79$ (m, 1H, Ar-H), 6.72 (m, 2H, Ar-H), 5.08 (sext, *J*(H-H) = 6.4 Hz, 1H, CH), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 2.87 (m, 1H, CHH), 2.68 (m, 1H, CHH), 2.00 (s, 3H, CH₃), 1.20 (d, *J*(H-H) = 6.3 Hz, 3H, CH₃); **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 170.7$, 148.8, 147.7, 130.3, 121.5, 112.6, 111.2, 71.7, 56.0, 56.0, 41.9, 21.5, 19.5; **IR (film, cm⁻¹):** $\nu = 1734$ (s, C=O); **HRMS (ESI):** *m/z* 261.1093, [M+Na]⁺, (calculado para C₁₃H₁₈O₄Na: 261.1097).

(S)-acetato de 1-fenilbut-2-ilo (2j): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (9.2 mg, 96 %); $[\alpha]_D^{20} = +5.8^\circ$ (*c* 0.9, CHCl₃, 94 % ee); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.31$ (m, 2H, Ar-H), 7.23(m, 3H, Ar-H), 5.04 (m, 1H, CH), 2.86 (m, 2H, CH₂), 2.02 (s, 3H, CH₃), 1.60 (m, 2H, CH₂), 0.94 (t, *J*(H-H) = 7.5 Hz, 3H, CH₃); **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 170.7$, 137.7, 129.4 (2C), 128.3 (2C), 126.4, 75.9, 40.1, 26.4, 21.2, 9.7; **IR (film, cm⁻¹):** $\nu = 1737$ (s, C=O); **HRMS (ESI):** *m/z* 215.1039 [M+Na]⁺, (calculado para C₁₂H₁₆O₂Na: 215.1043).

(S)-acetato de 1-fenilpent-2-ilo (2k): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (9.4 mg, 92 %); $[\alpha]_D^{20} = +5.8^\circ$ (*c* 0.4, CHCl₃, 94 % ee); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.28$ (t, *J*(H-H) = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.20 (m, 3H, Ar-H), 5.08 (quint, *J*(H-H) = 5.9 Hz, 1H, CH), 2.83 (m, 2H, CH₂), 1.98 (s, 3H, CH₃), 1.41 (m, 4H, CH₂), 0.89 (t, *J*(H-H) = 7.3 Hz, 3H, CH₃);

¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 170.8, 137.8, 129.6 (2C), 128.4 (2C), 126.5, 74.7, 40.8, 35.8, 21.3, 18.8, 14.0; **IR (film, cm⁻¹)**: ν = 1737 (s, C=O); **HRMS (ESI)**: m/z 219.1190 [M+Na]⁺, (calculado para C₁₃H₁₈O₂Na: 229.1199).

(S)-acetato de 1-fenilhex-2-ilo (2l): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (10.4 mg, 95 %); $[\alpha]_D^{20} = +3.8^\circ$ (*c* 0.4, CHCl₃, 98 % ee); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.23 (m, 3H, Ar-H), 5.10 (quint, $J(\text{H-H}) = 6.4$ Hz, 1H, CH), 2.86 (m, 2H, CH₂), 2.01 (s, 3H, CH₃), 1.57 (m, 2H, CH₂), 1.32 (m, 4H, CH₂), 0.90 (t, $J(\text{H-H}) = 7.0$ Hz, 3H, CH₃); **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 170.7, 137.7, 129.4 (2C), 128.3 (2C), 126.4, 74.8, 40.6, 33.2, 27.5, 22.5, 21.2, 13.9; **IR (film, cm⁻¹)**: ν = 1737 (s, C=O); **HRMS (ESI)**: m/z 243.1347, [M+Na]⁺, (calculado para C₁₄H₂₀O₂Na: 243.1356).

(S)-acetato de 1-fenilhept-2-ilo (2m): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (10.7 mg, 91 %); $[\alpha]_D^{20} = +11.0^\circ$ (*c* 0.3, CHCl₃, 98 % ee); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.23 (m, 3H, Ar-H), 5.10 (quint, $J(\text{H-H}) = 6.3$ Hz, 1H, CH), 2.86 (m, 2H, CH₂), 2.01 (s, 3H, CH₃), 1.56 (m, 2H, CH₂), 1.29 (m, 6H, CH₂), 0.89 (t, $J(\text{H-H}) = 6.8$ Hz, 3H, CH₃); **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 170.8, 137.9, 129.6 (2C), 128.5 (2C), 126.6, 75.0, 40.8, 33.7, 31.8, 25.2, 22.7, 21.4, 14.2; **IR (film, cm⁻¹)**: ν = 1738 (s, C=O); **HRMS (ESI)**: m/z 257.1503, [M+Na]⁺, (calculado para C₁₅H₂₂O₂Na: 257.1512).

(S)-acetato de 1-feniloct-2-ilo (2n): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (11.7 mg, 94 %); $[\alpha]_D^{20} = +2.9^\circ$ (*c* 0.8, CHCl₃, 98 % ee); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.28 (m, 2H, Ar-H),

Capítulo 1

7.20 (m, 3H, Ar-H), 5.07 (quint, $J(\text{H-H}) = 6.6$ Hz, 1H, CH), 2.83 (m, 2H, CH₂), 1.98 (s, 3H, CH₃), 1.53 (m, 2H, CH₂), 1.27 (m, 8H, CH₂), 0.87 (t, $J(\text{H-H}) = 7.1$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 170.8, 137.8, 129.6$ (2C), 128.4 (2C), 126.5, 74.9, 40.7, 33.7, 31.8, 29.2, 25.5, 22.7, 21.3, 14.2; **IR (film, cm⁻¹):** $\nu = 1738$ (s, C=O); **HRMS (ESI):** m/z 271.1661, [M+Na]⁺, (calculado para C₁₆H₂₄O₂Na: 271.1669).

(S)-acetato de 5-metil-1-fenilhex-2-ilo (2o): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (10.9 mg, 93 %); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.8^{\circ}$ (c 0.5, CHCl₃, 97 % ee); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.31$ (m, 2H, Ar-H), 7.23 (m, 3H, Ar-H), 5.08 (quint, $J(\text{H-H}) = 6.2$ Hz, 1H, CH), 2.86 (m, 2H, CH₂), 2.01, (s, 3H, CH₃), 1.55 (m, 3H, CH + CH₂), 1.25 (m, 2H, CH₂), 0.89 (d, $J(\text{H,H}) = 6.6$ Hz, 3H, CH₃), 0.88 (d, $J(\text{H,H}) = 6.6$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 170.7, 137.8, 129.5$ (2C), 128.4 (2C), 126.5, 75.1, 40.7, 34.5, 31.5, 28.1, 22.8, 22.6, 21.3; **IR (film, cm⁻¹):** $\nu = 1738$ (s, C=O); **HRMS (ESI):** m/z 257.1503, [M+Na]⁺, (calculado para C₁₅H₂₂O₂Na: 257.1512).

(rac)-acetato de 1-ciclopropil-2-feniletilo (2p): Preparado mediante la acilación de 1-ciclopropil-2-fenil-etan-1-ol, sintetizado a su vez por una adaptación de un procedimiento descrito en la bibliografía, como se describe a continuación.⁹⁵ A una disolución de cloruro de bencilmagnesio (1.0 mL, 1.0 M en Et₂O) en Et₂O (20 mL) enfriada a -78 °C se añade ciclopropil carboxaldehído (90 mL, 1.2 mmol). La mezcla se agita durante 2 h, se deja alcanzar la temperatura ambiente y se añade NH₄Cl (X mL, disolución saturada). Se agita la mezcla durante 30 min y se extrae con Et₂O (2 × 15 mL). La fracción orgánica se seca sobre MgSO₄ anhidro, se filtra y se evapora bajo presión reducida, resultando el 1-ciclopropil-2-fenil-etan-1-ol como un aceite de color

amarillo pálido (0.045 g, 28 %). Sin purificación adicional, el producto anterior se disuelve en CH₂Cl₂ (10 mL) y la disolución se enfría a 0 °C. A esta disolución se añade NEt₃ (78 µL, 0.56 mmol), 4-dimetilaminopiridina (0.0068 g, 0.06 mmol) y anhídrido acético (32 µl, 0.34 mmol). La reacción se agita durante 1 h y se deja alcanzar temperatura ambiente. A continuación, se añade agua destilada (10 mL), se separan las fases y la acuosa se extrae con CH₂Cl₂ (2 × 10 mL). Las fracciones orgánicas se unen y se secan sobre MgSO₄, se filtra y la disolución se evapora bajo presión reducida. El residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando *n*-hexano como eluyente, para dar el acetato de 1-ciclopropil-2-feniletilo como un aceite de color amarillo pálido (0.021 g, 36 %). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.27 (m, 2H, Ar-H), 7.21 (m, 3H, Ar-H), 4.46 (m, 1H, CH), 2.96 (d, *J*(H-H) = 6.4 Hz, 2H, CH₂), 1.99 (s, 3H, CH₃), 0.97 (m, 1H, CH), 0.46 (m, 3H, CH₂), 0.15 (m, 1H, CHH); ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 170.7, 137.7, 129.6 (2C), 128.3 (2C), 126.5, 79.0, 41.2, 21.4, 14.9, 3.4, 3.3. HRMS (ESI): *m/z* 227.1042, [M+Na]⁺ (calculado para C₁₃H₁₆O₂Na: 227.1043).

(+)-Acetato de 1-ciclopropil-2-feniletilo (2p): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (10.9 mg, 93 %); [α]_D²⁰ = +3.8° (*c* 0.5, CHCl₃, 92 % ee); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.28 (m, 2H, Ar-H), 7.21 (m, 3H, Ar-H), 4.46 (m, 1H, CH), 2.96 (d, *J*H-H= 6.5 Hz, 2H, CH₂), 1.99 (s, 3H, CH₃) 0.97 (m, 1H, CHH), 0.49 (m, 2H, CHH), 0.41 (m, 1H, CHH), 0.15 (m, 1H, CHH); ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 170.7, 137.7, 129.6 (2C), 128.3 (2C), 126.5, 79.0, 41.2, 21.4, 14.9, 3.4, 3.3; IR (film, cm⁻¹): ν = 1730 (s, C=O); HRMS (ESI): *m/z* 227.1035, [M+Na]⁺, (calculado para C₁₃H₁₆O₂Na: 227.1043).

Acetato de 1-ciclohexil-2-feniletilo (2q): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un líquido amarillento (11.3 mg, 92 %); $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.28 (t, $J(\text{H-H}) = 7.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.19 (m, 3H, Ar-H), 4.96 (m, 1H, CH), 2.90 (m, 1H, CHH), 2.77 (m, 1H, CHH), 1.96 (s, 3H, CH_3), 1.80 (m, 4H, CHH), 1.29 (m, 2H, CHH), 1.22 (m, 5H, CHH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 170.6, 138.1, 129.3 (2C), 128.3 (2C), 126.3, 78.4, 40.8, 37.6, 29.3, 27.9, 26.4, 26.1, 26.0, 21.0; **IR (film, cm^{-1}):** ν = 1734 (s, C=O); **HRMS (ESI):** m/z 269.1510 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, (calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{O}_2\text{Na}$: 269.1512).

(S)-acetato de 1,4-difenilbut-2-ilo (2r): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (12.6 mg, 94 %); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.3^\circ$ (c 0.9, CHCl_3 , 93 % ee); $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.30 (m, 5H, Ar-H), 7.20 (m, 5H, Ar-H), 5.17 (quint, $J(\text{H-H}) = 6.2$ Hz, 1H, CH), 2.95 (m, 1H, CHH), 2.95 (m, 1H, CHH), 2.68 (m, 2H, CH_2), 2.03 (s, 3H, CH_3), 1.91 (m, 2H, CH_2); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 170.8, 141.6, 137.5, 129.6 (2C), 128.5 (2C), 128.5 (2C), 128.4 (2C), 126.6, 126.0, 74.5, 40.7, 35.3, 31.9, 21.3; **IR (film, cm^{-1}):** ν = 1736 (s, C=O); **HRMS (ESI):** m/z 291.1353 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, (calculado para $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{O}_2\text{Na}$: 291.1356).

(S)-acetato de 1,5-difenilpen-2-ilo (2s): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (13.3 mg, 94 %); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.3^\circ$ (c 1.1, CHCl_3 , 88 % ee); $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): δ = 7.25 (m, 10H, Ar-H), 5.15 (quint, $J(\text{H-H}) = 6.2$ Hz, 1H, CH), 2.87 (m, 2H, CH_2), 2.62 (m, 2H, CH_2), 2.02 (s, 3H, CH_3), 1.69 (m, 4H, CH_2); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz): δ = 170.6, 142.1, 137.6, 129.4 (2C), 128.4 (2C), 128.4 (2C), 128.3 (2C), 126.4, 125.8, 74.5, 40.6, 35.6,

33.1, 27.3, 21.2; **IR (film, cm⁻¹):** $\nu = 1737$ (s, C=O); **HRMS (ESI):** m/z 305.1506 [M+Na]⁺, (calculado para C₁₉H₂₂O₂Na: 305.1512).

(S)-acetato de 1-(4-fluorofenil)oct-2-ilo (2t): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (12.2 mg, 92 %); $[\alpha]_D^{20} = +5.7^\circ$ (c 1.2, CHCl₃, 96 % ee); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.14$ (m, 2H, Ar-H), 6.96 (t, $J(\text{H,H}) = 8.6$ Hz, 2H, $J(\text{H-H}) = 8.6$ Hz, Ar-H), 5.02 (q, $J(\text{H-H}) = 6.3$ Hz, 1H, CH), 2.79 (m, 2H, CH₂), 1.98 (s, 3H, CH₃), 1.52 (m, 2H, CH₂), 1.26 (m, 8H, CH₂), 0.87 (t, $J(\text{H-H}) = 7.1$ Hz, 3H, CH₃); **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 170.8$, 161.8 (d, $J(\text{C-F}) = 245$ Hz), 133.5 (d, $J(\text{C-F}) = 3$ Hz), 130.9 (d, $J(\text{C-F}) = 8$ Hz, 2C), 115.2 (d, $J(\text{C-F}) = 21$ Hz, 2C), 74.8, 39.9, 33.7, 31.8, 29.2, 25.5, 22.7, 21.3, 14.2; **¹⁹F{¹H} RMN** (CDCl₃, 380 MHz): $\delta = -116.8$; **IR (film, cm⁻¹):** $\nu = 1737$ (s, C=O); **HRMS (ESI):** m/z 289.1565, [M+Na]⁺, (calculado para C₁₆H₂₃O₂FNa: 289.1574).

(S)-acetato de 1-(4-metoxifenil)oct-2-ilo (2u): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100, con concentraciones ([Rh] = 4 x 10⁻⁴ M y [1u] = 0.04 M) como un aceite de color amarillo pálido (13.2 mg, 95 %); $[\alpha]_D^{20} = +2.0^\circ$ (c 1, CHCl₃, 95 % ee); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.10$ (d, $J(\text{H-H}) = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 6.82 (d, 2H, $J(\text{H-H}) = 8.5$ Hz, Ar-H), 5.02 (quint, $J(\text{H-H}) = 6.3$ Hz, 1H, CH), 3.78 (s, 3H, OCH₃), 2.77 (m, 2H, CH₂), 1.99 (s, 3H, CH₃), 1.51 (m, 2H, CH₂), 1.27 (m, 8H, CH₂), 0.87 (t, $J(\text{H-H}) = 7.2$ Hz, 3H, CH₃); **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 170.8$, 158.3, 130.5 (2C), 129.9, 113.8 (2C), 75.1, 55.3, 39.8, 33.6, 31.9, 29.3, 25.5, 22.7, 21.4, 14.2; **IR (film, cm⁻¹):** $\nu = 1737$ (s, C=O); **HRMS (ESI):** m/z 301.1765, [M+Na]⁺, (calculado para C₁₇H₂₆O₃Na: 301.1774).

(S)-acetato de 1-(*p*-tolil)oct-2-ilo (2v): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (11.8 mg, 90 %); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.0^{\circ}$ (*c* 0.7, CHCl₃, 93% ee); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.08$ (m, 4H, Ar-H), 5.04 (quint, $J(\text{H-H}) = 6.3$ Hz, 1H, CH), 2.79 (m, 2H, CH₂), 2.32 (s, 3H, CH₃), 1.99 (s, 3H, CH₃), 1.52 (m, 2H, CH₂), 1.28 (m, 8H, CH₂), 0.87 (t, $J(\text{H-H}) = 6.8$ Hz, 3H, CH₃); **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 170.8, 135.9, 134.7, 129.4$ (2C), 129.1 (2C), 75.1, 40.3, 33.6, 31.9, 29.3, 25.5, 22.7, 21.4, 21.2, 14.2; **IR (film, cm⁻¹):** $\nu = 1738$ (s, C=O); **HRMS (ESI):** m/z 285.1815, [M+Na]⁺, (calculado para C₁₇H₂₆O₂Na: 285.1825).

(S)-acetato de 1-(4-clorofenil)oct-2-ilo (2w): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (13.3 mg, 95 %); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.7^{\circ}$ (*c* 0.8, CHCl₃, 95 % ee); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.28$ (d, 2H, $J(\text{H-H}) = 8.4$ Hz, Ar-H), 7.14 (d, 2H, $J(\text{H-H}) = 8.4$ Hz, Ar-H), 5.06 (quint, $J(\text{H-H}) = 6.3$ Hz, 1H, CH), 2.82 (m, 2H, CH₂), 2.01 (s, 3H, CH₃), 1.53 (m, 2H, CH₂), 1.29 (m, 8H, CH₂), 0.90 (t, $J(\text{H-H}) = 6.9$ Hz, 3H, CH₃); **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 170.7, 136.3, 132.4$ (2C), 130.9 (2C), 128.6 (2C) 74.6, 40.1, 33.7, 31.8, 29.2, 25.5, 22.7, 21.3, 14.2; **IR (film, cm⁻¹):** $\nu = 1738$ (s, C=O); **HRMS (ESI):** m/z 305.1270, [M+Na]⁺, (calculado para C₁₆H₂₃O₂ClNa: 305.1279).

(S)-acetato de 1-([1,1'-bifenil]-4-il)oct-2-ilo (2x): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (15.3 mg, 95 %); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.1^{\circ}$ (*c* 0.7, CHCl₃, 96 % ee); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.59$ (m, 2H, Ar-H), 7.53 (d, $J(\text{H-H}) = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.44 (t, $J(\text{H-H}) = 7.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.34 (t, $J(\text{H-H}) = 7.1$ Hz, 1H, Ar-H), 7.27 (m, 2H, Ar-H) 5.11 (quint, $J(\text{H-H}) = 6.5$ Hz, 1H, CH), 2.89 (m, 2H, CH₂), 2.02 (s, 3H, CH₃), 1.58 (m, 2H, CH₂), 1.29 (m, 8H,

CH₂) 0.88 (t, $J(\text{H-H}) = 7.1$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 170.8$, 141.0, 139.4, 136.9, 129.9 (2C), 128.8 (2C), 127.2, 127.1 (2C), 127.1 (2C) 74.9, 40.3, 33.7, 31.9, 29.3, 25.5, 22.7, 21.4, 14.2; **IR (film, cm⁻¹):** $\nu = 1737$ (s, C=O); **HRMS (ESI):** m/z 347.1970, [M+Na]⁺, (calculado para C₂₂H₂₈O₂Na: 347.1982).

(S)-acetato de 1-(3,4-dimetoxifenil)oct-2-ilo (2y): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (13.9 mg, 90 %); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +3.9^\circ$ (c 1.1, CHCl₃, 95 % ee); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 6.78$ (m, 1H, Ar-H), 6.72 (m, 2H, Ar-H), 5.04 (quint, $J(\text{H-H}) = 6.2$ Hz, 1H, CH), 3.86 (s, 3H, OCH₃), 3.85 (s, 3H, OCH₃), 2.77 (m, 2H, CH₂), 1.99 (s, 3H, CH₃), 1.51 (m, 2H, CH₂), 1.26 (m, 8H, CH₂), 0.86 (t, $J(\text{H-H}) = 7.3$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 170.8$, 148.8, 147.7, 130.4, 121.5, 112.6, 111.2, 75.1, 55.9, 55.9, 40.3, 33.6, 31.8, 29.2, 25.4, 22.7, 21.4, 14.2; **IR (film, cm⁻¹):** $\nu = 1735$ (s, C=O); **HRMS (ESI):** m/z 331.1874, [M+Na]⁺, (calculado para C₁₈H₂₈O₄Na: 331.1880).

(S)-acetato de 1-(3,5-dimetoxifenil)oct-2-ilo (2z): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (13.6 mg, 89 %); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +5.57^\circ$ (c 0.8, CHCl₃, 96 % ee); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 6.34$ (m, 3H, Ar-H), 5.06 (quint, $J(\text{H-H}) = 6.5$ Hz, 1H, CH), 3.77 (s, 6H, OCH₃), 2.82 (m, 1H, CHH), 2.72 (m, 1H, CHH), 2.01 (s, 3H, CH₃) 1.53 (m, 2H, CH₂), 1.26 (m, 8H, CH₂) 0.86 (t, $J(\text{H-H}) = 7.0$ Hz, 3H, CH₃); ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 170.8$, 160.8 (2C), 140.1, 107.6 (2C), 98.5, 74.8, 55.4 (2C), 40.9, 33.6, 31.9, 29.3, 25.5, 22.7, 21.4, 14.2; **IR (film, cm⁻¹):** $\nu = 1737$ (s, C=O); **HRMS (ESI):** m/z 331.1879, [M+Na]⁺, (calculado para C₁₈H₂₈O₄Na: 331.1880).

(R)-heptanoato de 1,2-difeniletilo (2aa): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (14.1 mg, 91 %); $[\alpha]_D^{20} = +6.4^\circ$ (*c* 0.8, CHCl₃, 92 % ee); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.29$ (m, 8H, Ar-H), 7.14 (m, 2H, Ar-H), 5.99 (m, , 1H, CH), 3.22 (m, 1H, CHH), 3.09 (m, 1H, CHH), 2.29 (t, $J(\text{H-H}) = 7.5$ Hz, 2H, CH₂), 1.55 (m, 2H, CH₂), 1.26 (m, 6H, CH₂), 1.26 (t, $J(\text{H-H}) = 6.8$ Hz, 3H, CH₃); **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 173.0, 140.4, 137.2, 129.6$ (2C), 128.5 (2C), 128.3 (2C), 129.0 (2C), 126.7, 126.6, 76.4, 43.2, 34.7, 31.6, 28.8, 25.0, 22.6, 14.2; **HRMS (ESI):** m/z 333.1815, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, (calculado para C₂₁H₂₆O₂Na: 333.1825).

(R)-acetato de 1-fenil-2-(4-(trifluorometil)fenil)-etilo (2ab): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (14.9 mg, 97 %); $[\alpha]_D^{20} = +2.0^\circ$ (*c* 0.8, CHCl₃, 91 % ee); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.52$ (d, $J(\text{H-H}) = 7.9$ Hz, 2H, Ar-H), 7.33 (m, 5H, Ar-H), 7.23 (d, $J(\text{H-H}) = 8.2$ Hz, 2H, Ar-H), 5.98 (m, 1H, CH), 3.98 (m, 1H, CHH), 3.14 (m, 1H, CHH), 2.06 (s, 3H, CH₃); **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 170.0, 141.1, 139.5, 129.8$ (2C), 128.9 (q, $J(\text{C-F}) = 32$ Hz), 128.5 (2C), 128.2, 126.5 (2C), 125.1 (q, $J(\text{C-F}) = 4$ Hz, 2C), 124.2 (q, $J(\text{C-F}) = 272$ Hz), 76.0, 42.7, 21.1; **¹⁹F{¹H} RMN** (CDCl₃, 380 MHz): $\delta = -62.4$; **IR (film, cm⁻¹):** $\nu = 1743$ (s, C=O); **HRMS (ESI):** m/z 331.0915 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, (calculado para C₁₇H₁₅O₂F₃Na: 331.0916).

(R)-acetato de 2-(4-metoxifenil)-1-feniletilo (2ac):⁹⁶ Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (12.1 mg, 90 %); $[\alpha]_D^{20} = +3.0^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃, 77 % ee); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 7.28$ (m, 5H, Ar-H), 7.00 (d, $J(\text{H-H}) = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 6.78 (d, $J(\text{H-H}) = 8.5$ Hz, 2H, Ar-

H) 5.90 (m, 1H, CH), 3.78 (s, 3H, CH₃), 3.13 (m, 1H, CHH), 2.99 (m, 1H, CHH), 2.03 (s, 3H, CH₃); ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 170.2, 158.4, 140.2, 130.6 (2C), 129.2, 128.5 (2C), 128.0, 126.8 (2C), 113.7 (2C), 76.9, 55.3, 42.2, 21.3.

(R)-acetato de 2-(4-fenoxifenil)-1-feniletilo (2ad): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (15.1 mg, 91 %); [α]_D²⁰ = +5.2° (c 1.0, CHCl₃, 88 % ee); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.35 (m, 7H, Ar-H), 7.10 (m, 3H, Ar-H), 7.01 (d, J(H-H) = 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 6.92 (d, J(H-H) = 8.4 Hz, 2H, Ar-H) 5.95 (m, 1H, CH), 3.21 (m, 1H, CHH), 3.06 (m, 1H, CHH), 2.07 (s, 3H, CH₃); ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 170.2, 157.5, 155.9, 140.1, 132.1, 130.9 (2C), 129.8 (2C), 128.5 (2C), 128.1, 126.7 (2C), 123.2, 118.9 (2C), 118.8 (2C), 76.8, 42.4, 21.3; **IR (film, cm⁻¹):** ν = 1739 (s, C=O); **HRMS (ESI):** m/z 355.1298 [M+Na]⁺, (calculado para C₂₂H₂₀O₃Na: 355.1305).

(R)-acetato de 1-fenil-2-(tiofen-2-il)etilo (2ae): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (11.3 mg, 92 %); [α]_D²⁰ = +3.0° (c 1.0, CHCl₃, 79 % ee); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.30 (m, 5H, Ar-H), 7.20 (m, 1H, Ar-H), 6.89 (m, 1H, Ar-H), 6.84 (m, 1H, Ar-H), 5.93 (m, 1H, CH), 3.24 (m, 1H, CHH), 3.10 (m, 1H, CHH), 2.05 (s, 3H, CH₃); ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 170.3, 140.1, 137.3, 128.8, 128.5 (2C), 128.2, 126.7 (2C), 125.4, 122.5, 76.1, 37.4, 21.4; **IR (film, cm⁻¹):** ν = 1738 (s, C=O); **HRMS (ESI):** m/z 269.0608 [M+Na]⁺, (calculado para C₁₄H₁₄O₂NaS: 269.0607).

(S)-acetato de 1-fenildec-2-ilo (2af): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite de color amarillo pálido (13.1 mg, 95 %); [α]_D²⁰ = -

Capítulo 1

1.7° (*c* 1.0, CHCl₃, 99 % ee); **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.23 (m, 3H, Ar-H), 5.10 (m, 1H, CH), 2.86 (m, 2H, CH₂), 2.01 (s, 3H, CH₃), 1.55 (m, 2H, CH₂), 1.30 (m, 12H, CH₂), 0.90 (t, *J*(H-H) = 7.1 Hz, 3H, CH₃); **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 170.7, 137.7, 129.4 (2C), 128.3 (2C), 126.4, 74.8, 40.6, 33.5, 31.8, 29.5, 29.4, 29.2, 25.4, 22.7, 21.2, 14.1; **IR (film, cm⁻¹)**: ν = 1737 (s, C=O); **HRMS (ESI)**: *m/z* 299.1977 [M+Na]⁺, (calculado para C₁₈H₂₈O₂Na: 299.1982).

Procedimiento representativo de la hidrogenación de los dienos 3. En el interior de una cámara seca, se prepara una disolución de **C16** (0.33 mg, 0.5 μmol) y sustrato **3c** (14.2 mg, 0.05 mmol) en 1,2-dicloroetano (0.5 mL,) que se introduce en un vial de 1.5 mL y a su vez en un reactor HEL CAT-18, que admite hasta 18 viales de esta clase, o directamente en un reactor HEL de 16 mL de capacidad. En ambos reactores el calentamiento se realiza con un baño de aceite y la agitación magnéticamente. El reactor se purga con hidrógeno y finalmente se presuriza a 20 bar. La reacción se calienta a 40 °C durante 24 h, se despresuriza el reactor y la disolución resultante se evapora bajo presión reducida. El residuo obtenido se analiza mediante RMN de ¹H para determinar la conversión. El residuo restante se disuelve en una mezcla *i*-PrOH-*n*-hexano (1:10) y se pasa por un lecho corto de gel de sílice para eliminar los productos de descomposición del catalizador. La disolución obtenida se evapora y el residuo resultante se analiza mediante cromatografía quiral para determinar el exceso enantiomérico, con la excepción de **4d**, que no dio una buena separación de enantiómeros mediante cromatografía y se analizó mediante ¹⁹F{¹H} RMN de los correspondientes diésteres de Mosher como se detalla a continuación. Las mezclas racémicas de todos los productos fueron obtenidas mediante la hidrogenación de **3** con el precursor de catalizador aquiral [Rh(COD)(DiPFc)]BF₄ [DiPFc = 1,1'-bis(diisopropilfosfino)ferroceno]. 90

2,5-diacetoxihexano (4a): GC, Chirasil DEX CB, T_{ini}^a 140 °C (5 min), rampa 5 °C/min, T_{fin}^a 200 °C (15 min), 20 psi (He), $t_1 = 3.9$ min (S,S), $t_2 = 4.3$ min (R,S), $t_3 = 4.6$ min (R,R).

4,7-diacetoxidecano (4b): GC, Chirasil DEX CB, T_{ini}^a 140 °C (5 min), rampa 5 °C/min, T_{fin}^a 200 °C (15 min), 20 psi (He), $t_1 = 9.2$ min (S,S), $t_2 = 9.6$ min (R,R), $t_3 = 9.7$ min (R,S).

5,8-diacetoxidodecano (4c): GC, Chirasil DEX CB, T_{ini}^a 140 °C (5 min), rampa 5 °C/min, T_{fin}^a 200 °C (15 min), 20 psi (He), $t_1 = 16.4$ min (S,S), $t_2 = 16.6$ min (R,R), $t_3 = 16.9$ min (R,S).

7,10-diacetoxihexadecano (4d): Determinado mediante el análisis por RMN $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ del ester de Mosher del correspondiente hexadecano-7,10-diol (**7d**), $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 565 MHz): $\delta = -71.11$ (R,S), -71.12 (R, R), -71.15 (meso), -71.20 (S,S).

5,8-diacetoxi-2,11-dimetildodecano (4e): GC, Chirasil DEX CB, T_{ini}^a 120 °C (5 min), rampa 2.5 °C/min, T_{fin}^a 200 °C (15 min), 20 psi (He), $t_1 = 40.2$ min (S,S), $t_2 = 40.3$ min (R,R), $t_3 = 40.7$ min (R,S).

1,4-diacetoxi-1,4-diciclopentilbutano (4g): GC, Chirasil DEX CB, T_{ini}^a 140 °C (5 min), rampa 5 °C/min, T_{fin}^a 200 °C (15 min), 20 psi (He), $t_1 = 20.4$ min (S,S), $t_2 = 20.6$ min (R,R), $t_3 = 20.9$ min (R,S).

1,4-diacetoxi-1,4-diciclohexilbutano (4h): GC, Chirasil DEX CB, T_{ini}^a 120 °C (5 min), rampa 2.5 °C/min, T_{fin}^a 200 °C (15 min), 20 psi (He), $t_1 = 44.6$ min (S,S), $t_2 = 44.9$ min (R,R), $t_3 = 45.6$ min (R,S).

2,5-diacetoxi-1,6-difenilhexano (4i): HPLC, Chiralcel AD-H, 97 % *n*-hexano-3 % *i*-PrOH, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 8.9$ min (R,S), $t_2 = 9.4$ min (R,R), $t_3 = 10.8$ (S,S).

3,6-diacetoxi-1,8-difeniloctano (4j): HPLC, Chiralcel AD-H, 97 % *n*-hexano-3 % *i*-PrOH, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 13.2$ min (R,S), $t_2 = 14.5$ min (R,R), $t_3 = 19.5$ (S,S).

4,7-diacetoxi-1,10-difenildecano (4k): HPLC, Chiralcel AD-H, 97 % *n*-hexano-3 % *i*-PrOH, flujo 0.7 mL/min, $t_1 = 13.2$ min (*meso*), $t_2 = 13.8$ min (*R,R*), $t_3 = 14.7$ (*S,S*).

1,4-diacetoxi-1,4-difenilbutano (4l): HPLC, Chiralcel AD-H, 97 % *n*-hexano-3 % *i*-PrOH, flujo 1.0 mL/min, $t_1 = 9.8$ min (*S,S*), $t_2 = 11.6$ min (*R,S*), $t_3 = 20.3$ (*R,R*).

5,8-dibenzoxydodecano (4m): HPLC, Chiralcel AD-H, 99 % *n*-hexano-1 % *i*-PrOH, flujo 0.7 mL/min, $t_1 = 16.1$ min (*R*), $t_2 = 17.5$ min (*S*), $t_3 = 19.2$ (*R,S*).

Acetato de 1-fenilpropilo (4n): HPLC, Chiralcel AD-H, 99 % *n*-hexano-1 % *i*-PrOH, flujo 0.5 mL/min, $t_1 = 9.2$ min (*R*), $t_2 = 9.4$ min (*S*).

Acetato de 1,4-difenilbutilo (4o): HPLC, Chiralcel AD-H, 97 % *n*-hexano-3% *i*-PrOH, flujo 1 mL/min, $t_1 = 9.8$ min (*R*), $t_2 = 11.0$ (*S*).

Determinación de la configuración de los productos 4. La configuración del producto **4a** se determinó mediante comparación de los datos de cromatografía de gases con los del producto de acilación de una muestra comercial del (*2S,5S*)-hexano-2,5-diol. Para los compuestos **4b-4e**, **4j-4k** y **4m** la configuración se asignó por analogía con la reacción de **4a**. Para el compuesto **4i**, la configuración se determinó mediante su conversión en el correspondiente diol enantiopuro y comparación de su rotación específica con la descrito en la bibliografía.^{76b} Para el compuesto **4l**, la configuración se ha asignado mediante análisis por HPLC, asignando primero el pico correspondiente al compuesto *meso*, a partir de la relación $C_2:meso$ determinada por RMN de $^{13}C\{^1H\}$, seguido del análisis de los productos de hidrogenación de (*R*)-**3p** con **C15** y **C16**.

2,5-diacetoxihexano (4a): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (*S/C* = 100) como un aceite anaranjado utilizando **C18** (9.2 mg, 93 %; *dr* = 85:15, 97% ee,

(*R,R*); $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 4.91$ (m, 2H, CH), 2.03 (s, 6H, CH_3), 1.56 (m, 4H, CH_2), 1.21 (d, $J(\text{H-H}) = 6.3$ Hz, 6H, CH_3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 170.7$, 70.7 (*meso*), 70.6 (C_2), 31.7, 21.4, 19.9 (2C cada señal); HRMS (ESI): m/z 225.1098, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, (calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{Na}$: 225.1097).

2,5-diacetoxi-1,2,3,4-tetradeuterohexano (4a-d4): Obtenido de acuerdo al procedimiento general ($S/C = 100$) como un aceite anaranjado utilizando **C18** (8.7 mg, 85 %, $dr = 80:20$, 93 % ee); $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 2.03$ (s, 6H, CH_3), 1.58 (s, 1.6H, CHD (*R,R*)), 1.54 (s, 0.4H, CHD (*R,S*)), 1.20 (s, 6H, CH_3); $^2\text{H}\{^1\text{H}\}$ RMN (CHCl_3 , 61 MHz): $\delta = 4.85$ (s, CD), 1.47 (s, CDH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 170.7$, 70.1 (t, $J(\text{C-D}) = 22$ Hz), 31.1 (t, $J(\text{C-D}) = 19$ Hz), 21.4, 19.8 (2C cada señal); HRMS (ESI): m/z 229.1348, $[\text{M}+\text{Na}]^+$ (calculado para $\text{C}_{10}\text{H}_{14}^2\text{H}_4\text{O}_4\text{Na}$: 229.1348).

4,7-diacetoxidecano (4b): Obtenido de acuerdo al procedimiento general ($S/C = 100$) como un aceite anaranjado utilizando **C18** (11.6 mg, 90 %; $dr = 82:18$, 95% ee, (*R,R*)); $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 4.87$ (m, 2H, CH), 2.03 (s, 6H, CH_3), 1.53 (m, 8H, CH_2), 1.30 (m, 4H, CH_2), 0.90 (t, $J(\text{H-H}) = 7.5$ Hz, 6H, CH_3) ; $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 170.9$, 73.9 (*meso*), 73.7 (C_2), 36.3, 29.8, 21.2, 18.6, 13.9 (2C cada señal); HRMS (ESI): m/z 281.1725, $[\text{M}+\text{Na}]^+$, (calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{26}\text{O}_4\text{Na}$: 281.1723).

5,8-diacetoxidodecano (4c): Obtenido de acuerdo al procedimiento general ($S/C = 100$) como un aceite anaranjado utilizando **C15** (13.5 mg, 94 %; $dr = 77:23$, 97% ee, (*R,R*)); $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 4.85$ (m, 2H, CH), 2.03 (s, 6H, CH_3), 1.52

(m, 8H, CH₂), 1.28 (m, 8H, CH₂), 0.98 (t, $J(\text{H-H}) = 6.9$ Hz, 6H, CH₃); ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 170.9, 74.1$ (*meso*), 73.9 (C₂), 33.8, 29.8, 27.5, 22.6, 21.2, 14.0 (2C cada señal); **HRMS (ESI)**: m/z 309.2039, [M+Na]⁺, (calculado para C₁₆H₃₀O₄Na: 309.2036).

7,10-diacetoxihexadecano (4d): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite anaranjado utilizando **C15** (15.2 mg, 89 %; dr = 74:26, 96% ee, (*R,R*)); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 4.85$ (m, 2H, CH), 2.03 (s, 6H, CH₃), 1.52 (m, 8H, CH₂), 1.26 (m, 16H, CH₂), 0.87 (t, $J(\text{H-H}) = 6.8$ Hz, 6H, CH₃); ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 170.9, 74.1$ (*meso*), 73.9 (C₂), 34.1, 31.7, 29.8, 29.2, 25.3, 22.6, 21.3, 14.1 (2C cada señal); **HRMS (ESI)**: m/z 365.2657, [M+Na]⁺, (calculado para C₂₀H₃₈O₄Na: 365.2662).

5,8-diacetoxi-2,11-dimetildodecano (4e): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite anaranjado utilizando **C18** (14.4 mg, 92 %; dr = 79:21, 95% ee, (*R,R*)); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 4.85$ (m, 2H, CH), 2.04 (s, 6H, CH₃), 1.52 (m, 10H, CH₂ + (CH₃)₂CH), 1.15 (m, 4H, CH₂), 0.87 (d, $J(\text{H-H}) = 6.4$ Hz, 12H, (CH₃)₂CH); ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 170.9, 74.4$ (*meso*), 74.2 (C₂), 34.3, 31.9, 29.8, 27.9, 22.6, 22.5, 21.3 (2C cada señal); **HRMS (ESI)**: m/z 337.2350, [M+Na]⁺, (calculado para C₁₈H₃₄O₄Na: 337.2349).

1,4-diacetoxi-1,4-diciclopropilbutano (4g): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite anaranjado utilizando **C18** (14.3 mg, 92 %; dr = 60:40, 59% ee); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 4.80$ (m, 2H, CH), 2.04 (m, 8H, CH₃ + CH), 1.54 (m, 16H, CH₂), 1.19 (m, 4H, CH₂); ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃,

100 MHz): $\delta = 171.0, 77.4$ (*meso*), 77.1 (C_2), $43.6, 29.2, 29.0, 28.5, 25.5, 25.2, 21.2$ (2C cada señal); **HRMS (ESI)**: m/z 333.2036, $[M+Na]^+$, (calculado para $C_{18}H_{30}O_4Na$: 333.2036).

1,4-diacetoxi-1,4-diciclohexilbutano (4h): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite anaranjado utilizando **C17** (15.7 mg, 93 %; dr = 36:64, 77% ee); **1H RMN** ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 4.71$ (m, 2H, CH), 2.05 (s, 6H, CH_3), 1.55 (m, 16H, $CH_2 + CH$), 1.10 (m, 10H, CH_2); **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 171.0, 77.9$ (*meso*), 77.5 (C_2), $41.2, 29.0, 28.1, 27.2, 26.4, 26.1, 26.0, 21.2$ (2C cada señal); **HRMS (ESI)**: m/z 361.2346, $[M+Na]^+$, (calculado para $C_{20}H_{34}O_4Na$: 361.2349).

2,5-diacetoxi-1,6-difenilhexano (4i): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite anaranjado utilizando **C14** (16.8 mg, 95 %; dr = 82:18, 95% ee, (*R,R*)); **1H RMN** ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 7.25$ (m, 5H, Ar-H), 7.20 (m, 2H, Ar-H), 7.15 (m, 3H, Ar-H), 5.04 (m, 2H, CH), 2.85 (m, 2H, *CHH*), 2.73 (m, 2H, *CHH*), 1.94 (s, 6H, CH_3), 1.55 (m, 4H, CH_2); **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 170.6, 137.3, 129.4, 128.4, 126.5, 74.5$ (*meso*), 74.2 (C_2), $40.5, 29.1, 21.1$ (2C cada señal); **HRMS (ESI)**: m/z 377.1719, $[M+Na]^+$, (calculado para $C_{22}H_{26}O_4Na$: 377.1723).

3,6-diacetoxi-1,8-difeniloctano (4j): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite anaranjado utilizando **C14** (17.2 mg, 90 %; dr = 63:37, 79% ee, (*R,R*)); **1H RMN** ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 7.28$ (m, 4H, Ar-H), 7.17 (m, 6H, Ar-H), 4.92 (m, 2H, CH), 2.61 (m, 4H, CH_2), 2.03 (s, 6H, CH_3), 1.85 (m, 4H, CH_2), 1.59 (m, 4H, CH_2); **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 170.8, 141.5, 128.5, 128.3,$

126.0, 73.6 (*meso*), 73.4 (C_2), 35.8, 31.8, 29.8, 21.2 (2C cada señal); **HRMS (ESI):** m/z 405.2029 $[M+Na]^+$, (calculado para $C_{24}H_{30}O_4Na$: 405.2036).

4,7-diacetoxi-1,10-difenildecano (4k): Obtenido de acuerdo al procedimiento general ($S/C = 100$) como un aceite anaranjado utilizando **C14** (18.6 mg, 91 %; dr = 75:25, 90% ee, (*R,R*)); **1H RMN** ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 7.30$ (m, 4H, Ar-H), 7.18 (m, 6H, Ar-H), 4.91 (m, 2H, CH), 2.63 (m, 4H, CH_2), 2.06 (s, 6H, CH_3), 1.55 (m, 12H, CH_2); **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 170.9$, 142.1, 128.4, 128.3, 125.9, 73.7 (*meso*), 73.6 (C_2), 35.7, 33.7, 29.8, 27.1, 21.3 (2C cada señal); **HRMS (ESI):** m/z 433.2344 $[M+Na]^+$, (calculado para $C_{26}H_{34}O_4Na$: 433.2349).

1,4-diacetoxi-1,4-difenilbutano (4l): Obtenido de acuerdo al procedimiento general ($S/C = 100$) como un aceite anaranjado utilizando **C5** (18.6 mg, 82 %; dr = 60:40, 96% ee, (*S,S*)); **1H RMN** ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 7.32$ (m, 10H, Ar-H), 5.77 (m, 2H, CH), 2.09 (s, 6H, CH_3), 1.88 (m, 4H, CH_2); **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 170.3$ (2C), 140.2 (2C), 128.5 (4C), 128.1 (2C), 126.5 (2C), 126.5 (2C), 75.6 (4C, *meso*), 75.5 (4C, C_2), 32.2 (2C), 21.3 (2C); **HRMS (ESI):** m/z 349.1407 $[M+Na]^+$, (calculado para $C_{20}H_{22}O_4Na$: 349.1410).

5,8-dibenzoxydodecano (4m): Obtenido de acuerdo al procedimiento general ($S/C = 100$) como un aceite anaranjado utilizando **C15** (17.8 mg, 87 %; dr = 76:24, 93 % ee, (*R,R*)); **1H RMN** ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 8.07$ (d, $J(H-H) = 7.8$ Hz, 4H, Ar-H), 7.58 (m, 2H, Ar-H), 7.47 (m, 4H, Ar-H) 5.20 (ma, 2H, CH), 1.79 (ma, 4H, CH_2), 1.67 (ma, 4H, CH_2), 1.35 (ma, 8H, CH_2), 0.89 (ma, 6H, CH_3); **$^{13}C\{^1H\}$ RMN** ($CDCl_3$, 100

MHz): $\delta = 166.3, 132.8, 130.7, 129.6, 128.3, 74.6, 33.9, 30.0, 27.5, 22.6, 13.9$ (2C cada señal); **HRMS (ESI):** m/z 433.2343 $[M+Na]^+$, (calculado para $C_{26}H_{34}O_4Na$: 433.2349).

(S)-acetato de 1-fenilpropilo (4n):⁹⁷ Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite amarillo pálido utilizando **C14** (20.1 mg, 93 %); **¹H RMN** ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 7.33$ (m, 5H, Ar-H), 5.67 (t, $J(H-H) = 6.9$ Hz, 1H, CH), 2.09 (s, 3H, CH_3), 1.88 (m, 2H, CH_2), 0.89 (t, t, $J(H-H) = 7.4$ Hz, 3H, CH_3); **¹³C{¹H} RMN** ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 170.4, 140.5, 128.4$ (2C), 127.8, 126.6 (2C), 29.3, 21.3, 9.9, no se ha observado la señal del carbono metínico por estar solapada con la del disolvente.

(S)-acetato de 1,4-difenil-1-butilo (4o): Obtenido de acuerdo al procedimiento general (S/C = 100) como un aceite anaranjado (12.3 mg, 92 %; 59 % ee); **¹H RMN** ($CDCl_3$, 400 MHz): $\delta = 7.34$ (m, 7H, Ar-H), 7.17 (m, 3H, Ar-H), 5.78 (m, 1H, CH), 2.65 (t, $J(H-H) = 7.7$ Hz, 2H, CH_2), 2.09 (s, 3H, CH_3), 1.97 (m, 1H, CHH), 1.84 (m, 1H, CHH), 1.65 (m, 4H, CH_2); **¹³C{¹H} RMN** ($CDCl_3$, 100 MHz): $\delta = 170.4, 141.9, 140.6, 128.5$ (2C), 128.4 (2C), 128.3 (2C), 127.9, 126.5 (2C), 125.9, 75.9, 35.9, 35.5, 27.3, 21.3; **HRMS (ESI):** m/z 291.1358 $[M+Na]^+$, (calculado para $C_{18}H_{20}O_2Na$: 291.1356).

1.3.6.- Preparación de 1,4 dioles quirales

(R,R)-dodecano-2,5-diol (5c): En un vial de 20 mL, equipado con un imán agitador, se disuelve **4c** (0.268 g, 0.94 mmol; $R,S/R,R = 80/20$, 95 % ee, correspondiente a 0.69 mmol de los isómeros C_2) en metanol (5 mL), se añade K_2CO_3 (0.390 g, 2.8 mmol), y se deja en agitación 18 h. Tras este tiempo se añade agua destilada (10 mL) y se extrae la mezcla con Et_2O (3×10 mL), las fases orgánicas se unen y se secan sobre

MgSO₄. Finalmente se filtra y se evapora el disolvente, obteniendo el producto **5c** como un sólido espumoso de color blanco (0.170 g, 89 %). Finalmente, el isómero *R,R* se separa del *meso* mediante cristalización en una mezcla *i*-PrOH/ *n*-hexano (9:1), aislándose como un sólido de color blanco (0.102 g, 72 %); $[\alpha]_D^{20} = -12.4^\circ$ (*c* 1.0, CHCl₃, 97 % ee); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 3.57$ (m, 2H, CH), 3.25 (s, 2H, OH), 1.62 (m, 2H, CH₂), 1.41 (m, 14H, CH₂), 0.89 (t, $J(\text{H-H}) = 7.1$ Hz, 6H, CH₃); ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 72.4, 37.5, 34.2, 27.9, 22.8, 14.1$ (2C cada señal); **Análisis Elemental:** C 71.14 %, H 12.60 %, (calculado para C₁₂H₂₆O₂ C 71.23 %, H 12.95 %).

7,10-Hexadecanodiol (5d): En un vial de 5 mL, equipado con imán agitador, se disuelve **4d** (0.050 g, 0.15 mmol; *meso/rac* = 22/78) en metanol (1 mL), se añade K₂CO₃ (0.060 g, 0.45 mmol), y se deja en agitación 18 h. Tras este tiempo se añade agua destilada (3 mL) y se extrae la mezcla con Et₂O (3 × 3 mL), las fases orgánicas se unen y se secan sobre MgSO₄. Se filtra y se lleva a sequedad obteniendo el producto **5d** como un sólido de color blanco (0.033 g, 82 %, *R,S/R,R* = 22:78). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): $\delta = 3.65$ (m, 2H, CH), 3.62 (sa, 2H, OH), 1.69 (m, 2H, CH₂), 1.46 (m, 8H, CH₂), 1.32 (m, 14H, CH₂), 0.90 (t, $J(\text{H-H}) = 6.8$ Hz, 6H, CH₃); ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz): $\delta = 72.8, 37.6, 33.9, 31.8, 29.3, 25.7, 22.6, 14.1$ (2C cada señal); **HRMS (ESI):** *m/z* 281.2454 [M+Na]⁺, (calculado para C₁₆H₃₄O₂Na : 281.2451).

(2*S*,5*S*)-1,6-difenilhexano-2,5-diol (5i):^{76b} En un vial de 20 mL, equipado con un imán agitador, se disuelve **4i** (0.193 g, 0.54 mmol; *R,S/S,S* = 74/26, 95 % ee, correspondiente a 0.40 mmol de los isómeros C₂) en metanol (5 ml), se añade K₂CO₃ (0.225 g, 1.6 mmol), y se deja en agitación 18 h. Tras este tiempo se añade agua

destilada (10 mL) y se extrae la mezcla con Et₂O (3 x 10 mL), las fases orgánicas se colectan y se secan sobre sulfato de magnesio anhidro 2 h. Finalmente se filtra y se lleva a sequedad obteniendo el producto **5i** como un sólido blanco espumoso (0.128 g, 88%). En la purificación de este producto mediante cristalización en una mezcla *i*-PrOH/ *n*-hexano (1:9) se observó que el isómero *R,S* es el menos soluble, por lo que se siguió la composición del sobrenadante tras la recogida de las diferentes fracciones sólidas, hasta observar mediante RMN de ¹³C{¹H} la desaparición del isómero *R,S* en disolución. Finalmente, la evaporación del sobrenadante produjo **5i** como un sólido de color blanco (0.085 g, 77 %); [α]_D²⁰ = -8.5° (*c* 1.0, CHCl₃, 96 % ee); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.31 (m, 4H, Ar-H), 7.22 (m, 6H, Ar-H), 3.86 (m, 2H, CH), 2.74 (m, 4H, CH₂), 2.40 (bm, 2H, OH), 1.67 (m, 4H, CH₂); ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 138.5 (2C), 129.4 (4C), 128.6 (4C), 126.5 (2C), 73.0 (2C), 44.3 (2C), 33.5 (2C); **Análisis Elemental:** C 79.75 %, H 8.43 % (calculado para C₁₈H₂₂O₂ C 79.96 %, H 8.20 %).

1.3.7.-Preparación del bis[(*S*)-3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoato] de hexadecano-7,10-diilo (diester de Mosher, **7d**)

En atmósfera inerte se seca una muestra de **5d** obtenida a partir del diester resultante de la hidrogenación no enantioselectiva de **3d** (0.020 g, 0.077 mmol), azeotrópicamente con tolueno (2 × 5 mL). El residuo obtenido se disuelve en diclorometano (2 mL), y a la disolución se añade piridina (25 μ L, 0.308 mmol) y (*R*)-cloruro de 3,3,3-trifluoro-2-metoxi-2-fenilpropanoilo (0.047 g, 0.19 mmol), y la mezcla se deja en agitación durante 4 h. Tras este tiempo se evapora la reacción bajo presión reducida y el aceite resultante se disuelve en una mezcla Et₂O/ *n*-hexano 10:90 y se

filtra por un lecho corto de gel de sílice con . La disolución resultante se evapora para dar **7d** como un aceite incoloro (0.047 g, 89 %). Siguiendo un procedimiento análogo se ha obtenido el diester correspondiente a la hidrogenación asimétrica de **3d** con **5b**. A continuación se detalla la caracterización de la mezcla no enantioenriquecida, en la que la asignación de los isómeros se ha realizado por comparación con los espectros de las dos muestras mencionadas. $^1\text{H RMN}$ (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.55$ (m, 4H, Ar-H), 7.40 (m, 6H, Ar-H), 5.05 (m, 2H, CH), 3.57 (s, 6H, OCH_3), 1.56 (m, 8H, CH_2), 1.23 (m, 16H, CH_2), 0.89 (m, 6H, CH_3); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz): Isómero *R,R,R,R*: $\delta = 166.3$ (2 C=O), 132.4 (2 C_q arom), 129.6 (2 CH arom), 128.4 (4 CH arom), 127.3 (4 CH arom), 123.0 (q, $J(\text{C-F}) = 289$ Hz, 2 CF_3), 84.4 (q, $J(\text{C-F}) = 28$ Hz, 2 $\text{C}_q\text{-Ph}$), 76.8 (2 OCH), 55.4 (2 OCH_3), 33.7 (2 CH_2), 31.6 (2 CH_2), 29.0 (2 CH_2), 28.7 (2 CH_2), 25.0 (2 CH_2), 22.5 (2 CH_2), 14.0 (2 CH_3); Isómero *R,S,S,R*: $\delta = 166.2$ (2 C=O), 132.3 (2 C_q arom), 129.6 (2 CH arom), 128.4 (4 CH arom), 127.3 (4 CH arom), 123.0 (q, $J(\text{C-F}) = 289$ Hz, 2 CF_3), 84.5 (q, $J(\text{C-F}) = 28$ Hz, 2 $\text{C}_q\text{-Ph}$), 55.4 (2 OCH_3), 33.6 (2 CH_2), 31.6 (2 CH_2), 29.6 (2 CH_2), 28.9 (2 CH_2), 24.7 (2 CH_2), 22.5 (2 CH_2), 14.0 (2 CH_3), no se ha observado la señal de los carbonos metínicos por estar solapada con la del disolvente; $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 565 MHz): $\delta = -71.11$ (*R,R,S,R*), -71.12 (*R,R,R,R*), -71.15 (*R,R,S,R*), -71.20 (*R,S,S,R*); HRMS (ESI): m/z 713.3243 $[\text{M}+\text{Na}]^+$, (calculado para $\text{C}_{36}\text{H}_{48}\text{O}_6\text{F}_6\text{Na}$: 713.3247).

1.3.8. Síntesis de los sulfatos cíclicos **6c** y **6i**

Sulfato cíclico del (*R,R*)-dodecano-2,5-diol (6c**):** En una ampolla se disuelve **5c** (0.140 g, 0.69 mmol) y NEt_3 (290 μL , 2 mmol) en diclorometano seco (3 mL). La

mezcla se enfría a 0 °C, y se añade cloruro de tionilo (60 µL, 1.4 mmol). La mezcla se deja alcanzar temperatura ambiente y se agita durante 2 h, tras este tiempo se evapora la mezcla bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica a través de un lecho corto de gel de sílice utilizando una mezcla diclorometano/ *n*-hexano (1:4) como eluyente. La disolución obtenida se evapora y el aceite naranja obtenido se usa para el siguiente paso sin purificación adicional. El residuo anterior se disuelve en una mezcla de diclorometano (2 mL), acetonitrilo (2 mL) y agua (3 mL). La mezcla se enfría a 0 °C y se añade RuCl₃ × H₂O (1.1 mg, 0.005 mmol) y NaIO₄ (0.227 g, 1.1 mmol). La mezcla se se deja alcanzar temperatura ambiente y se mantiene en agitación durante 2 h. Tras este tiempo se extrae la mezcla con Et₂O (3 × 10 mL), las fases etéreas se unen y se evaporan para dar un sólido de aspecto aceitoso que se cristaliza en una mezcla *n*-hexano:Et₂O (10:90), para dar finalmente el sulfato cíclico (*R,R*)-**6c** como un sólido de color blanco (0.118 g, 85 %). [α]_D²⁰ = -29° (c 0.1, THF); ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 4.60 (m, 2H, CH), 1.90 (m, 4H, CH₂), 1.70 (m, 2H, CH₂), 1.37 (m, 10H, CH₂), 0.88 (t, *J*(H-H) = 7.8 Hz, 6H, CH₃); ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 85.3, 35.1, 32.9, 27.2, 22.2, 13.8 (2C cada señal); HRMS (ESI): *m/z* 287.1289 [M+Na]⁺, (calculado para C₁₂H₂₄O₄NaS: 287.1288).

Sulfato cíclico del (2*S*,5*S*)-1,6-difenilhexano-2,5-diol (6i): Preparado siguiendo el procedimiento descrito para **6c**, usando el diol **5i** (95% ee). Sólido de color blanco (0.089 g, 90 %). ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.32 (m, 6H, Ar-H), 7.22 (m, 4H, Ar-H), 4.87 (m, 2H, CH), 3.13 (m, 2H, CHH), 2.92 (m, 2H, CHH), 1.90 (m, 4H, CH₂); ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 135.4 (2C), 129.6 (4C), 128.7 (4C), 127.2 (2C), 84.8 (2C), 41.6 (2C), 31.7 (2C); HRMS (ESI): *m/z* 355.0972 [M+Na]⁺, (calculado para C₁₈H₂₀O₄NaS: 355.0975).

1.3.9.- Síntesis del complejo [Rh(cod)(*S,S*)-ⁿBu-Duphos)]BF₄

(*S,S*)-ⁿBu-Duphos (**P22**): En el interior de una cámara seca, se disuelve 1,2-bis(fosfino)benceno (0.027 g, 0.19 mmol) en THF seco (3 mL) y sobre esta disolución se añade LiⁿBu (230 μL, 1.6 M en hexanos, 0.37 mmol). La mezcla se agita durante 1.5 h y a continuación se añade (*R,R*)-**6c** (0.100 g, 0.38 mmol) disuelto en THF (2 mL). La agitación se mantiene durante 2 h y se añade LiⁿBu (230 μL, 1.6 M en hexanos, 0.37 mmol). La reacción se agita durante 2 h y se añade MeOH gota a gota hasta la decoloración de la disolución. La mezcla se evapora bajo presión reducida y el residuo obtenido se purifica a través de un lecho corto de gel de sílice, lavando en primer lugar con *n*-pentano (10 mL) y posteriormente eluyendo el producto con Et₂O. La evaporación de la disolución conduce a la difosfina **P22** como un aceite incoloro (0.115 g, 89 %); $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +255^{\circ}$ (*c* 0.2, THF). ¹H RMN (C₆D₆, 500 MHz): δ = 7.40 (m, 2H, Ar-H), 7.10 (m, 2H, Ar-H), 2.52 (m, 2H, CH), 2.31 (m, 2H, CH), 2.15 (m, 2H, CH₂), 1.99 (m, 2H, CH₂), 1.75 (m, 6H, CH₂), 1.36 (m, 20H, CH₂), 0.98 (m, 2H, CH₂), 0.94 (t, $J(\text{H-H}) = 7.0$ Hz, 6H, CH₃), 0.84 (t, $J(\text{H-H}) = 7.0$ Hz, 6H, CH₃); ³¹P{¹H} RMN (C₆D₆, 162 MHz): δ = -3.8; ¹³C{¹H} RMN (C₆D₆, 125 MHz): δ = 144.9 (2 C_q), 132.0 (2 CH arom), 127.7 (2 CH arom), 40.0 (t virt, $J_{\text{app}}(\text{C-P}) = 8$ Hz, 2 CH), 39.4 (2 CH), 36.1 (t virt, $J_{\text{app}}(\text{C-P}) = 16$ Hz, 2 CH₂), 33.6 (2 CH₂), 33.3 (2 CH₂), 32.4 (2 CH₂), 32.0 (t virt, $J_{\text{app}}(\text{C-P}) = 6$ Hz, 2 CH₂), 31.8 (t virt, $J_{\text{app}}(\text{C-P}) = 4$ Hz, 2 CH₂), 23.1 (2 CH₂), 22.8 (2 CH₂), 14.0 (4 CH₃); HRMS (ESI) *m/z*: 475.3615, [M+H]⁺ (Calculado para C₃₀H₅₃P₂: 475.3617).

[Rh(COD)(S,S-ⁿBu-Duphos)]BF₄ (C22): En el interior de una cámara seca se disuelve [Rh(COD)₂]BF₄ (0.081 g, 0.2 mmol) en diclorometano (3 mL) y sobre la disolución en agitación se añade lentamente **P22** (0.100 g, 0.21 mmol) disuelto en diclorometano (3 mL). Tras 2 h en agitación se evapora la mezcla bajo presión reducida, para dar un residuo aceitoso de color rojo, que se lava con *n*-pentano (4 × 20 mL), resultando el complejo **C22** como un sólido de color naranja (0.082 g, 53 %). **¹H RMN** (CD₂Cl₂, 400 MHz): δ = 7.73 (ma, 4H, Ar-H), 5.63 (sa, 2H, CH-COD), 4.97 (sa, 2H, CH-COD), 2.47 (m, 14H, CH₂+CH), 1.89 (m, 6H, CH₂), 1.29 (m, 24H, CH₂), 0.86 (t, *J*(H-H) = 6.8 Hz, 6H, CH₃), 0.74 (t, *J*(H-H) = 6.8 Hz, 6H, CH₃); **³¹P{¹H} RMN** (CD₂Cl₂, 162 MHz): δ = 70.4 (d, *J*(P-Rh) = 149 Hz); **¹³C{¹H} RMN** (CD₂Cl₂, 125 MHz): δ = 141.9 (dtvirt, *J*_{app}(C-P) = 36 Hz, *J*(C-Rh) = 4 Hz, 2 C_q arom), 132.9 (t virt, *J*_{app}(C-P) = 9 Hz, 2 CH arom), 132.0 (2 CH arom), 105.9 (ma, 2 =CH COD), 92.0 (ma, 2 =CH COD), 51.0 (t virt, *J*_{app}(C-P) = 13 Hz, 2 CH₂ COD), 51.0 (t virt, *J*_{app}(C-P) = 12 Hz, 2 CH₂ COD), 34.7 (2 CH), 34.3 (2 CH), 33.3 (sa, 2 CH₂), 33.0 (t virt, *J*_{app}(C-P) = 5 Hz, 2 CH₂), 32.9 (2 CH₂), 31.5 (t virt, *J*_{app}(C-P) = 4 Hz, 2 CH₂), 29.1 (2 CH₂), 27.9 (2 CH₂), 22.8 (2 CH₂), 22.4 (2 CH₂), 13.6 (2 CH₃), 13.4 (2 CH₃); HRMS (ESI) *m/z*: 685.3533, [M-BF₄]⁺ (calculado para: C₃₈H₆₄P₂Rh: 685.3533).

1.3.10.- Generación del complejo [Rh(3a){(S,S)-Me-Duphos}]⁺

En un tubo Wilmad de RMN para presión se introduce una disolución de [Rh(COD){(S,S)-Me-Duphos}]BF₄ (0.025 mmol) en MeOH (0.5 mL). El tubo se presuriza bajo 4 bar H₂ y se calienta a 40 °C 1 h. En este punto se observe una conversión completa por RMN de ³¹P{¹H}. El tubo se despresurizó, se introdujo en una cámara seca y se transfirió a una ampolla. A continuación se añadió **3a** (10 mg, 0.05 mmol) y la disolución resultante se agitó durante 15 min y se evaporó bajo presión

reducida. El residuo obtenido se seco adicionalmente con DCM (3×2 mL), se disolvió en CD_2Cl_2 (0.5 mL) y la disolución resultante se transfirió al tubo de RMN.

1.3.11.- Cálculo de las selectividades de las etapas de la hidrogenación de los dienos

3

De acuerdo con el esquema general de la hidrogenación de los dienos **3** (Esquema 38). Las relaciones entre las selectividades de las etapas individuales ee_1 , de_2 and de_3 (con valores entre 0 y 1) y los datos experimentales de de_{homo} and ee_{homo} (exceso diastereoisomérico y enantiomérico del producto homoquiral, respectivamente) están tomadas del trabajo de Kagan y colaboradores.⁸¹ En particular de_{homo} viene dada por Ec 1.

$$de_{\text{homo}} = 0.5[ee_1(de_2 + de_3) + de_2 - de_3] \quad (\text{Ec 1})$$

En el caso de no haber influencia por el centro estereogénico del monoeno en la segunda hidrogenación puede aproximarse $de_2 = de_3$, simplificando Ec 1 en Ec 2:

$$de_{\text{homo}} = ee_1 de_2 \quad (\text{Eq 2})$$

En este caso ($de_2 = de_3$), la enantioselectividad del producto homoquiral ee_{homo} viene dada por Ec. 3:

$$ee_{\text{homo}} = (ee_1 + de_2)/(1 + ee_1 de_2) \quad (\text{Ec 3})$$

En la hidrogenación de **3c** con **5a** se obtuvieron valores de $de_{\text{homo}} = 0.38$ y $ee_{\text{homo}} = 0.94$. De acuerdo con las ecuaciones anteriores ee_1 y de_2 tendrían valores de 0.86 y 0.44, respectivamente. En el caso de la hidrogenación de **3c** con **5b**, se tienen valores de $de_{\text{homo}} = 0.50$ y $ee_{\text{homo}} = 0.97$, con valores calculados de ee_1 y de_2 de 0.88 y 0.56, respectivamente.

1.3.12.- Métodos computacionales

Los cálculos computacionales de la presente Tesis se han llevado a cabo con el programa Gaussian 09⁹⁸. Se ha empleado la Teoría del Funcional de la Densidad (DFT) y el funcional de tres parámetros de Becke⁹⁹ con el término de correlación no local de Perdew y Wang¹⁰⁰ (B3PW91). Los efectos de las interacciones dispersivas se han tenido en cuenta mediante la inclusión de las correcciones empíricas de Grimme con el amortiguado de Becke-Johnson GD3BJ.¹⁰¹ Los átomos de H, C, P y O se han representado mediante el conjunto de funciones de base 6-31G(d,p),¹⁰² mientras que los átomos de Rh se han descrito utilizando el potencial de núcleo efectivo (ECP) de Stuttgart/Dresden con su conjunto de bases asociadas, SDD.¹⁰³ Todas las geometrías moleculares se han optimizado sin restricciones y teniendo en cuenta los efectos del disolvente (1,2-dicloroetano) mediante con el modelo de disolvente continuo SMD.¹⁰⁴ Este nivel de teoría se denomina en el texto **BS1**. Se han llevado a cabo análisis vibracionales de las geometrías optimizadas al mismo nivel de teoría que las optimizaciones para caracterizar los puntos estacionarios como mínimos (sin frecuencias imaginarias) de la superficie de energía potencial, así como para obtener las correcciones de la Energía del Punto Cero (ZPE), la Entalpía (H) y la Energía Libre de Gibbs (G).

Los cálculos realizados en estas condiciones ofrecían una diferencia de energía entre los modos de coordinación estudiados demasiado alejado del resultado experimental. Por este motivo se ha llevado a cabo un cribado de funcionales empleando las geometrías obtenidas con **BS1**. Los resultados más satisfactorios, que reproducen mejor los resultados experimentales, se obtuvieron utilizando el funcional M06 de Truhlar¹⁰⁵. Los

Capítulo 1

valores de energía obtenidos con este nivel de teoría (**BS2**) son los que se muestran en el apartado de Resultados y Discusión

1.4.- REFERENCIAS

1. (a) J. J. Verendel, O. Pàmies, M. Diéguez, P. G. Andersson, *Chem. Rev.* **2014**, *114*, 2130. (b) W. Tang, X. Zhang, *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3029.
2. W. S. Knowles, M. J. Sabacky, *Chem. Commun.* **1968**, 1445.
3. L. Horner, H. Siegel, H. Büthe, *Angew. Chemie Int. Ed.* **1968**, *7*, 942.
4. (a) W. Zhang, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5515. (b) I. Arribas, M. Rubio, P. Kleman, A. Pizzano, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3997.
5. (a) M. J. Burk, J. E. Feaster, W. A. Nugent, R. L. Harlow, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 10125. (b) J. Ji, C. Chen, J. Cai, X. Wang, K. Zhang, L. Shi, H. Lv, X. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2015**, *13*, 7624.
6. M. J. Burk, C. S. Kalberg, A. Pizzano, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4345.
7. P. Kleman, P. J. Gonza, S. E. Garc, V. Cadierno, A. Pizzano, *ACS Catal.* **2014**, *4*, 4398.
8. M. Á. Chávez, S. Vargas, A. Suárez, E. Úlvarez, A. Pizzano, *Adv. Synth. Catal.* **2011**, *353*, 2775.
9. P. Etayo, A. Vidal-Ferran, *Chem. Soc. Rev.* **2013**, *42*, 728.
10. J. Halpern, *Science*, **1982**, *217*, 401.
11. J. I. Seeman, *Chem. Rev.* **1983**, *83*, 83.
12. C. R. Landis, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 1746.
13. S. Feldgus, C. R. Landis, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 12714.
14. (a) M. J. Burk, G. Casy, N. B. Johnson, *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 6084. (b) I. D. Gridnev, N. Higashi, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 10486.
15. S. Feldgus, C. R. Landis, *Organometallics* **2001**, *20*, 2374.
16. P. J. Donoghue, P. Helquist, O. Wiest, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 839.
17. I. D. Gridnev, T. Imamoto, *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 633.
18. I. D. Gridnev, T. Imamoto, *Organometallics* **2001**, *20*, 545.
19. J. Chen, W. Zhang, H. Geng, W. Li, G. Hou, A. Lei, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 800.
20. C. Fischer, R. Thede, H. J. Drexler, A. König, W. Baumann, D. Heller, *Chem. - A Eur. J.* **2012**, *18*, 11920.
21. M. D. Fryzuk, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 5491.
22. S. Knowles, *Acc. Chem. Res.* **1983**, *1445*, 106.
23. M. J. Burk, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8518.
24. Y. Liu, C. A. Sandoval, Y. Yamaguchi, X. Zhang, Z. Wang, K. Kato, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *22*, 14212.
25. (a) B. A. Anderson, M. M. Hansen, A. R. Harkness, C. L. Henry, J. T. Vicenzi, M. J. Zmijewski, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 12358. (b) R. T. Sawant, S. B. Waghmode, *Synth. Comm.* **2010**, *40*, 2269.
26. G. L. Bachman, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2362
27. X. Zhang, K. Huang, G. Hou, B. Cao, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 6421
28. J. L. Núñez-rico, P. Etayo, H. Fernández-Pérez, A. Vidal-Ferran, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 3025.
29. Z.-C. Duan, X.-P. Hu, D.-Y. Wang, J.-D. Huang, S.-B. Yu, J. Deng, Z. Zheng, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 1979.

30. M. Qiu, X. Hu, J. Huang, D. Wang, J. Deng, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *350*, 2683.
31. M. T. Reetz, L. J. Goossen, A. Meiswinkel, J. Paetzold, J. F. Jensen, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 3099.
32. Y. Liu, Z. Wang, K. Ding, *Tetrahedron* **2012**, *68*, 7581.
33. T. M. Konrad, P. Schmitz, W. Leitner, G. Franciò, *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 13299.
34. P. Kleman, P. J. González-Liste, S. E. García-Garrido, V. Cadierno, A. Pizzano, *Chem. - A Eur. J.* **2013**, *19*, 16209.
35. J. J. Lee, S. Yun, J. Jun, *Org. Lett.* **2014**, *35*, 3453.
36. S. Kraft, K. Ryan, R. B. Kargbo, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 11630.
37. M. J. Burk, M. F. Gross, J. P. Martinez, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 9375.
38. H. B. Poulin, Jean-claude, Kagan, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1982**, 1261.
39. S. Bell, B. Wüstenberg, S. Kaiser, F. Menges, T. Netscher, A. Pfaltz, *Science*. **2006**, *311*, 642.
40. E. Spahn, A. Albright, M. Shevlin, L. Pauli, A. Pfaltz, R. E. Gawley, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 2731.
41. R. R. Schrock, J. A. Osborn, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 4450.
42. T. A. Elwood, R. P. Panzica, *J. Am. Chem. Soc.* **1973**, *95*, 5764.
43. (a) X. Cui, K. Burgess, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 14212. (b) X. Cui, Y. Fan, M. B. Hall, K. Burgess, *Chem. - A Eur. J.* **2005**, *11*, 6859.
44. H. Muramatsu, H. Kawano, Y. Ishii, M. Saburi, Y. Uchida, *J. Chem. Commun.* **1989**, 769.
45. V. Beghetto, U. Matteoli, A. Scrivanti, *Chem. Commun.* **2000**, 155.
46. X. Cui, J. W. Ogle, K. Burgess, *Chem. Commun.* **2005**, 672.
47. D. P. Steinhuebel, S. W. Krska, A. Alorati, J. M. Baxter, K. Belyk, B. Bishop, M. Palucki, Y. Sun, I. W. Davies, *Org. Lett.* **2010**, *12*, 4201.
48. M. J. Burk, J. G. Allen, W. F. Kiesman, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 657.
49. T.-L. Liu, C.-J. Wang, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 8416.
50. J. Hiebl, H. Kollmann, F. Rovenszky, K. Winkler, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 1947.
51. (a) S. Vargas, M. Rubio, A. Suárez, D. Del Río, E. Álvarez, A. Pizzano, *Organometallics* **2006**, *25*, 961. (b) M. Rubio, S. Vargas, A. Suárez, E. Álvarez, A. Pizzano, *Chem. - A Eur. J.* **2007**, *13*, 1821. (c) S. Vargas, A. Suárez, A. Pizzano, *Chem. - A Eur. J.* **2008**, 9856. (d) I. Arribas, M. Rubio, P. Kleman, A. Pizzano, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3997.
52. M. J. Burk, J. E. Feaster, R. L. Harlow, *Organometallics*, **1990**, *9*, 2653.
53. D. Drew, A. Froelich, C. Clark, A. Froelich, J. Angelici, A. Gansow, D. J. Darensbourg, A. Salzer, A. Murphy, Y. Darensbourg, *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, 5946.
54. A. Togni, C. Breutel, A. Schnyder, F. Spindler, H. Landert, A. Tijani, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, 4062.
55. The Organometallic Chemistry of Transitions Metals, R. H. Crabtree, **2005**, John Wiley & Sons, Inc.
56. M. J. Burk, *Acc. Chem. Res.* **2000**, *99*, 363.
57. A. Suarez, M. A. Mendez-Rojas, A. Pizzano, *Organometallics* **2002**, *22*, 4611.
58. P. J. González-Liste, F. León, I. Arribas, M. Rubio, S. E. García-Garrido, V. Cadierno, A. Pizzano, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 3056.
59. F. León, P. J. González-Liste, S. E. García-Garrido, I. Arribas, M. Rubio, V. Cadierno, A. Pizzano, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 5852.
60. D. Acetti, E. Brenna, C. Fuganti, *Tetrahedron Asymmetry* **2007**, *18*, 488.

61. T. Kosaka, Y. Inoue, T. Mori, *J. Phys. Chem. Lett.* **2016**, *7*, 783.
62. V. Erdmann, U. Mackfeld, D. Rother, A. Jakoblinnert, *J. Biotechnol.* **2014**, *191*, 106.
63. K. Shimoda, N. Kubota, H. Hamada, S. Y. Yamane, T. Hirata, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 2269.
64. B. C. Chary, S. Kim, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 7928.
65. (a) L. Panella, B. L. Feringa, J. G. De Vries, A. J. Minnaard, *Org. Lett.* **2005**, *71*, 2026. (b) U. Schmidt, J. Langner, B. Kishchbraun, C. Braun, *Synthesis*, *11*, **1994**, 1138.
66. N. Haddad, B. Qu, S. Rodriguez, L. Van Der Veen, D. C. Reeves, N. C. Gonnella, H. Lee, N. Grinberg, S. Ma, D. Krishnamurthy, et al., *Tetrahedron Lett.* **2011**, *52*, 3718.
67. T. M. Douglas, A. B. Chaplin, A. S. Weller, *Organometallics* **2008**, *27*, 2918.
68. K. E. Koenig, W. S. Knowles, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 7561.
69. (a) A. S. Hussey, Y. Takeuchi, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 643. (b) G. W. Kirby, J. Michael, *J. Chem. Soc. D Chem. Commun.* **1971**, 187. M. Zhang, L. Zhu, X. Ma, M. Dai, D. Lowe, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 1587.
70. T. Imamoto, T. Itoh, K. Yoshida, I. D. Gridnev, *Chem. - An Asian J.* **2008**, *3*, 1636.
71. S. Biswas, Z. Huang, Y. Choliy, D. Y. Wang, M. Brookhart, K. Krogh-Jespersen, A. S. Goldman, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 13276.
72. S. M. M. Knapp, S. E. Shaner, D. Kim, D. Y. Shopov, J. A. Tendler, D. M. Pudalov, A. R. Chianese, *Organometallics* **2014**, *33*, 473.
73. (a) D. Gauthier, A. T. Lindhardt, E. P. K. Olsen, J. Overgaard, T. Skrydstrup, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 7998. (b) C. M. Jinesh, A. Sen, S. Kannan, *RSC Adv.* **2012**, 6871. (c) M. Hassam, A. Taher, G. E. Arnott, I. R. Green, W. A. L. Van Otterlo, *Chem. Rev.* **2015**, *115*, 5462.
74. (a) J. Halpern, A. S. C. Chan, J. J. Pluth, *Inorganica Chim. Acta* **1979**, *37*, L477. (b) A. S. C. Chan, J. J. Pluth, J. Halpern, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5952. (c) B. McCulloch, J. Halpern, M. R. Thompson, C. R. Landis, *Organometallics* **1990**, *9*, 1392.
75. (a) I. D. Gridnev, N. Higashi, K. Asakura, T. Imamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 7183. (b) I. D. Gridnev, T. Imamoto, *ACS Catal.* **2015**, *5*, 2911.
76. (a) R. P. Short, R. M. Kennedy, S. Masamune, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1755. (b) K. T. Sprott, E. J. Corey, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 2465. (c) M. Alcarazo, S. J. Roseblade, E. Alonso, R. Fernández, E. Alvarez, F. J. Lahoz, J. M. Lassaletta, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 13242. (d) S. A. Snyder, D. S. Treitler, A. P. Brucks, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14303.
77. (a) S. Tartaglia, F. Pace, P. Scafato, C. Rosini, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 3421. (b) T. Muraoka, T. Endo, K. V. Tabata, H. Noji, S. Nagatoishi, K. Tsumoto, R. Li, K. Kinbara, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *136*, 15584. (c) F. J. L. Heutz, M. C. Samuels, P. C. J. Kamer, *Catal. Sci. Technol.* **2015**, 3296.
78. M. J. Rieser, Y. Hui, J. K. Rupprecht, J. F. Kozlowski, K. V. Wood, J. L. Mclaughlin, P. R. Hanson, Z. Zhuang, T. R. Hoye, *J. Am. Chem. Soc.* **1992**, *114*, 10203.
79. R. Jayachandra, S. R. Reddy, *Roy. Soc. Chem. Adv.* **2016**, 39758.
80. B. J. Anderson, S. C. Reynolds, M. A. Guinoo, Z. Xu, D. S. Glueck, *ACS Catal.* **2016**, *6*, 8106.
81. F. Lagasse, M. Tsukamoto, C. J. Welch, H. B. Kagan, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 7490.

Capítulo 1

82. S. Hashiguchi, A. Fujii, K.-J. Haack, K. Matsumura, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, 288.
83. (a) M. J. Burk, J. E. Feaster, R. L. Harlow, *Organometallics* **1990**, 9, 2653. (b) J. Bach, R. Berenguer, J. Garcia, T. Loscertales, J. Manzanal, J. Vilarrasa, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 1091. (c) L. Borén, K. Leijondahl, J. E. Bäckvall, *Tetrahedron Lett.* **2009**, 50, 3237.
84. Schiver, D.F.; Dredzon, M.A. *The manipulation of Air-Sensitive Compounds*, 2nd Edition; Wiley-Interscience, 1989.
85. Perrin, D.D.; Armarengo, W.L.F. *Purification of Laboratory Chemicals*, 2nd Edition; Pergamon Press: Oxford, 1980.
86. B. Basdevant, C. Y. Legault, *Org. Lett.* **2015**, 17, 4918.
87. (a) Vaquero, M.; Suárez, A.; Vargas, S.; Bottari, G.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Highly. Chem. - A Eur. J.* **2012**, 18, 15586. (b) Kleman, P.; Vaquero, M.; Arribas, I.; Suárez, A.; Álvarez, E.; Pizzano, A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2014**, 25, 744.
88. B. A. Trofimov, E. Y. Schmidt, N. V. Zorina, E. V. Ivanova, I. A. Ushakov, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6880.
89. J. Moritani, Y. Hasegawa, Y. Kayaki, T. Ikariya, *Tetrahedron Lett.* **2014**, 55, 1188.
90. Burk, M. J.; Harper, T. G. P.; Lee, J. R.; Kalberg, C. *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 4963.
91. M. Node, K. Nishide, Y. Shigeta, H. Shiraki, K. Obata, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, 122, 1927.
92. B. Erdélyi, A. Szabó, G. Seres, L. Birincsik, J. Ivanics, G. Szatzker, L. Poppe, *Tetrahedron Asymmetry* **2006**, 17, 268.
93. T. Ema, M. Yoshii, T. Korenaga, T. Sakai, *Tetrahedron Asymmetry* **2002**, 13, 1223.
94. P. Mamone, M. F. Grünberg, A. Fromm, B. A. Khan, L. J. Gooßen, *Org. Lett.* **2012**, 14, 3716.
95. C. Ferreri, M. Ambrosone, C. Chatgililoglu, *Synth. Commun.* **1995**, 25, 3351.
96. M. J. Kim, Y. K. Choi, S. Kim, D. Kim, K. Han, S. B. Ko, J. Park, *Org. Lett.* **2008**, 10, 1295.
97. K. P. J. Gustafson, A. Gudmundsson, K. Lewis, J. E. Bäckvall, *Chem. - A Eur. J.* **2017**, 23, 1048.
98. Gaussian 09, Revision D.01,
M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery, Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, J. M. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, O. Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski, and D. J. Fox, Gaussian, Inc., Wallingford CT, 2013.
99. A. D. Becke *J. Chem. Phys.* **1993**, 98

100. a) J. P. Perdew, K. Burke, and Y. Wang, *Phys. Rev. B*, **1996**, *54*, 16533; b) K. Burke, J. P. Perdew, and Y. Wang, in *Electronic Density Functional Theory: Recent Progress and New Directions*, Ed. J. F. Dobson, G. Vignale, and M. P. Das (Plenum, 1998).
101. S. Grimme, S. Ehrlich and L. Goerigk, *J. Comp. Chem.* **2011**, *32*, 1456
102. a) W. J. Hehre, R. Ditchfield, J. A. Pople, *J. Phys. Chem.* **1972**, *56*, 2257; b) P. C. Hariharan, J. A. Pople, *Theor. Chim. Acta.* 1973, *28*, 213; c) M. M. Francl, W. J. Pietro, W. J. Hehre, J. S. Binkley, M. S. Gordon, D. J. Defrees, J. A. Pople, *J. Chem. Phys.* **1982**, *77*, 3654.
103. D. Andrae, U. H., M. Dolg, H. Stoll, H. Preul, *Theor. Chim. Acc.* **1990**, 123
104. A. V. Marenich, C. J. Cramer, D. G. Truhlar, *The Journal of Physical Chemistry B* **2009**, *113*, 6378.
105. Y. Zhao and D. G. Truhlar, *Theor. Chem. Acc.*, **2008**, *120*, 215

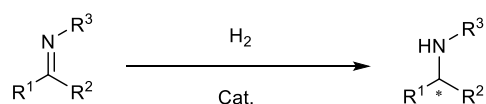
CAPÍTULO 2.

Complejos de rutenio basados en ligandos fosfina-fosfito y diamina: Síntesis, caracterización y aplicación en la hidrogenación asimétrica de diversas iminas y cetonas

2.1.- INTRODUCCIÓN

2.1.1.- Consideraciones generales

El estudio de rutas sintéticas eficientes para la obtención de aminas quirales es uno de los objetivos centrales de la síntesis enantioselectiva debido a la importancia de estos productos en la industria farmacéutica y agroquímica. En este contexto, la hidrogenación enantioselectiva de iminas (Esquema 1) constituye una aproximación muy conveniente para la obtención de estas aminas. Se han descrito, además, varios sistemas catalíticos basados en diferentes metales y ligandos que son capaces de realizar esta transformación con excelentes niveles de enantioselectividad. Sin embargo, el rango de aplicación de esta reacción es bastante restringido en comparación con la hidrogenación asimétrica de olefinas y cetonas, por lo que la utilidad sintética de la hidrogenación asimétrica de iminas no está todavía suficientemente explotada.



R¹,R²,R³ = Alquilo, Arilo

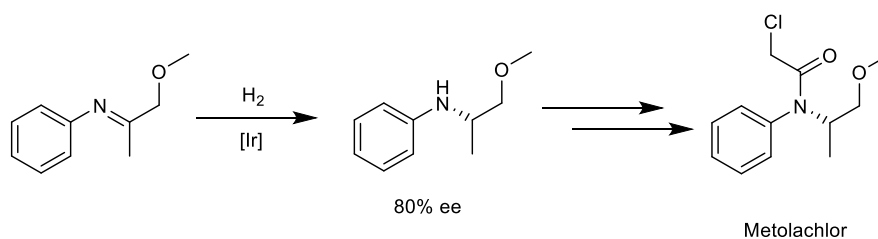
Esquema 1. Reacción general de hidrogenación asimétrica de iminas.

El descubrimiento, por tanto, de nuevos catalizadores eficientes para la hidrogenación asimétrica de iminas, que puedan llevar en último término a ampliar el rango de aplicación de esta reacción, supone un reto de gran interés fundamental y aplicado. Los estudios descritos en este capítulo corresponden a este objetivo y recogen de manera más específica la síntesis, caracterización y aplicación en hidrogenación asimétrica iminas de complejos de rutenio de fórmula RuCl₂(P-OP)(N-N) (P-OP = fosfina-fosfito, N-N = diamina). Para contextualizar los resultados presentados, en esta introducción se comentarán brevemente algunos ejemplos relevantes de hidrogenación asimétrica de iminas. Como también se incluye en este capítulo la aplicación de estos catalizadores en el caso particular de una cetona bencílica, también se mencionarán

algunos precedentes sobre la hidrogenación de cetonas. Además, se comentarán algunos aspectos sobre la reactividad de los complejos del tipo $RuX_2(P-P)(N-N)$ (P-P = ligando difosfina, N-N = ligando diamina), descubiertos por Noyori, que están relacionados con los derivados de ligandos P-OP estudiados en el presente capítulo.

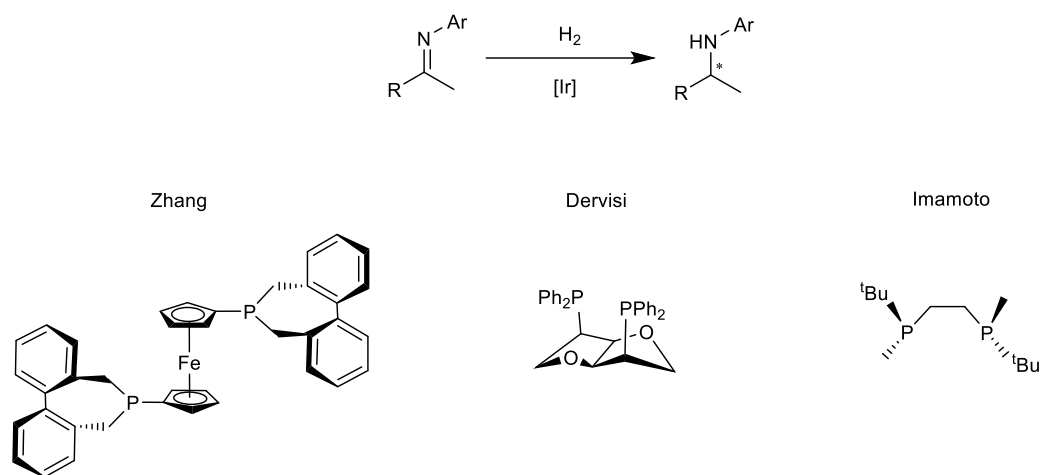
2.1.2.- Hidrogenación asimétrica de iminas

Como se ha mencionado, la hidrogenación asimétrica de iminas es una reacción con un potencial aplicado muy grande. De hecho, una de las aplicaciones industriales más importantes de la catálisis asimétrica, la síntesis del herbicida Metolachlor (Esquema 2),¹ se basa en una hidrogenación de esta clase.



Esquema 2. Síntesis del herbicida Metolachlor.

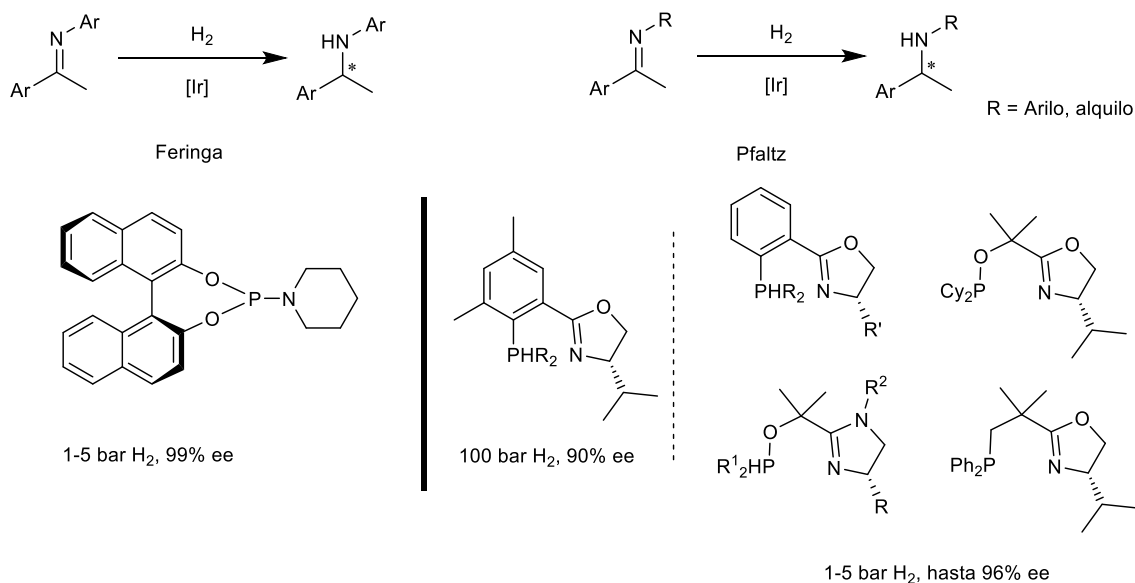
En los últimos años, han sido muchos los estudios centrados en la búsqueda de catalizadores, basados en distintos metales, para la hidrogenación asimétrica de iminas. En este sentido, el grupo de Zhang ha llevado a cabo la hidrogenación de varias *N*-aril iminas utilizando complejos de iridio con una difosfina quiral derivada del ferroceno (Esquema 3).² En este estudio se obtuvieron excesos enantioméricos de hasta un 99% para el caso de iminas *C*-aril sustituidas, aunque se observó un descenso drástico de la enantioselectividad al hidrogenar iminas *C*-alquil sustituidas. Por otra parte, el grupo de Dervisi³ ha estudiado la hidrogenación de varias *N*-Aril iminas haciendo uso de ligandos difosfina con baja presión de H_2 , obteniendo enantioselectividades de moderadas a buenas. Resultados más satisfactorios con este tipo de sustratos fueron obtenidos por Imamoto,⁴ utilizando complejos de Ir con ligandos de tipo BisP*, obtuvo las correspondientes aminas quirales con hasta un 99% de ee, aunque no se observó conversión en los casos de iminas con sustituyentes alquilo.



Esquema 3. Representación esquemática de algunos sistemas catalíticos de hidrogenación asimétrica de iminas basados en complejos de iridio con ligandos difosfina.

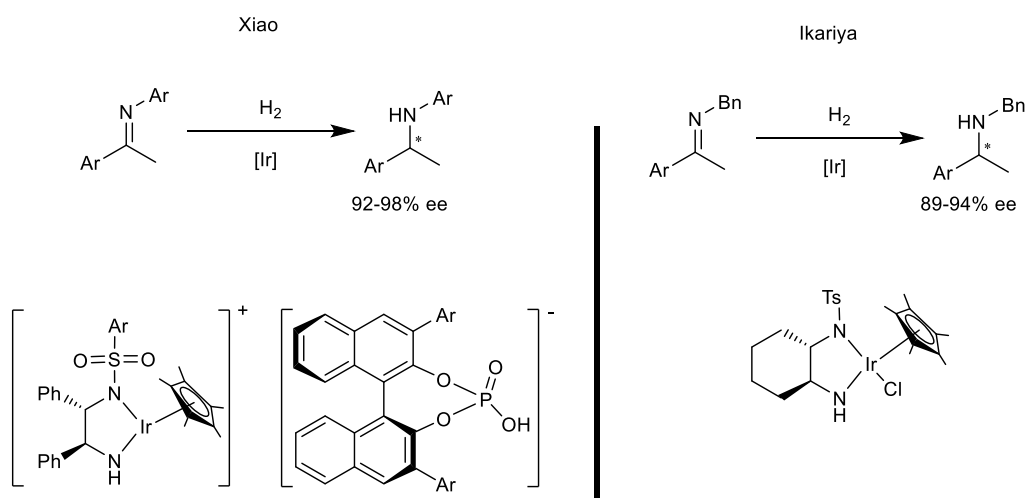
Con el objetivo de mejorar los resultados obtenidos en la hidrogenación asimétrica de iminas con ligandos difosfina, se han llevado a cabo también estudios con uso de ligandos de otros tipos. Así, el grupo de Feringa⁵ ha descrito la hidrogenación de *N*-aril iminas utilizando complejos de iridio con ligandos fosforamidito monodentados (Esquema 4), obteniendo enantioselectividades de hasta un 99% con presiones bajas de hidrógeno (1-5 bar) y a la temperatura ambiente. Por otra parte, el grupo de Pfaltz, inspirado por la alta actividad catalítica que presentan el catalizador de Crabtree $[Ir(COD)(Py)(PCy_3)]PF_6$ en la hidrogenación de varios sustratos insaturados,⁶ ha estudiado el uso de complejos de iridio basados en ligandos fosfina-oxazolina. Una primera generación de este tipo de complejos permitió la hidrogenación de varias *N*-aril y *N*-alquil iminas con enantioselectividades de hasta un 80% ee, aunque con una presión elevada de H_2 y una alta carga de catalizador.⁷ Estudios posteriores llevados a cabo por el mismo grupo condujeron a versiones de este catalizador que ofrecieron resultados satisfactorios en condiciones mucho más suaves.⁸

Capítulo 2



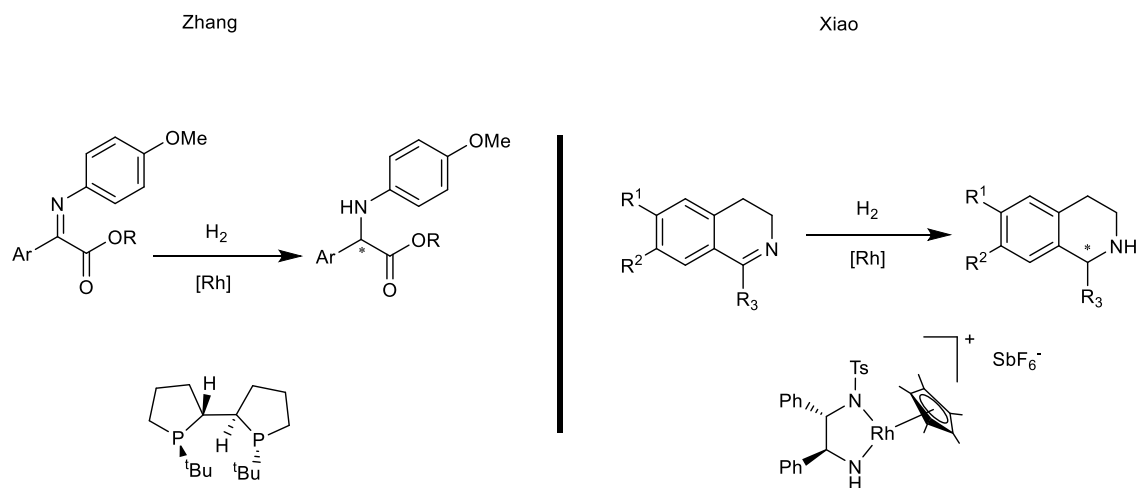
Esquema 4. Reacciones de hidrogenación asimétrica de iminas haciendo uso de ligandos monodentados (izquierda) y ligandos fosfina-oxazolina (derecha).

Por último, con respecto a los catalizadores de iridio, merece la pena destacar otra familia basada en ligandos ciclopentadienilo y amino-amidas quirales, que han demostrado tener una alta actividad en la hidrogenación asimétrica de iminas (Esquema 5). Así, el grupo de Xiao⁹ ha llevado a cabo la hidrogenación de varias *N*-aril iminas con altos niveles de enantioselectividad, haciendo uso de un anión fosfato quiral. Además, utilizando un sistema análogo, el grupo de Ikariya¹⁰ ha descrito la hidrogenación satisfactoria de varias *N*-bencil iminas, que presentan una especial dificultad.



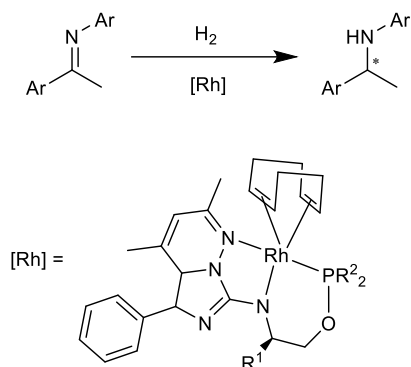
Esquema 5. Hidrogenación asimétrica de iminas con complejos basados en ligandos amina sulfonados.

En contraste con la gran cantidad de estudios sobre la aplicación de catalizadores de iridio, los estudios sobre catalizadores de rodio para esta reacción son más escasos, aunque se han descrito varios sistemas con este metal que ofrecen excelentes resultados en términos de actividad y enantioselectividad. En este sentido, el grupo de Zhang¹¹ ha estudiado la hidrogenación de α -aril imino ésteres con complejos de rodio basados en ligandos de tipo bis-fosfolano (Esquema 6), obteniendo los correspondientes amino ésteres con ee de hasta un 95%. Por otra parte, el grupo de Xiao¹² ha llevado a cabo la hidrogenación de iminas cíclicas de interés haciendo uso de complejos de rodio basados en ligandos ciclopentadienilo y amina sulfonada, análogos a los descritos anteriormente con complejos de iridio. Además, en este estudio se observó una fuerte influencia en la cinética de la reacción del contranión, obteniendo los mejores resultados con el SbF_6^- , que proporcionó además una enantioselectividad de hasta un 99% ee.



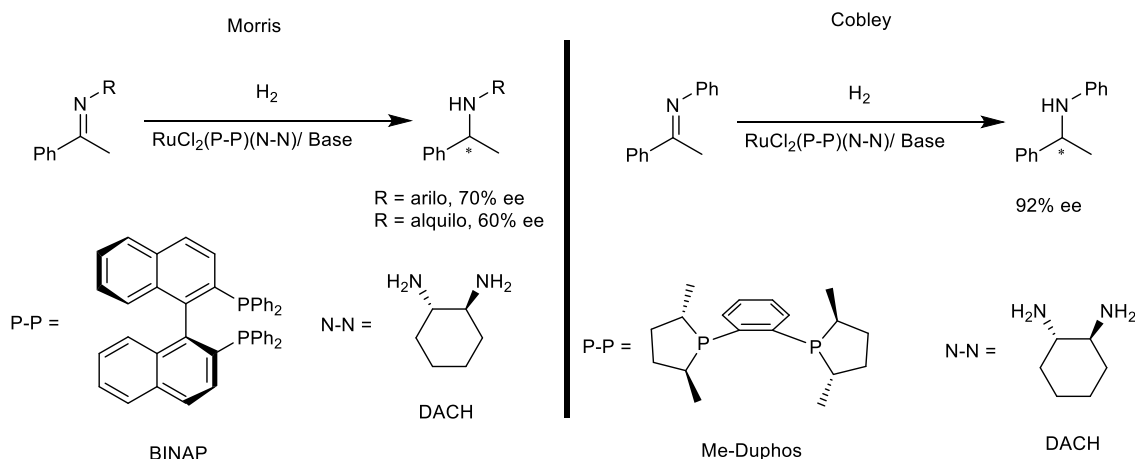
Esquema 6. Ejemplos de hidrogenación asimétrica con complejos de rodio descritos por Zhang y Xiao.

En este contexto, debe también destacarse el sistema desarrollado por Kempe¹³ y colaboradores, basado en un amido ligando tridentado, con el que estos autores han obtenido buenos valores de conversión y exceso enantiomérico en la hidrogenación de varias *N*-aril iminas con sustituyentes aromáticos y con cargas bajas de catalizador (0.1% mol), obteniendo enantioselectividades de hasta un 90% ee (Esquema 7).



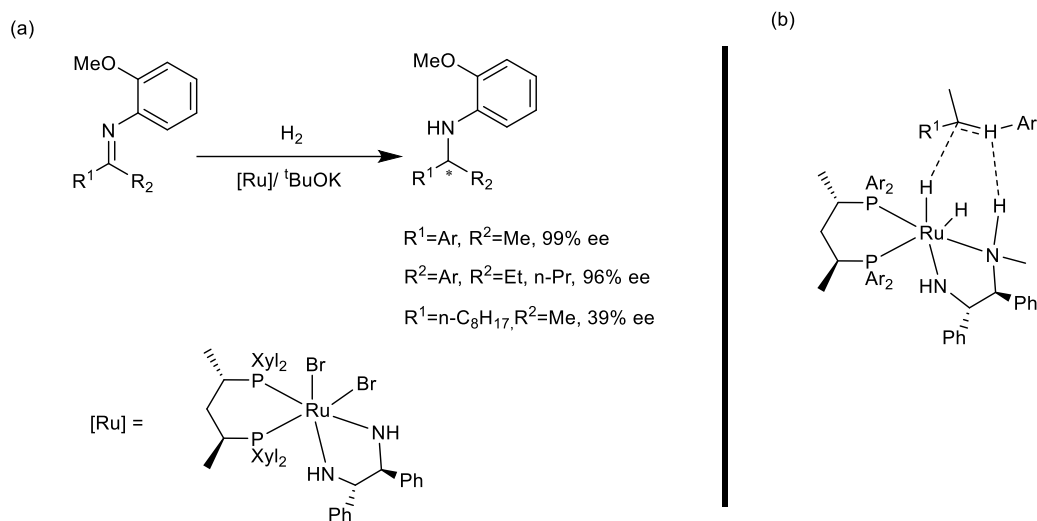
Esquema 7. Complejos de rodio utilizados por Kempe en la hidrogenación de iminas.

Como alternativa a los catalizadores basados en rodio para la hidrogenación asimétrica de iminas, el uso de complejos de rutenio ha recibido también una atención considerable. Los excelentes resultados obtenidos en la hidrogenación de cetonas utilizando complejos de rutenio con ligandos difosfina y diamina, descubiertos por Noyori,¹⁴ han motivado el estudio de estos complejos en la hidrogenación asimétrica de una amplia variedad de sustratos, entre ellos las iminas. El grupo de Morris¹⁵ ha descrito el comportamiento de complejos de Ru basados en ligandos BINAP y DACH (Esquema 8) para la hidrogenación de varias *N*-aril y alquil iminas, obteniendo las aminas correspondientes con excesos enantioméricos moderados. De forma paralela, Cobley¹⁶ y colaboradores han observado excelentes resultados de ee en algunas *N*-fenil iminas haciendo uso del diclorocomplejo de rutenio basado en ligandos Duphos y DACH, y excesos enantioméricos moderados en la hidrogenación de iminas cíclicas.



Esquema 8. Hidrogenación asimétrica de iminas estudiada por Morris (izquierda) y Henshke (derecha).

Uno de los avances más significativos en la hidrogenación asimétrica de iminas ha sido descrito recientemente por Ohkuma y colaboradores.¹⁷ En este estudio, se ha hecho uso del complejo de Ru que contiene al ligando difosfina Xyl-Skewphos y a la diamina DPEN (Esquema 9a). Con este sistema se ha conseguido hidrogenar una amplia variedad de *N*-aril iminas en condiciones suaves, y con cargas de catalizador muy bajas, de hasta S/C = 10000, y enantioselectividades de hasta el 99% ee. Una limitación al sistema la constituye la hidrogenación de iminas procedentes de cetonas dialquílicas, que cursa con bajos valores de enantioselectividad. Por el contrario, algunas iminas *N*-alquil sustituidas ofrecen resultados relevantes, con niveles de enantioselectividad de hasta un 97% ee. Un apartado relevante de este estudio se refiere al modelo propuesto por estos autores para explicar la configuración del producto. Así, proponen que la especie catalíticamente activa podría tratarse de un *cis*-dihidruro de Ru, en el que el hidruro que se transfiere al sustrato se sitúa en una posición *trans*, a uno de los fragmentos fosfino coordinados (Esquema 9b). Esta propuesta contrasta con la estereoquímica *trans* de la especie catalítica propuesta en el casos de la hidrogenación de cetonas.¹⁸

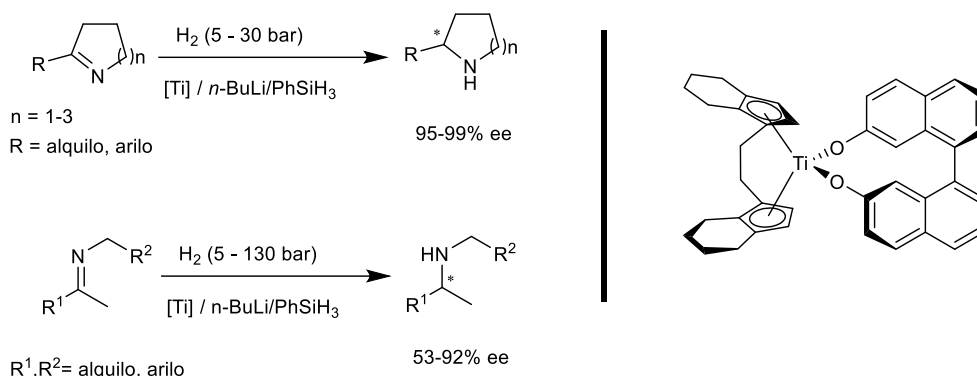


Esquema 9. Hidrogenación de iminas con el complejo $\text{RuBr}_2(\text{Xyl-Skewphos})(\text{dpn})$.

El diseño de sistemas catalíticos basados en metales más abundantes, y por lo tanto de menor coste, supone un área de gran interés en la catálisis asimétrica. Con respecto a la hidrogenación asimétrica de iminas, Buchwald¹⁹ ha estudiado la hidrogenación de *N*-alquil iminas utilizando catalizadores de titanoceno quirales (Esquema 10). Este catalizador ha ofrecido excelentes resultados de conversión y

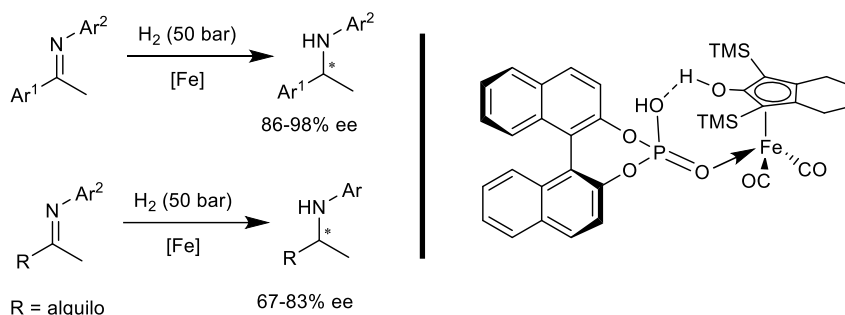
Capítulo 2

enantioselectividad en la hidrogenación de iminas cíclicas, incluyendo aquellas con sustituyentes alifáticos. Sin embargo, la hidrogenación de iminas acíclicas requiere de altas presiones de H₂ para la obtención de alta enantioselectividad.



Esquema 10. Hidrogenación de iminas mediante catalizador de titanoceno desarrollado por Buchwald.

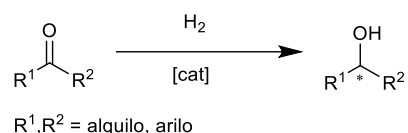
En este contexto, merece destacarse un sistema catalítico basado en hierro, diseñado por el grupo de Beller,²⁰ con complejos de tipo 1-hidroxil(5-ciclopentadienil)hierro y un ácido de Brønsted quiral (Esquema 11). Este sistema ofrece excelentes valores de conversión y enantioselectividad (hasta 96% ee) en el caso de iminas aril sustituidas, aunque con cargas de catalizador y presión elevadas. Por otra parte, la hidrogenación de alquil iminas procede con valores algo más bajos de ee (hasta 83% ee).



Esquema 11. Hidrogenación asimétrica de iminas catalizada por complejos de hierro.

2.1.3.- Hidrogenación asimétrica de cetonas

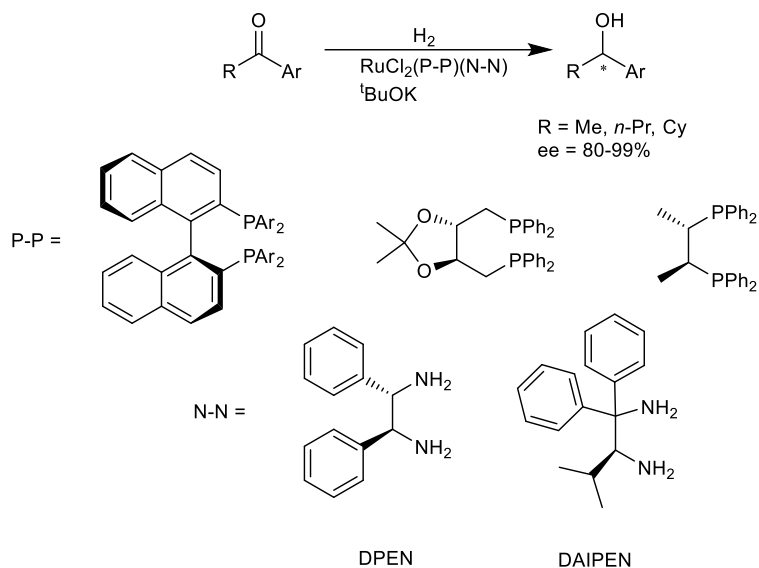
Dentro del campo de la catálisis asimétrica, la hidrogenación asimétrica de cetonas (Esquema 12) es otra reacción de gran importancia debido a la extensa variedad de alcoholes quirales que pueden obtenerse con excelentes valores de actividad catalítica y enantioselectividad. De una manera general, la inducción de quiralidad depende de la diferenciación entre los dos sustituyentes del grupo carbonílico. De este modo, en el caso de cetonas no funcionalizadas (p.e. β -cetoésteres) las reacciones que ofrecen una enantioselectividad elevada utilizan alquil-aril cetonas o cetonas alquílicas en las que uno de los grupos alquilo es significativamente más voluminoso que el otro, como por ejemplo la pinacolona.



Esquema 12. Reacción general de hidrogenación asimétrica de cetonas

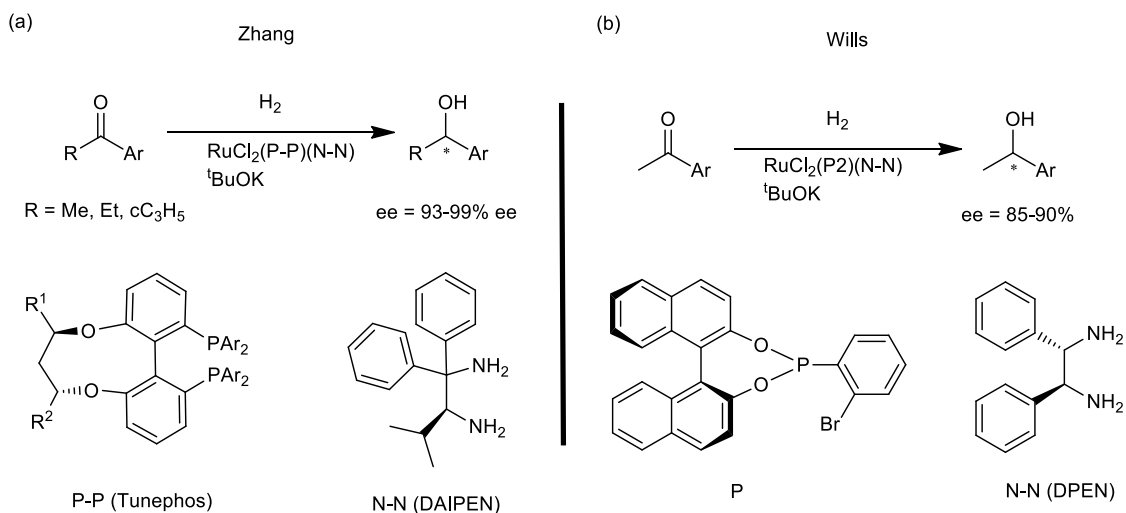
Un hito en este campo fue establecido por Noyori utilizando complejos de fórmula $\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{N-N})$ (P-P = difosfina; N-N = diamina) para la hidrogenación asimétrica de una gran variedad de aril-alquil cetonas (Esquema 13).¹⁴ En este estudio se llevaron a cabo reacciones de hidrogenación en condiciones relativamente suaves, con presión de H_2 de 1 a 10 bar, temperaturas de 24 a 30 °C y relación S/C de hasta 1.000.000. Además, se obtuvieron excelentes valores de conversión y enantioselectividades entre 80 y -99% ee en varias aril alquil cetonas.

El carácter pionero del estudio de Noyori, ha inspirado a otros investigadores que han desarrollado una gran variedad de catalizadores de rutenio basados en ligandos fosforados y aminas, que son también capaces de hidrogenar aril-alquil cetonas de una manera eficiente. En este sentido, Zhang y colaboradores han descrito un dicloro complejo de rutenio que contienen ligandos difosfina basados en un puente biarilo con una conformación fijada por un puente auxiliar quiral denominados TunePhos y la diamina DAIPEN (Esquema 14a).²¹



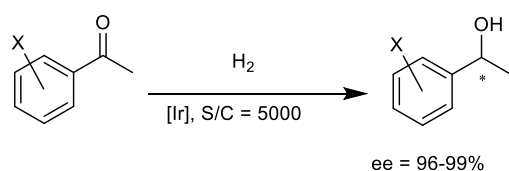
Esquema 13. Hidrogenación de cetonas estudiada por Noyori con complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{N-N})$

En presencia de base, este complejo ha demostrado una gran actividad en la hidrogenación de una amplia variedad de cetonas con presión de hidrógeno relativamente baja (10 bar) y relación S/C de 10.000. Como alternativa a los ligandos fosforados bidentados, también se han estudiado complejos basados en ligandos fosforados monodentados. Así, el grupo de Wills²² ha descrito el uso de complejos de tipo $\text{RuCl}_2(\text{P}_2)(\text{N-N})$ en la hidrogenación de metil-aryl cetonas con relación S/C superior a 1000 y excesos enantioméricos de hasta un 96% (Esquema 14b).

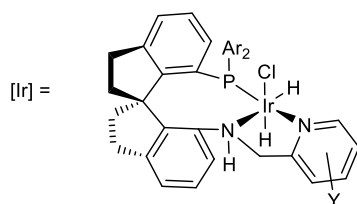


Esquema 14. Resultados obtenidos en la hidrogenación enantioselectiva de cetonas con varios sistemas catalíticos representativos.

De forma paralela a los progresos descritos con complejos de rutenio, se han obtenido también excelentes resultados con catalizadores de iridio. En este contexto, merece destacarse el estudio realizado por Zhou²³ y colaboradores, en el que se ha descrito un complejo de iridio basado en un ligando tridentado de tipo P,N,N basado en un esqueleto espirocíclico quiral (Esquema 15). Haciendo uso de este complejo se ha conseguido llevar a cabo la hidrogenación asimétrica de la acetofenona aunando una carga de catalizador extremadamente baja (S/C = 5.000.000) y un excelente exceso enantiomérico (98% ee). Este catalizador presenta además una versatilidad notable y produce resultados similares en la hidrogenación de una amplia diversidad de aril-alquil cetonas.



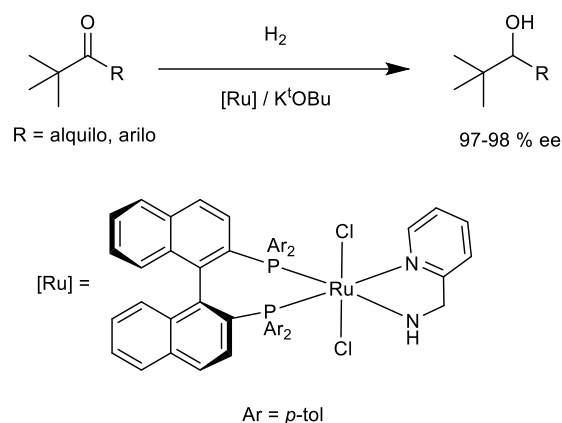
X = Ph, 4-MeC₆H₄, 4-MeOC₆H₄, 4-ClC₆H₄, 4-BrC₆H₄, 3-MeC₆H₄, 3-MeOC₆H₄, 3-BrC₆H₄, 2-MeC₆H₄, 2-MeOC₆H₄, 2-ClC₆H₄, 2-BrC₆H₄, 2-naftil, 3,5-(CF₃)C₆H₃, Cy



Y = H, 6-Me, 6-Et, 3-Me, 4-^tBu

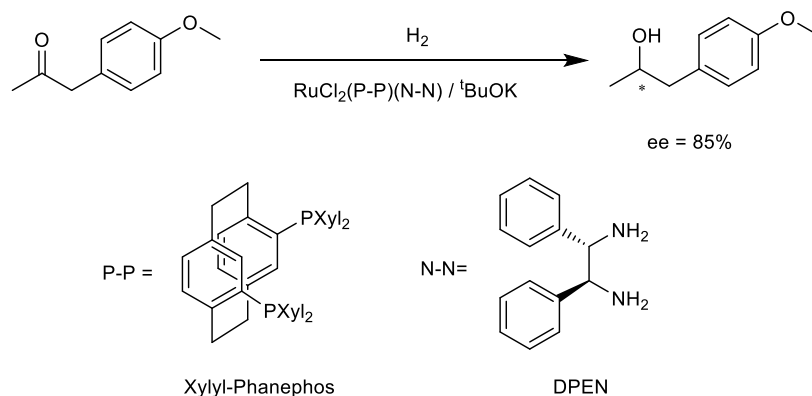
Esquema 15. Hidrogenación de alquil-aril cetonas descrita por Zhou.

Siguiendo una aproximación similar, el grupo de Zhang²⁴ ha estudiado el comportamiento de catalizadores de Ir basados en ligandos de tipos ferrocenilfosfina oxazolina (Esquema 16) en la hidrogenación de una amplia batería de alquil aril cetonas con rendimiento cuantitativo y excelente exceso enantiomérico (94-99.9%). Además, algunas cetonas alifáticas, como la ciclopropil metil cetona y la ciclohexil metil cetona, cuya hidrogenación presenta una mayor dificultad, produjeron los correspondientes alcoholes quirales de hasta un 96 % ee.



Esquema 18. Hidrogenación de terc-butil cetonas con catalizadores de tipo Noyori.

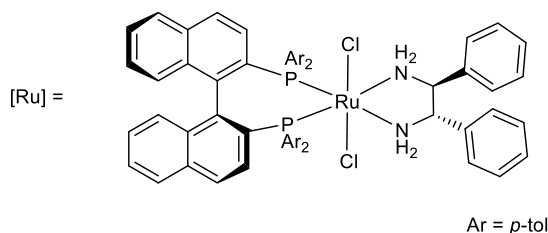
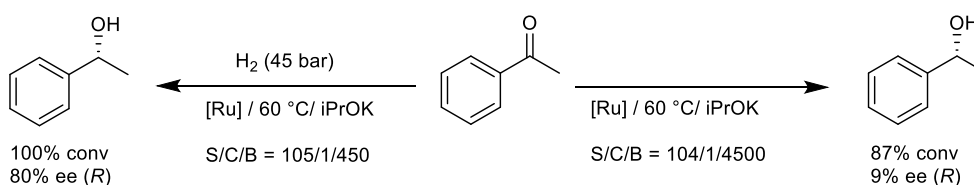
En el capítulo anterior se ha descrito un procedimiento versátil y eficiente para la obtención de precursores de alcoholes quirales con un exceso enantiomérico elevado. Indudablemente, un proceso más directo y conveniente consiste en la hidrogenación de las correspondientes bencil alquil cetonas, que son en muchos casos comerciales. Por este motivo se ha incluido el estudio de una reacción modelo de esta clase en el contenido de este capítulo. Debe añadirse, sin embargo, que hay muy pocos precedentes de esta reacción en la bibliografía. De ellos, sólo hay un ejemplo de una reacción con una enantioselectividad moderadamente buena. En este caso catalizada por un complejo de Ru basado en dos ligandos quirales: la difosfina Xylil-PhanePhos y la diamina DPEN (Esquema 19),²⁸ que produce un 85 % ee en la hidrogenación de la *p*-anisil acetona.



Esquema 19. Hidrogenación asimétrica modelo de una bencil-alquil cetonas.

2.1.4.- Relación entre la hidrogenación y la transferencia de hidrógeno

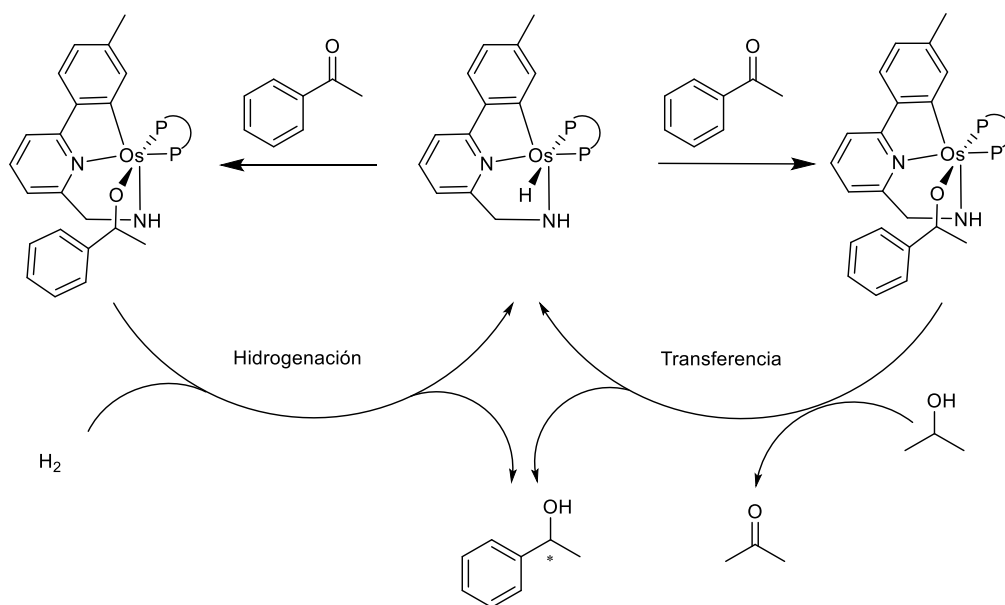
Las condiciones de reacción utilizadas en muchas reacciones de hidrogenación de cetonas e iminas descritas en el apartado anterior utilizan que complejos que contienen ligandos amino, que requieren del empleo de alcoholes y base. Estas condiciones de reacción pueden permitir también la participación de dicho alcohol como reductor en un proceso de transferencia de hidrógeno. La conexión entre reacciones de hidrogenación y transferencia de hidrógeno en sistemas de hidrogenación de cetonas está bien documentada en la bibliografía. Por ejemplo, Morris²⁹ y colaboradores han descrito varios catalizadores que son activos tanto en condiciones de hidrogenación como de transferencia de hidrógeno. En particular, en el caso del complejo $\text{RuCl}_2((S)\text{-tolbinap})(S,S)\text{-dpen}$ (Esquema 20), se han observado niveles de actividad catalítica y enantioselectividad sustancialmente superiores en condiciones de hidrogenación, que en las de transferencia. Estos resultados indican que el precatalizador puede generar especies catalíticamente activas para ambos tipos de procesos. Sin embargo, la especie catalíticamente activa debe ser diferente en ambos casos debido a la gran diferencia de enantioselectividad observada.



Esquema 20. Experimentos de hidrogenación y transferencia de hidrógeno llevados a cabo utilizando $\text{RuCl}_2((S)\text{-tolbinap})(S,S)\text{-dpen}$.

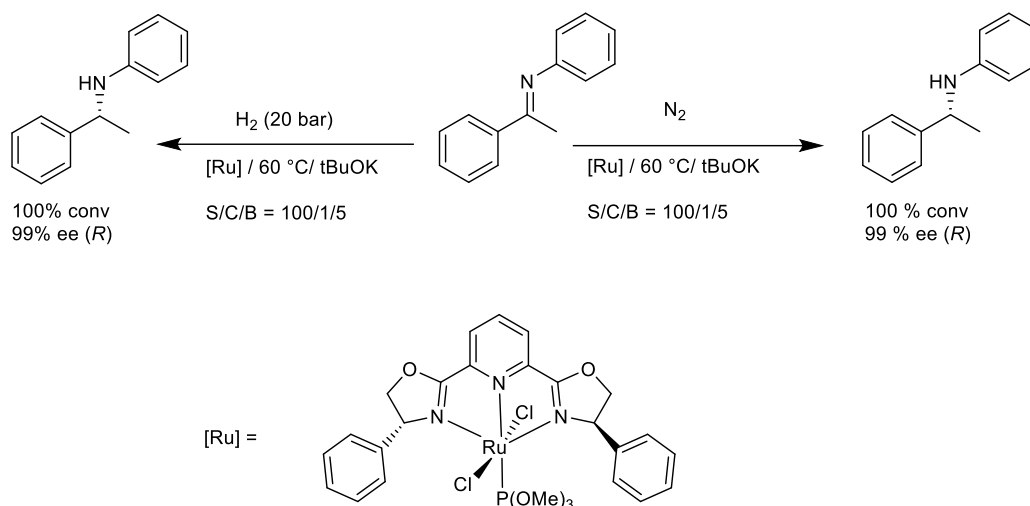
En contraste con estas observaciones, Baratta³⁰ y colaboradores han estudiado una familia de complejos de osmio basados en ligandos tridentados C,N,N que son

capaces de reducir varias cetonas en condiciones de hidrogenación y de transferencia de hidrógeno con niveles de actividad y enantioselectividad comparables (Esquema 21). En este estudio, se propone un hidruro de osmio como especie catalíticamente activa en ambos casos, que se regenera mediante reducción del disolvente (*i*PrOH) en transferencia de hidrógeno y mediante hidrógeno molecular en hidrogenación.



Esquema 21. Hidrogenación y transferencia de hidrógeno enantioselectiva estudiada por Baratta

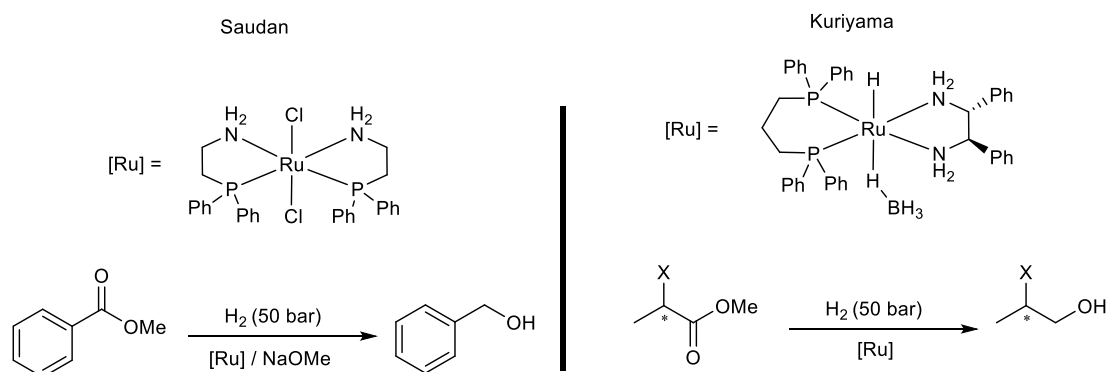
En contraposición a los comentarios anteriores, existen pocos ejemplos de catalizadores capaces de llevar a cabo la reducción enantioselectiva de iminas por transferencia de hidrógeno utilizando alcoholes. Por ello, la competencia de procesos de hidrogenación y transferencia en el caso de las iminas es un proceso poco conocido. El único ejemplo de esta clase, descrito en nuestro laboratorio, corresponde a catalizadores de Ru con ligandos nitrogenados del tipo Pybox (Esquema 22),³¹ que son capaces de efectuar la reducción de diversas *N*-aril iminas tanto en condiciones de hidrogenación como de transferencia de hidrógeno con valores niveles de actividad comparables y valores de enantioselectividad muy próximos con varios sustratos. A partir de estas observaciones se ha propuesto que el paso determinante de la enantioselectividad debe ser común en ambos procesos.³²



Esquema 22. Reacciones de hidrogenación y transferencia de hidrógeno de iminas con complejos de tipo Ru/Pybox.

2.1.5.- Reactividad catalítica de los complejos $\text{RuX}_2(\text{P-P})(\text{N-N})$

Los excelentes niveles de actividad y enantioselectividad mostrados por este tipo de complejos en las reacciones de hidrogenación de cetonas, han motivado el estudio de la reactividad de los mismos en otros procesos catalíticos. Entre estas reacciones se encuentra la reducción catalítica de ésteres a alcoholes, que se ha realizado tradicionalmente mediante reducción estequiométrica con hidruros metálicos (p.e. LiAlH_4), con inconvenientes evidentes como la sensibilidad de estos agentes reductores o la generación de una importante cantidad de residuos metálicos. En este contexto, Saudan³³ y colaboradores han estudiado la aplicación de complejos de rutenio con ligandos amino-piridina en la reducción de varios ésteres (Esquema 23), que producen los correspondientes alcoholes con rendimientos de buenos a excelentes con cargas de catalizador bajas (0.01-0.05% mol). De forma paralela, el grupo de Kuriyama³⁴ ha utilizado complejos de rutenio basados en ligandos difosfina y diamina quirales en la conversión de ésteres quirales en los correspondientes alcoholes primarios. Además, en este estudio se observó que los complejos del tipo $\text{RuH}(\eta^1\text{-BH}_4)(\text{P-P})(\text{N-N})$ son capaces de llevar a cabo esta reducción en ausencia de base.



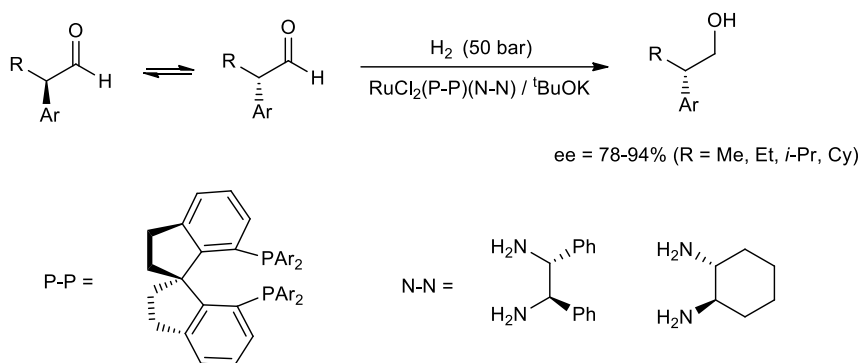
Esquema 23. Reacciones de reducción de ésteres estudiadas por Sudan y Kuriyama

Como alternativa para la síntesis de alcoholes primarios quirales utilizando complejos de esta clase, merece la pena destacar el trabajo realizado por Zhou³⁵ y colaboradores. Este grupo ha estudiado el uso de complejos de fórmula general $\text{RuCl}_2(\text{P-P})(\text{N-N})$ en la hidrogenación asimétrica de diversos aldehídos vía resolución dinámica cinética (Esquema 24). Este procedimiento es bastante eficiente y permite obtener una buena variedad de alcoholes quirales con buenos niveles de exceso enantiomérico.

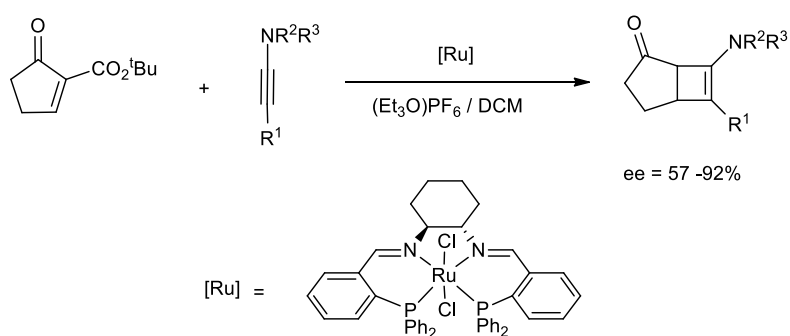
La reactividad de estos complejos ha sido explorada también en reacciones que tienen interés sintético alternativas a la hidrogenación. Así, el grupo de Mezzeti³⁶ ha descrito el uso de un complejo de rutenio basado en un ligando tetradentado PNNP en la cicloadición enantioselectiva de inamidas con enonas cíclicas (Esquema 25). El catalizador demostró una alta actividad y tolerancia frente a sustituyentes de diferente naturaleza electrónica y estérica, con niveles de enantioselectividad de moderados a excelentes.

Por otra parte, Morris³⁷ y colaboradores han descrito un hidruro-borohidruro de rutenio fórmula general $\text{RuH}(\eta^1\text{-BH}_4)(\text{P-P})(\text{P-N})$, basado en un ligando difosfina y otro aminofosfina, ambos quirales, capaz de realizar un proceso tándem compuesto por una adición de Michael, seguido de una hidrogenación de la cetona obtenida (Esquema 26). Esta transformación genera dos centros estereogénicos con enantio y diastereoselectividad elevadas.

Capítulo 2

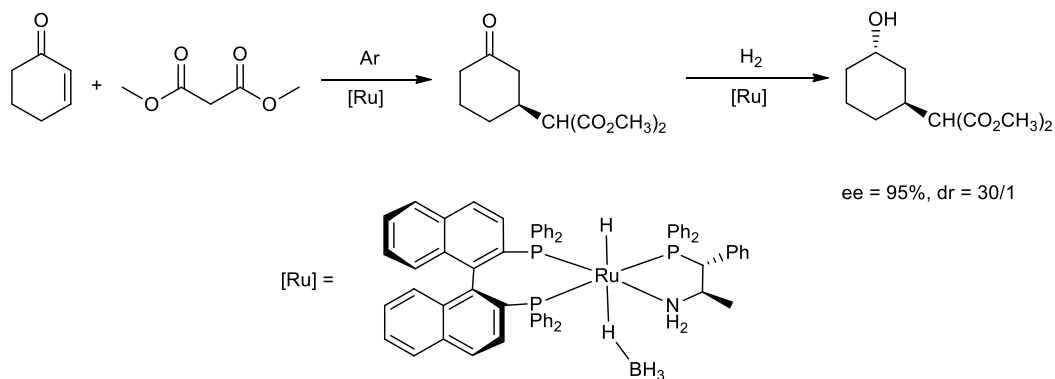


Esquema 24. Uso de complejos de formulación $RuCl_2(P-P)(N-N)$ en hidrogenación asimétrica de aldehídos vía resolución cinética dinámica.



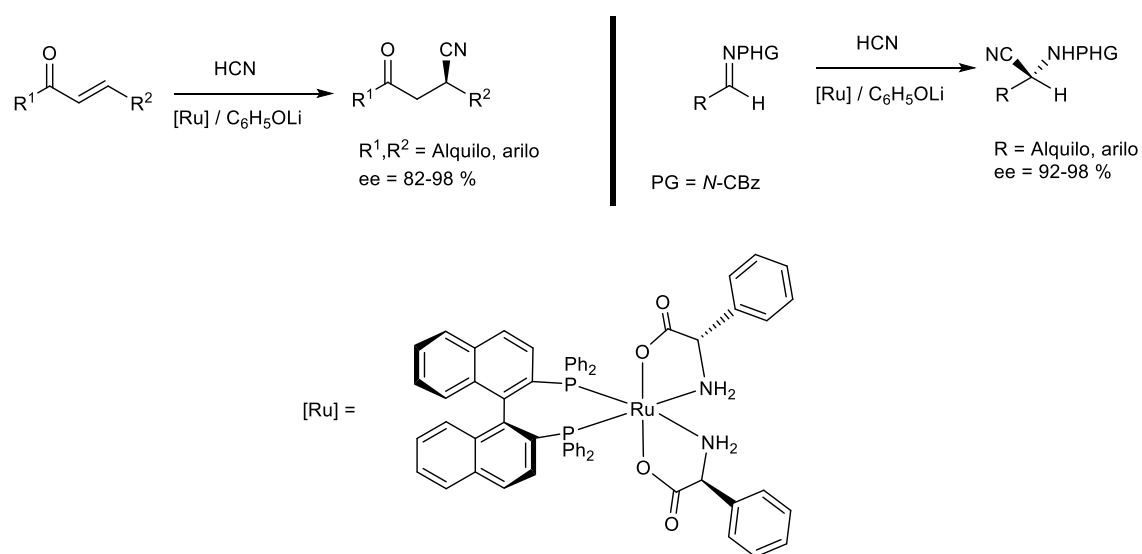
Esquema 25. Reacción de cicloadición enantioselectiva catalizada por rutenio descrita por Mezzeti

Esta transformación parece ser más general y otros complejos relacionados basados en ligandos tetradentados de tipo difosfino-diamina también han mostrado una actividad catalítica elevada en reacciones de adición de Michael, con excesos enantioméricos de buenos a moderados.³⁸



Esquema 26. Reacción en tándem de adición de Michel/ Hidrogenación catalizada por rutenio.

Por último, otro ejemplo de la rica reactividad que presentan este tipo de complejos corresponde a una reacción de hidrocianación asimétrica. Ohkuma³⁹ y colaboradores han descrito un complejo de rutenio que, en presencia de fenóxido de litio, es capaz de llevar a cabo la hidrocianación de cetonas α,β -insaturadas con excelentes valores de conversión y exceso enantiomérico (Esquema 27). Además, en estudios posteriores⁴⁰ este mismo sistema ha sido utilizado en la hidrocianación asimétrica de aldiminas *N*-protegidas, con relación S/C de hasta 5000 y excesos enantioméricos de hasta un 98%.



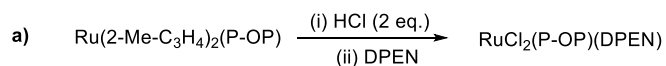
Esquema 27. Hidrocianación asimétrica de cetonas α,β -insaturadas y aldiminas catalizada por rutenio

2.2. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

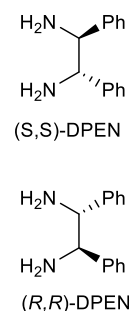
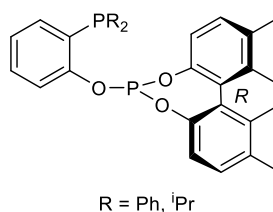
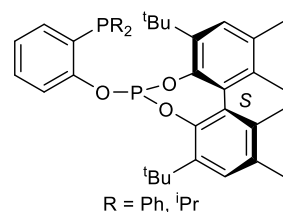
2.2.1. Consideraciones generales y objetivos

Los compuestos del tipo $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$ (P-OP: ligando fosfina-fosfito; N-N: diamina) permiten una excepcional variabilidad estructural derivada de la gran diversidad de ligandos P-OP que pueden sintetizarse con facilidad y de la amplia gama de diaminas comerciales. Uno de los intereses de nuestro grupo de investigación consiste en el desarrollo de catalizadores eficientes para la hidrogenación enantioselectiva de iminas y a este respecto se planteó el estudio del comportamiento de los complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$ en esta reacción. Inicialmente, estos complejos se prepararon mediante la reacción de los bis-alil complejos del tipo $\text{Ru}(\eta^3\text{-MeC}_3\text{H}_4)_2(\text{P-OP})$ con HCl y la diamina DPEN (Esquema 28a).⁴¹ En este estudio la atención se centró en la preparación de complejos basados en ligandos P-OP quirales, incluyendo en este caso la preparación de los dos diastereoisómeros correspondientes a los dos enantiómeros de la diamina. Los resultados obtenidos en la catálisis mostraron una influencia pequeña de la quiralidad en el ligando P-OP, por lo que se abordó el estudio de una segunda generación de catalizadores con ligandos P-OP aquirales. Estos últimos basados en un fragmento bifenilo conformacionalmente flexible y un puente metileno o fenileno, que ofrecieron buenos niveles de enantioselectividad en la hidrogenación de varias *N*-aril iminas (hasta el 95 % ee). No obstante, la ruta de síntesis de los precursores catalíticos imponía grandes limitaciones al estudio debido tanto a la dificultad de la preparación de los bis-alilo de partida como al bajo rendimiento de la reacción con HCl y DPEN, inferior al 40 % en todos los casos estudiados. Además, los intentos para usar diaminas alternativas como la 1,2-diaminociclohexano (DACH) o la 1,2-di- α -naftil-1,2-etilendiamina ofrecieron rendimientos aún más bajos, inferiores al 10 % (Esquema 28b), limitando severamente la variación del ligando N-N. En la fase final del estudio se investigó una ruta alternativa de síntesis de los complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{DPEN})$ mediante el desplazamiento de los ligandos PPh_3 del complejo $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ por la adición sucesiva de los ligandos P-OP y N-N (Esquema 28c), preparándose una pareja de compuestos con un buen rendimiento (75-80 %).⁴¹

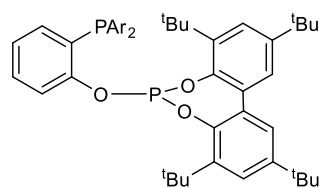
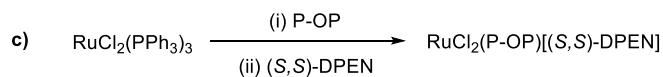
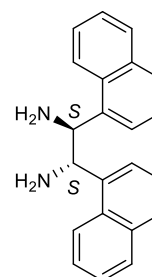
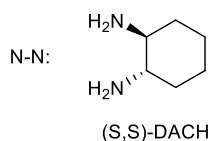
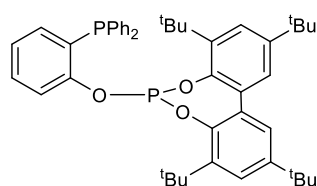
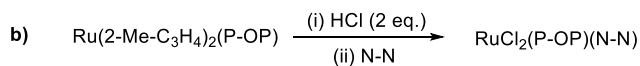
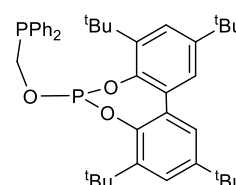
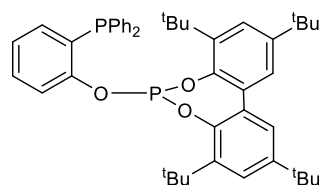
Capítulo 2



1ª Generación



2ª Generación



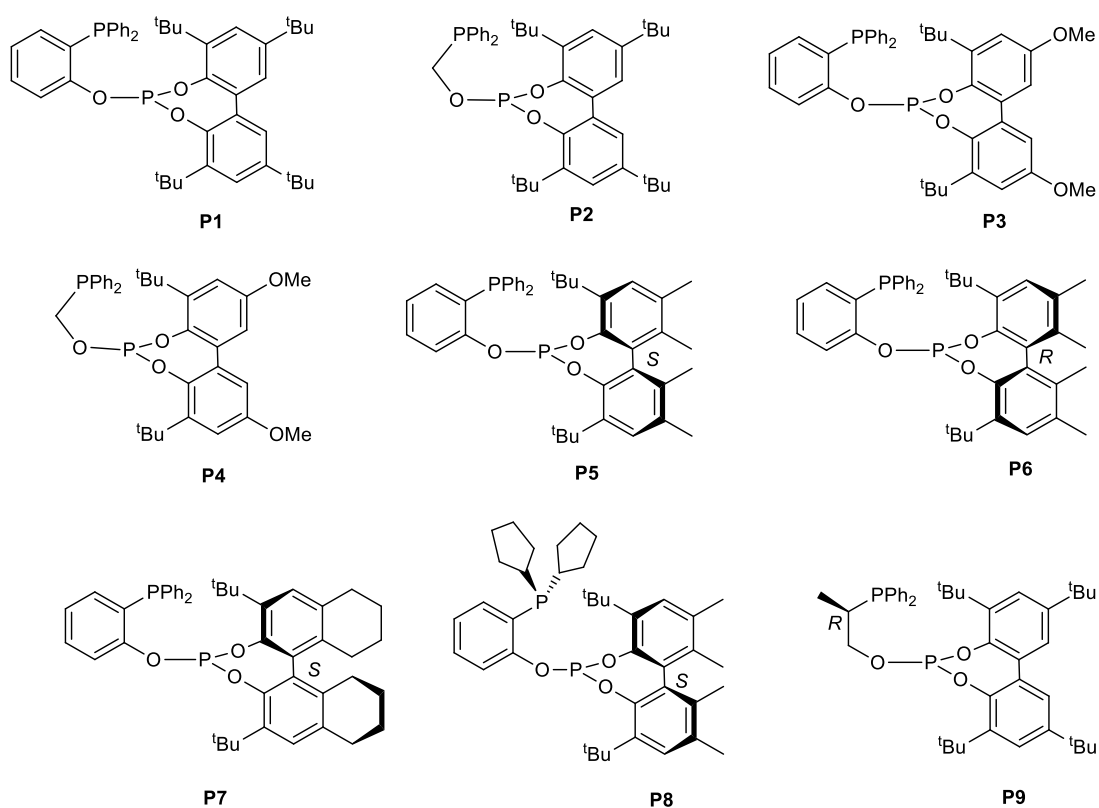
Ar = *p*-tol, *m*-xyl

Esquema 28. Métodos de preparación de complejos de formulación $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$ y complejos obtenidos con anterioridad en nuestro laboratorio.

El segundo capítulo de esta Tesis Doctoral supone una continuación al estudio anterior y ha tenido como un primer objetivo el desarrollo de un método de síntesis general y eficiente para los complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$ que permita la variación de los ligandos P-OP y N-N en el proceso de optimización del catalizador. Los estudios

realizados a este respecto han permitido demostrar que la ruta descrita en el Esquema 1c es muy versátil y junto con un procedimiento adecuado de purificación permite preparar una amplia diversidad de complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$ de una manera eficiente. El segundo objetivo ha consistido en la mejora de los resultados anteriormente en la hidrogenación enantioselectiva de iminas, fundamentalmente en el rango de aplicación del catalizador,⁴¹ jugando con la excepcional modularidad de estos complejos. En este estudio se han utilizado tanto ligandos P-OP preparados con anterioridad en el laboratorio (**P1**, **P2**, **P5**, **P6-P8**)⁴² como otros nuevos que se describen en el siguiente apartado (**P3**, **P4**, **P7** y **P9**; Figura 1a). Del mismo modo, el conjunto de diaminas quirales empleadas incluye varias comerciales (**A1-A4**, **A8**, **A10-A12**) y otras que se han sintetizado para complementar a las anteriores (**A5-A7**, **A9**; Figura 1b). De ellas, dos son compuestos nuevos (**A5** y **A6**) y se describen también en el apartado correspondiente.

(a) Ligandos fosfina-fosfito (P-OP)



(b) Ligandos diamina (N-N)

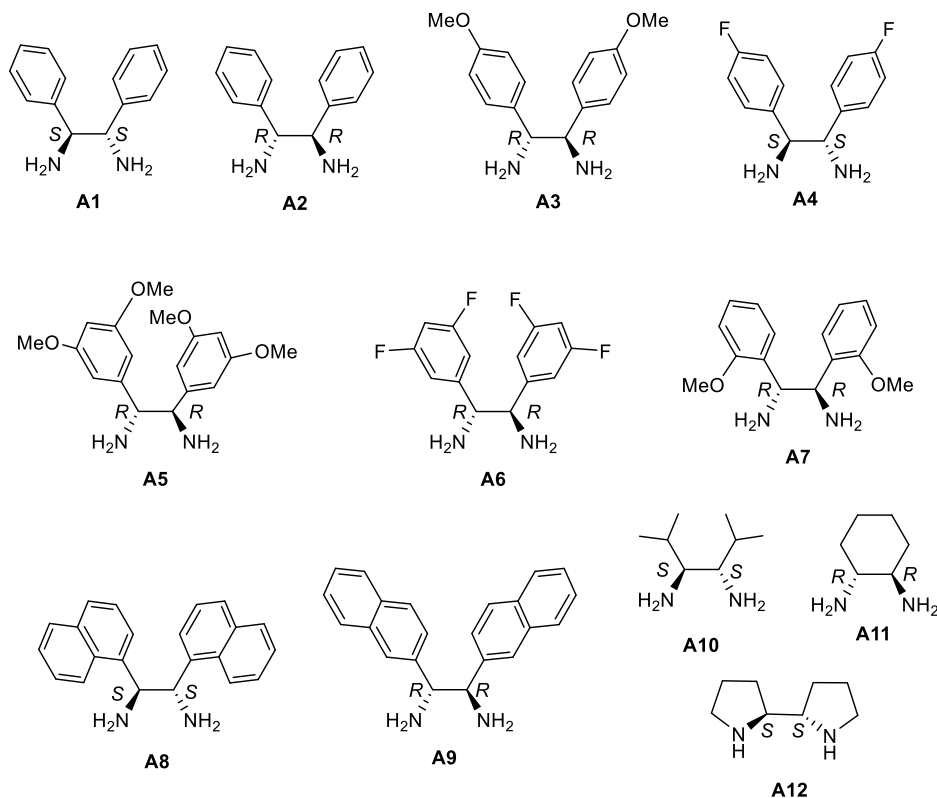


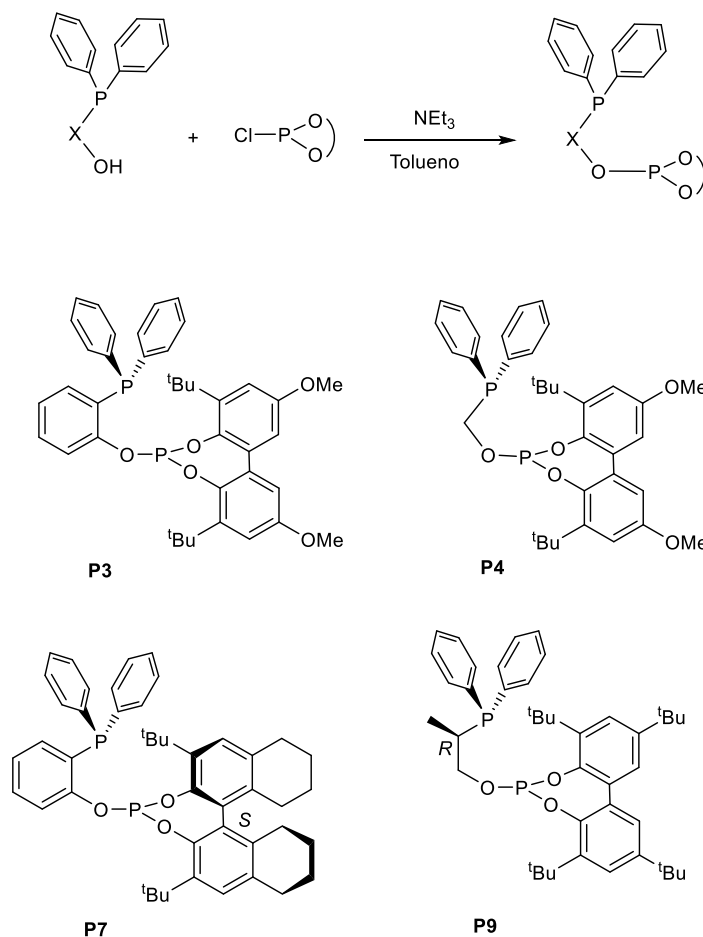
Figura 1. Estructura de los ligandos fosfina-fosfito (a) y diamina (b) utilizados en este estudio.

Finalmente, un tercer objetivo ha consistido en el examen del comportamiento de estos complejos en la hidrogenación de una bencilcetona representativa. Este es un proceso de gran interés tanto fundamental como aplicado, como se comentará en el apartado 2.2.3.2 y parece un reto apropiado para abordar con esta familia de catalizadores.

2.2.2.- Síntesis y caracterización de complejos de formulación $[RuCl_2(P-OP)(N-N)]$

2.2.2.1.- Síntesis y caracterización de ligandos fosfina-fosfito

Los nuevos ligandos fosfina-fosfito (**P3**, **P4**, **P7** y **P9**) se han preparado con un buen rendimiento mediante el procedimiento utilizado con regularidad en nuestro laboratorio basado en la condensación entre una hidroxifosfina y un clorofosfito adecuados en presencia de NEt_3 (Esquema 29).⁴²



Esquema 29. Preparación de los nuevos ligandos P-OP.

Los nuevos ligandos P-OP se han caracterizado por los métodos analíticos y espectroscópicos usuales y los datos obtenidos concuerdan con las estructuras propuestas. Atención especial merece, no obstante, el ligando **P9**, que en el espectro de RMN $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ a la temperatura ambiente muestra un sólo grupo de señales (un singlete en la zona de fosfina y otro en la de fosfito), mientras que en el experimento de ^1H muestra en la zona de los grupos *terc*-butilo señales para dos isómeros (M y m), en una proporción aproximada de 4.7:1 en CDCl_3 y de 2.6:1 en CD_2Cl_2 . De ellos, el mayoritario (M) muestra una señal para cada *terc*-butilo, mientras que para el minoritario (m) cada singlete corresponde a dos de estos grupos (Figura 2). Aunque la naturaleza de este fenómeno no se ha estudiado en mayor profundidad, debe comentarse que este compuesto contiene un fragmento bifenilo capaz de generar atropoisómeros, que debido a la presencia de un centro estereogénico pueden ser distinguibles por RMN.

Sin embargo, la presencia de isómeros rotacionales también podrían atribuirse a una rotación del enlace C-PPh₂ dificultada por el sustituyente metilo del puente.

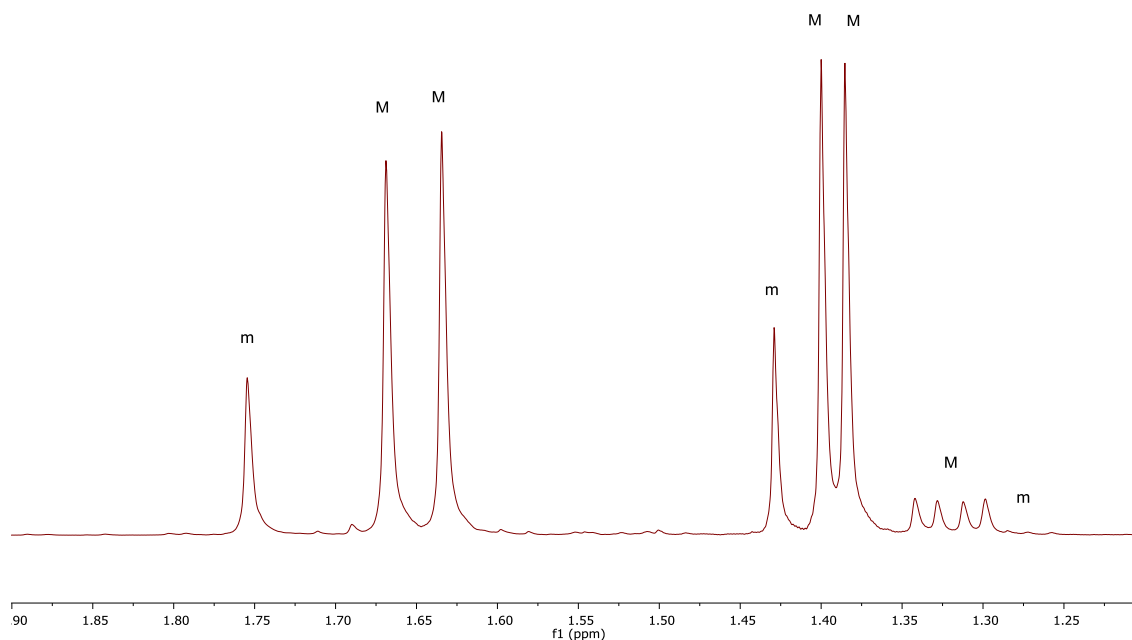
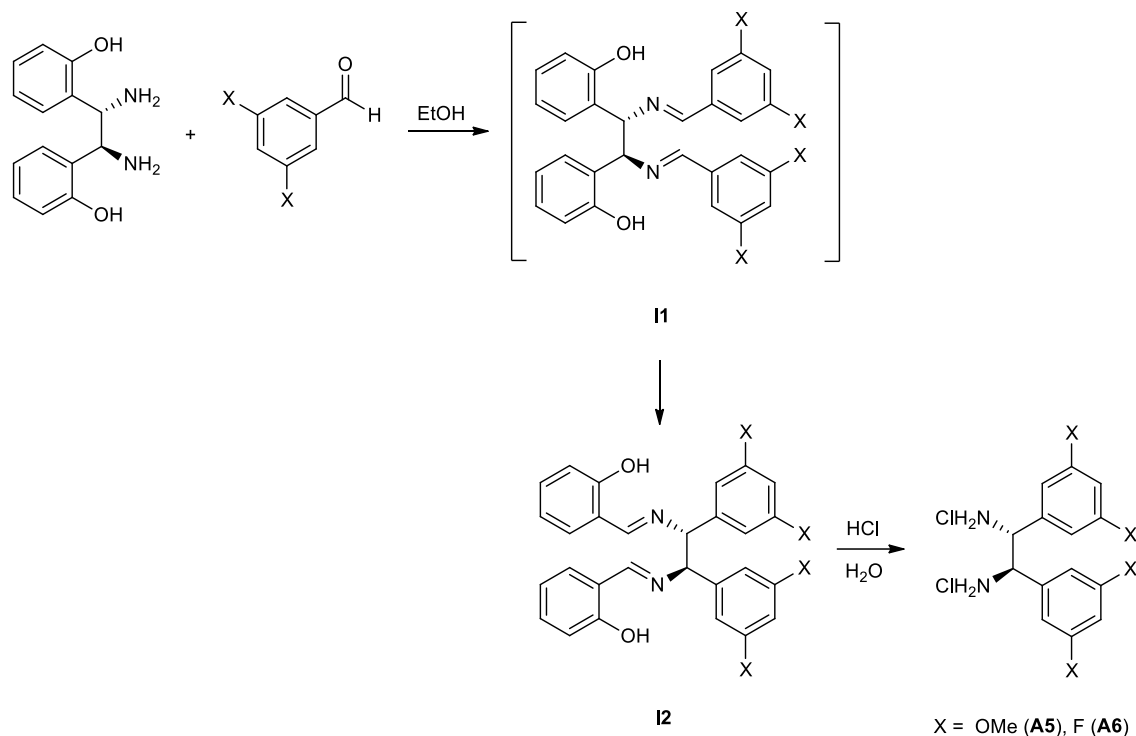


Figura 2. Región del espectro de ¹H RMN correspondiente a los grupos ^tBu y Me, donde se observa la presencia de dos atropoisómeros en proporción aproximada de 5:1.

2.2.2.2.- Síntesis y caracterización de los ligandos diamina (A5 y A6)

Por otra parte, se han sintetizado las diaminas **A5** y **A6** para complementar al resto de diaminas obtenidas de fuentes comerciales. Estas diaminas se han preparado siguiendo la metodología descrita por Chin para la síntesis de 1,2-diaril-1,2-etilendiaminas quirales⁴³. Este procedimiento parte de la reacción de la (*1S,2S*)-1,2-di-*o*-hidroxifenil-1,2-etilendiamina con dos equivalentes de un aldehído aromático para dar una diimina intermedia **I1** que experimenta una redistribución estereoespecífica en el medio de reacción para dar la diimina **I2**. Esta segunda se somete a una hidrólisis ácida liberando salicilaldehído y la diamina deseada, en forma de dihidrocloruro, con un buen rendimiento y configuración opuesta a la diamina de partida (Esquema 30). Los dihidrocloruros obtenidos generan fácilmente las diaminas deseadas mediante la adición

de NEt_3 . Cabe destacar que la síntesis de **A5** mediante este procedimiento supone una alternativa conveniente a la metodología descrita por Corey.⁴⁴

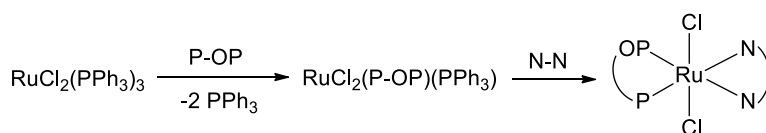


Esquema 30. Síntesis de los ligandos **A5** y **A6**.

2.2.2.3.- Síntesis y caracterización de los complejos de formulación $[\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})]$

A partir de los ligandos descritos en los apartados anteriores se ha preparado una familia amplia de nuevos complejos del tipo $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$ [$\text{P-OP/N-N} = \text{P1/A3}$ (**C2**), P1/A4 (**C3**), P1/A5 (**C4**), P1/A6 (**C5**), P1/A7 (**C6**), P1/A8 (**C7**), P1/A9 (**C8**), P1/A10 (**C9**), P1/A12 (**C10**), P3/A2 (**C12**), P4/A2 (**C13**), P4/A8 (**C14**), P4/A11 (**C15**), P5/A7 (**C16**), P7/A2 (**C19**), P8/A2 (**C20**), P9/A1 (**C21**), P9/A2 (**C22**); Esquema 31]. Aparte de estos complejos, los que contienen las combinaciones P1/A2 (**C1**), P2/A2 (**C11**), P6/A1 (**C17**) y P6/A2 (**C18**), preparados con anterioridad pero necesarios para completar los estudios catalíticos, también se han sintetizado mediante esta ruta con una sustancial mejora en el rendimiento (79-91 %). Así, en el primer paso de reacción tiene lugar la reacción entre el precursor $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ y un equivalente del ligando P-OP en diclorometano. El seguimiento de estas reacciones por RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ muestra que tras 16 h a la temperatura ambiente la reacción es completa en todos casos y no muestra

ligando P-OP libre. En el segundo paso, se añade el ligando diamina o el dihidrocloruro y dos equivalentes de NEt₃, disueltos en diclorometano. Esta etapa es más rápida que la anterior y se completa en menos de 2 h en todos los casos, fácil de detectar por un cambio de la disolución de rojo-naranja a amarillo. La coordinación de los ligandos P-OP y N-N produce la salida de tres ligandos PPh₃ del precursor, que deben ser eliminados totalmente antes de la aplicación de los complejos en catálisis. Tras varios ensayos, se ha observado que la evaporación del medio de reacción y la purificación del mismo sobre un lecho de sílica utilizando *n*-hexano, elimina los restos de PPh₃ de una manera eficiente, mientras que la elución posterior con Et₂O permite obtener el complejo deseado con niveles satisfactorios de pureza y rendimiento.



**C2 = P1/A3, C3 = P1/A4, C4 = P1/A5, C5 = P1/A6,
C6 = P1/A7, C7 = P1/A8, C8 = P1/A9, C9 = P1/A10,
C10 = P1/A12, C12 = P3/A2, C13 = P4/A2, C14 = P4/A8,
C15 = P4/A11, C16 = P5/A7, C19 = P7/A2, C20 = P8/A2,
C21 = P9/A1, C22 = P9/A2**

Esquema 31. Preparación y notación de los nuevos complejos RuCl₂(P-OP)(N-N).

Cabe destacar que en la preparación de los complejos con ligandos P-OP que contienen un puente metileno (**P2** y **P4**) se observa la formación de especies con dos ligandos P-OP, del tipo RuCl₂(P-OP)₂, debido probablemente a que ofrecen un impedimento estérico menor que los que contienen un puente fenileno o etileno.² Estas especies son fácilmente detectables en el espectro de RMN de ³¹P{¹H} por la presencia de un triplete en la zona de fosfina y otro en la de fosfito. Por ejemplo, en el caso de la preparación del complejo **C13**, aparte de los dos dobletes esperados para el mismo, se observan tripletes centrados a 4.5 y 133.0 ppm con una constante ²J_{PP} de 37 Hz (Figura 3). Se ha observado que la formación de esta especie indeseada es bastante sensible a las condiciones de reacción y su formación puede minimizarse utilizando unas concentraciones relativamente bajas de RuCl₂(PPh₃)₃ y ligando P-OP (aproximadamente 0.01 M), y añadiendo lentamente el ligando sobre el medio de reacción.

Los nuevos complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$ se han caracterizado mediante los métodos analíticos y espectroscópicos adecuados y los datos obtenidos se ajustan a la formulación propuesta. Por ejemplo, estos complejos se caracterizan en los espectros de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ por un doblete en las regiones característica de los ligandos fosfina y otro en la de los ligandos fosfito (Figura 4, Tabla 1). El análisis de estos datos muestra que los valores de desplazamiento químico de estas señales varían significativamente dependiendo del ligando P-OP. Así, aquellos que tienen un puente metileno muestran las señales de fosfina y fosfito como dobletes en torno a 70 y 170 ppm respectivamente. Por el contrario, los complejos que contienen un puente fenileno en el ligando P-OP muestran las señales correspondientes en torno a 40 y 140 ppm, respectivamente.

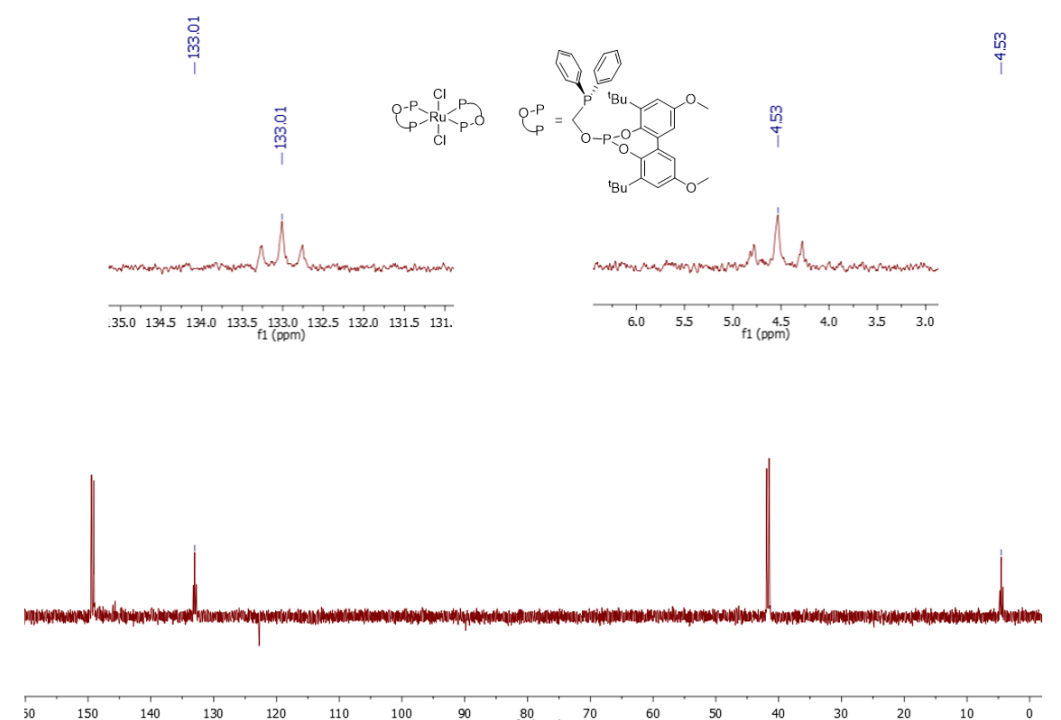


Figura 3. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ del medio de reacción de la preparación del complejo C13. Las expansiones corresponden a las señales atribuidas al complejo $\text{RuCl}_2(\text{P4})_2$

La magnitud de la constante de acoplamiento $^2J_{\text{PP}}$, también parece afectada por este efecto estructural y así alcanza en el primer tipo de complejos valores en torno a 70 Hz, mientras que en los del segundo se observa un descenso de esta constante hasta las proximidades de 45 Hz.

Tabla 1. Datos de RMN de $^{31}\text{P}\{1\text{H}\}$ de los complejos $\text{Ru}(\text{Cl})_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$

Complejo	P-OP	N-N	$\delta_{\text{P}}(\text{PO})^{\text{a}}$	$\delta_{\text{P}}(\text{PC})^{\text{a}}$	$^2J_{\text{PP}}^{\text{b}}$
C1	P1	A2	146.6	39.5	73
C2	P1	A3	146.6	39.3	73
C3	P1	A4	146.8	39.5	73
C4	P1	A5	146.8	39.5	73
C5	P1	A6	147.1	39.8	74
C6	P1	A7	145.6	39.9	73
C7	P1	A8	147.1	39.7	72
C8	P1	A9	146.8	39.5	73
C9	P1	A10	144.9	38.9	72
C10^c	P1	A12	141.6	38.9	71
C11	P2	A2	172.8	70.4	48
C12	P3	A2	147.4	39.7	73
C13	P4	A2	174.0	71.0	47
C14	P4	A8	173.6	71.4	47
C15^c	P4	A11	170.1	72.2	45
C16	P5	A7	145.9	39.6	71
C17	P6	A1	146.9	39.1	72
C18	P6	A2	148.1	40.3	72
C19	P7	A2	146.4	39.4	73
C20	P8	A2	152.0	42.6	67
C21	P9	A1	147.7	50.4	66.5
C22	P9	A2	147.7	50.4	66.5

^a Desplazamientos químicos (δ) en ppm. ^bConstante de acoplamiento en Hz. ^cSe indican los valores de desplazamiento químico y constante de acoplamiento correspondientes al isómero mayoritario.

Debe también mencionarse que estos complejos pueden existir como cinco isómeros posibles (Figura 5). De ellos uno es un *trans*-diclorocomplejo (**A**) mientras que el resto de complejos contienen a los dos ligandos cloro en posiciones mutuamente *cis*. Estos últimos se diferencian tanto en la posición relativa de los ligandos, dos con el fragmento fosfito *trans* a Cl (**B**) y dos *trans* a fosfina (**C**), como en la configuración del metal (Δ o Λ).

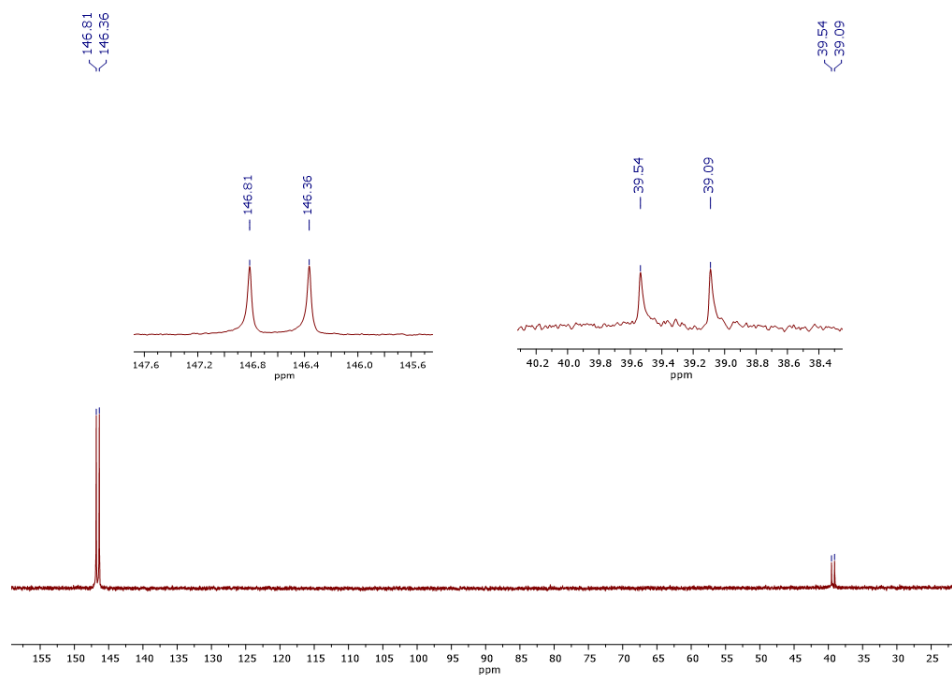


Figura 4. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de **C2** en CD_2Cl_2

En la serie de complejos sintetizados con anterioridad mediante la ruta de protonación de los bis-alilo complejos (Esquema 1a)⁴¹ se observó que dependiendo de la naturaleza de los ligandos P-OP y N-N se obtuvieron complejos de tipo **A** o **B**, sin que se detectara ninguna del tipo **C**. También, dependiendo de la combinación de estos ligandos se observó la formación de un solo isómero o de mezclas de ellos. En el presente caso, la mayoría de las reacciones de preparación de los complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$ según la secuencia del Esquema 4 dan lugar a un solo isómero. Sólo **C15** y **C10**, que contienen al mismo ligando P-OP (**P1**) y a los ligandos diamina alifáticos (*R,R*)-1,2-diaminociclohexano y (*S,S*)-bis-pirrolidina, respectivamente, dan lugar a mezclas de isómeros. En el caso de **C15** se observó una mezcla de isómeros en proporción 50:50, mientras que **C10** se obtuvo como una mezcla de tres isómeros en proporción 74:18:8.

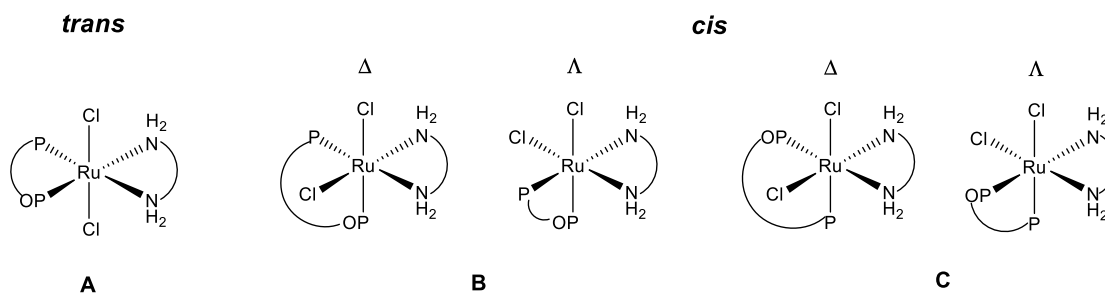
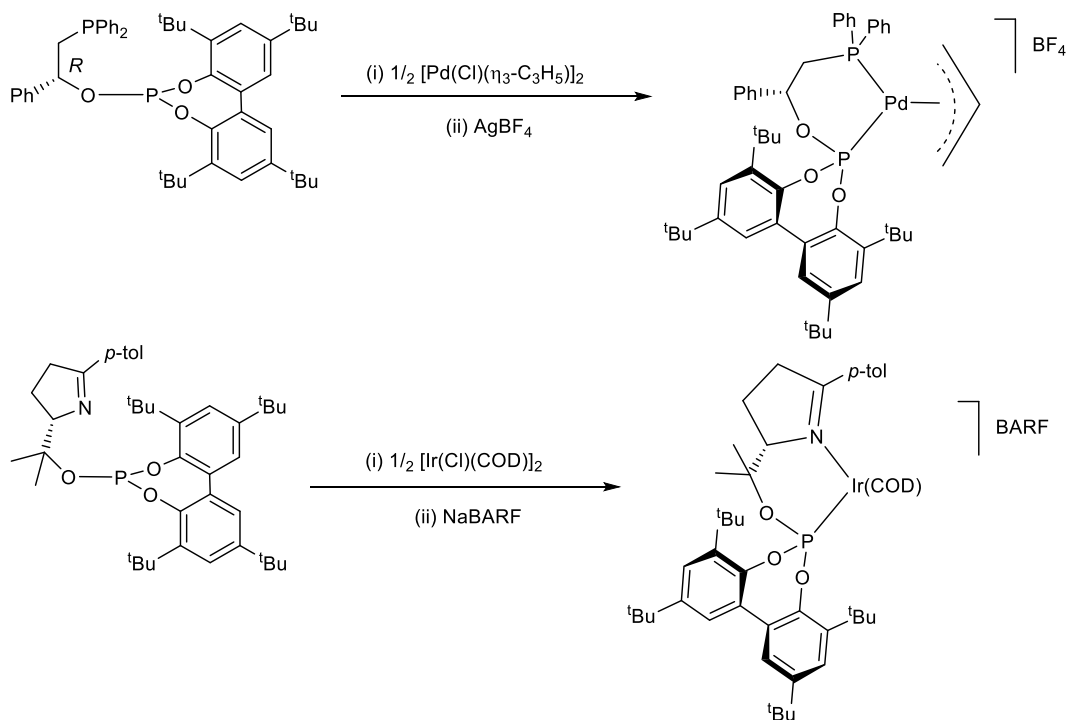


Figura 5. Estructuras de los isómeros de los complejos $\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})$.

Capítulo 2

En el contexto de este trabajo una característica fundamental de los ligandos **P1-P4** es la existencia de un fragmento fosfito basado en un bifenilo que en los ligandos libres no muestra un giro restringido del biarilo. No obstante, este giro puede dificultarse con la coordinación del ligando a un centro metálico, dando lugar a dos atropoisómeros posibles.⁴⁵ Además, la presencia de otros elementos estereogénicos en el complejo puede favorecer una de los atropoisómeros y en un caso extremo llevar a la formación selectiva de uno de los atropoisómeros. En la bibliografía se han descrito varios casos de este comportamiento en complejos de paladio o iridio entre otros (Esquema 32).⁴⁶



Esquema 32. Ejemplos de complejos con un fragmento fosfito flexible con una configuración del eje estereogénico determinada por un puente quiral.

A partir de las consideraciones anteriores, la presencia de sólo dos señales en el espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$, un doblete para el fosfito y otra para la fosfina, observada para todos los complejos excepto **C15** y **C10**, puede indicar o bien una conformación favorecida, o una atropoisomerización rápida del fragmento bifenilo. Este fenómeno se ha investigado previamente en el complejo **C1**, que muestra en su estructura de rayos-X una disposición *trans* de los ligandos cloro y la presencia en la celda cristalina de los

dos diastereoisómeros que difieren en la conformación del bifenilo. Un estudio de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ a temperatura variable mostró una isomerización rápida del bifenilo a temperatura ambiente y una barrera de 10 kcal/mol aproximadamente para este proceso (Figura 6a) y una proporción 2:1 a baja temperatura.⁴¹ Con el objeto de complementar esta información e investigar la existencia de este proceso en disolución en un complejo con estereoquímica *cis*, se ha realizado un estudio de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ a temperatura variable del complejo **C11**,^{42e} como parte del presente trabajo. Efectivamente, los espectros de RMN registrados en un intervalo de temperaturas comprendido entre 25 y -90 °C muestran la existencia de un proceso dinámico (Figura 7). En primer lugar, a la temperatura ambiente, el espectro muestra dos dobletes a 172.8 y 70.4 ppm ($^2J_{\text{PP}} = 48$ Hz), correspondientes a los fragmentos fosfito y fosfina respectivamente. Estas señales no sufren cambios significativos hasta -40 °C, con la salvedad de ligeros cambio en sus desplazamientos químicos. A -50 °C, sin embargo, las señales comienzan a ensancharse, alcanzando la coalescencia a -70 °C. A -80 °C se observa la escisión de cada señal en dos señales anchas, que finalmente se distinguen como dobletes a -90 °C, más anchas en la región de fosfito. Una estimación de las integrales indica una proporción aproximada de 3:1 para las dos especies, que muestran datos espectroscópicos muy similares. Así, las señales del diastereoisómero mayoritario aparecen a 174.5 y 69.5 ppm ($^2J_{\text{PP}} = 47$ Hz), y las del minoritario a 175.4 y 67.6 ppm ($^2J_{\text{PP}} = 47$ Hz). Un análisis de estos espectros permite realizar una estimación de la barrera de energía para el proceso fluxional de 10 kcal/mol aproximadamente. Este valor coincide con el observado para el complejo **C1** y otros de Rh con este fragmento fosfito.⁴⁷ A partir de estos datos también puede proponerse en el caso de **C11** una atropoisomerización rápida del bifenilo a la temperatura ambiente (Figura 6b). La proporción entre isómeros en los espectros a baja temperatura sugieren también que la diamina **A2** debe ejercer una influencia ligeramente mayor en **C11** que en **C1** en la conformación del bifenilo del fosfito. En este contexto merece comentarse que Mikami y colaboradores han descrito un proceso similar en complejos del tipo $\text{Ru}(\text{Cl})_2(\text{difosfina})(\text{DPEN})$ que contienen un ligando difosfina basado en un puente bifenilo flexible (Figura 8).⁴⁸

Respecto al espectro de RMN de ^1H , los ligandos P-OP presentan señales análogas a las observadas en otros complejos de rodio, iridio y rutenio. Cabe destacar que en el caso de los complejos con ligandos P-OP conformacionalmente flexibles se observa un único juego de señales para los grupos *terc*-butilo y metoxi del fragmento

fosfito a la temperatura ambiente, en buen acuerdo con la atropoisomerización rápida comentada anteriormente.

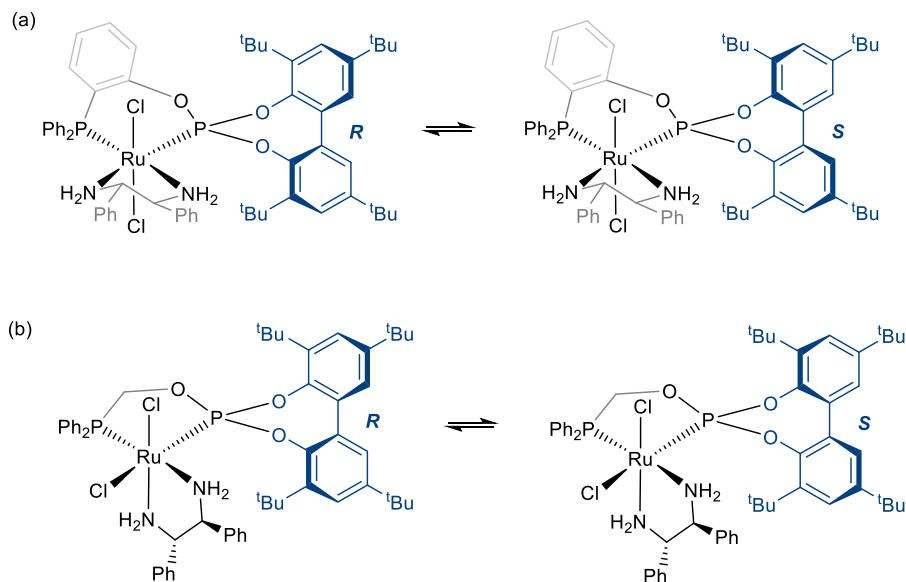


Figura 6. Atropoisomerización del fragmento fosfito en C1 (a) y C11 (b).

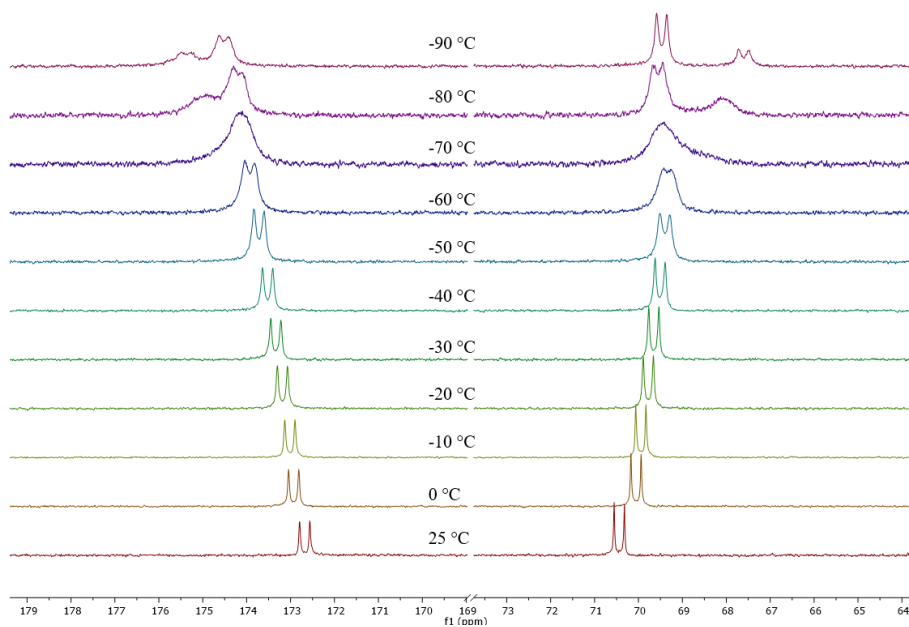


Figura 7. Espectros de RMN de ³¹P{¹H} de C11 registrados a temperatura variable.

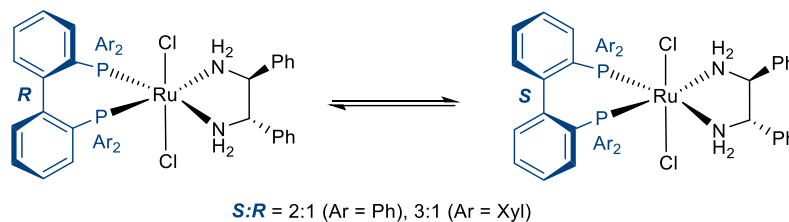


Figura 8. Ejemplo de atropoisomerización de un ligando biaril-difosfina.

Por otra parte, merece comentarse que los complejos que contienen a ligandos del tipo 1,2-diaril-1,2-etilendiamina muestran un patrón característico de señales en la zona comprendida entre 3 y 5 ppm del espectro de RMN de ^1H . De este modo, los protones metínicos aparecen como sendos dobletes de doblete situados en torno a 4 ppm. La multiplicidad de estas señales se debe al acoplamiento entre estos protones y con los hidrógenos del grupo NH. De ellos, el que tiene lugar entre los protones metínicos es el mayor, con una constante J_{HH} de aproximadamente 12 Hz, indicativo de una orientación anti entre ellos, mientras que las constantes con los protones de los grupos NH_2 tienen valores de aproximadamente 4 Hz. Por su parte, los protones de los grupos NH_2 aparecen como cuatro multipletes generalmente anchos con valores de desplazamiento químico que varían entre 2.2 y 4.8 ppm (Figura 9).

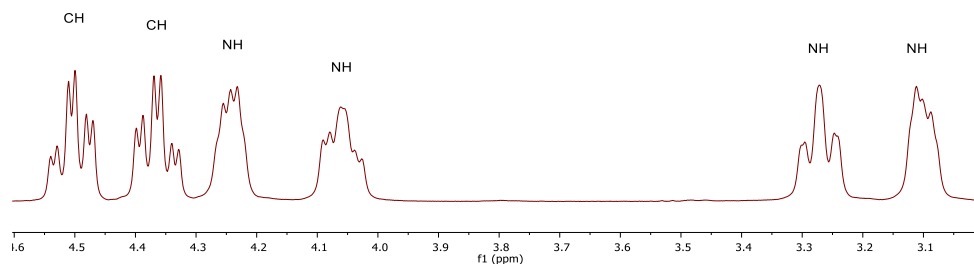


Figura 9. Región del espectro de ^1H correspondiente a los protones metínicos y grupos NH_2 del ligando diamina del compuesto **C13**.

Para obtener mayor información estructural de estos complejos se ha analizado la estructura de varios complejos seleccionados, concretamente **C3**, **C13** y **C8** (Figuras 10-12), mediante difracción de rayos X de monocristal. La determinación estructural de estos compuestos ha sido realizada por el Dr. Eleuterio Álvarez, del instituto de Investigaciones Químicas y a continuación se comentan los detalles más significativos de estas estructuras.

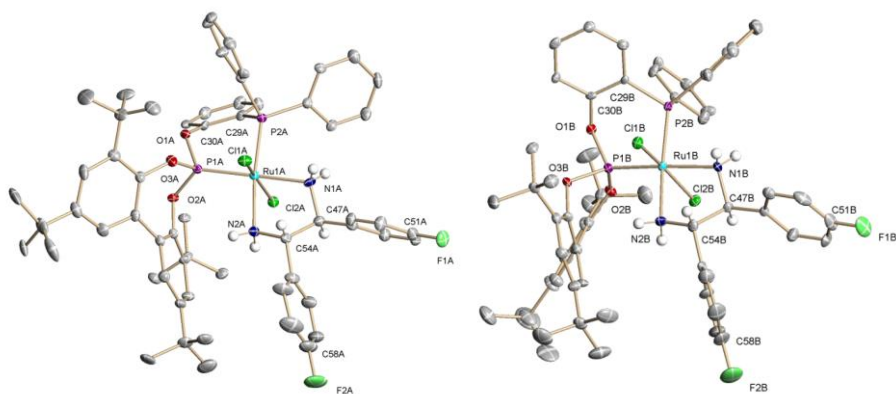


Figura 10. Perspectiva ORTEP de ambos diastereoisómeros del complejo **C3**, con configuración (S_{ax} , S,S) [$(S_{ax}\text{-C3})$, izquierda] y (R_{ax} , S,S) [$(R_{ax}\text{-C3})$, derecha]. Los átomos de hidrógeno se han omitido para simplificar la figura.

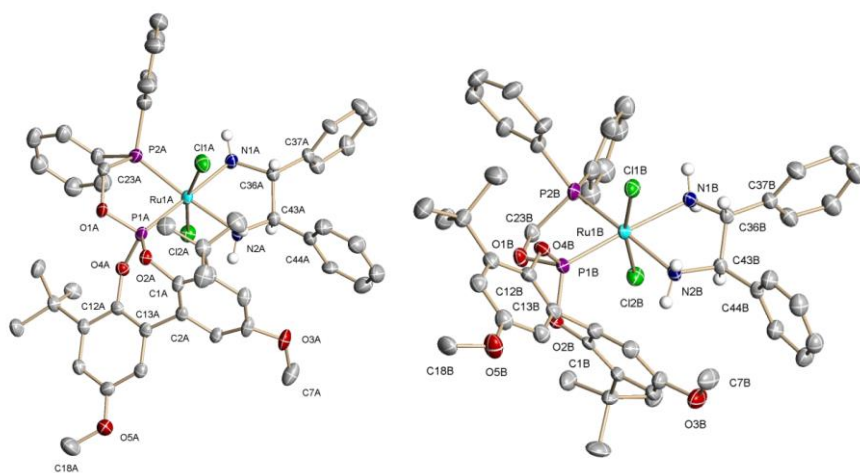


Figura 11. Perspectiva ORTEP de ambos diastereoisómeros del complejo **C13**, con configuración (S_{ax} , R,R) [$(S_{ax}\text{-C13})$, izquierda] y (R_{ax} , R,R) [$(R_{ax}\text{-C13})$, derecha]. Los átomos de hidrógeno se han omitido para simplificar la figura.

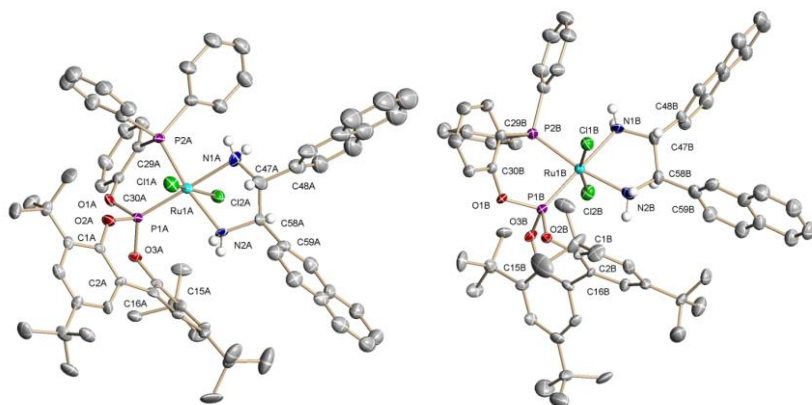


Figura 12. Perspectiva ORTEP de ambos diastereoisómeros del complejo **C8**, con configuración (S_{ax} , R,R) [$(S_{ax}\text{-C8})$, izquierda] y (R_{ax} , R,R) [$(R_{ax}\text{-C8})$, derecha]. Los átomos de hidrógeno se han omitido para simplificar la figura.

Una primera observación de las estructuras indica que en los tres casos corresponden a diclorocomplejos con estereoquímica *trans*. En el caso de **C3** y **C8** la distribución es análoga a la observada anteriormente para **C1** y no es sorprendente si se considera que las tres contienen al ligando **P1**. Por otra parte, aunque **C13** y **C11** tienen estructuras similares, la simple variación de los sustituyentes del bifénilo produce un cambio en el isómero observada en el estado cristalino y se observan complejos con estereoquímica *trans* y *cis*, respectivamente. Aparentemente, pequeñas variaciones en la naturaleza de los ligandos quelatantes favorecen la formación de uno u otro tipo de isómero.

El aspecto más destacable de estas estructuras se debe a la presencia de dos moléculas diastereoisómeras en las celdas cristalinas, que difieren en la configuración del eje estereogénico del fragmento bifénilo del fosfito (S_{ax} o R_{ax}). Estas estructuras no se diferencian exclusivamente en la conformación del bifénilo, sino que también difieren en la posición del puente del ligando P-OP respecto al plano definido por el metal y los átomos de fósforo y nitrógeno, así como en la distribución espacial de los sustituyentes fenilo del grupo fosfino, que muestran la típica distribución pseudoaxial/pseudoecuatorial. En definitiva, el fragmento Ru(P-OP) para cada pareja de diastereoisómeros muestra estructuras que son prácticamente imágenes especulares entre sí (Figura 13). Estas observaciones junto con la de un solo grupo de señales observada por RMN a la temperatura ambiente está por tanto de acuerdo con la atropoisomerización fácil comentada anteriormente para **C1** y **C11**.

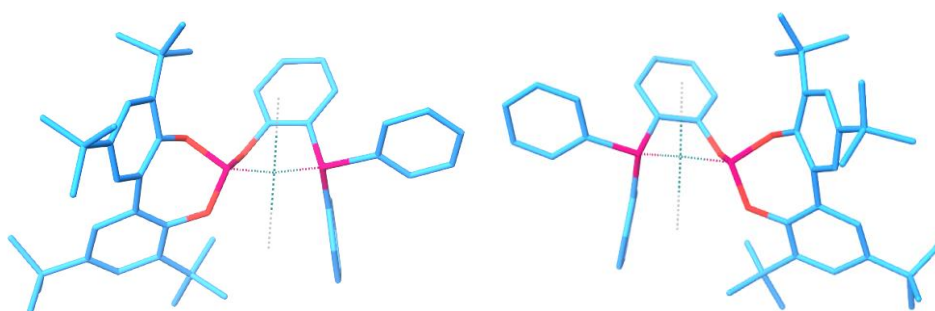


Figura 13. Estructuras de los fragmentos Ru(P-OP) mostrados por los diastereoisómeros R_{ax} y S_{ax} del complejo **C3**. (por claridad los enlaces Ru-P se han marcado con líneas discontinuas y se han mantenido los enlaces Ru-Cl, también con líneas discontinuas).

Capítulo 2

Un análisis en mayor detalle de la estructura de los complejos **C3**, **C13** y **C8** indica que estos presentan una geometría octaédrica distorsionada, con valores de los ángulos Cl-Ru-Cl muy similares, entre 165.3 y 166.7 ° (Tabla 2). Por otra parte, las distancias Ru-P(fosfina) son sensiblemente mayores a las Ru-P(fosfito), variando esta diferencia entre 0.060 y 0.107 Å. Entre todas las estructuras (R_{ax})-**C13** es la que muestra el mayor valor de esta diferencia. Otro aspecto a comentar de estas estructuras es la comparación de influencias *trans* ejercidas por los grupos fosfito y fosfino. Al igual que en casos anteriores,⁴⁹ no se observa una tendencia clara para los valores de las distancias Ru-N. Así, por ejemplo, en (R_{ax})-**C13** el enlace Ru-N *trans* al grupo fosfito es 0.107 Å más largo que el *trans* al grupo fosfino. Sin embargo, en (S_{ax})-**C13** el enlace Ru-N *trans* al grupo fosfito es 0.02 Å más corto que el enlace Ru-N *trans* al grupo fosfina. Una situación similar se observa con la pareja de diastereoisómeros de **C8**, en (S_{ax})-**C8** la distancia Ru-N *trans* al fosfito es ligeramente superior que la correspondiente *trans* al grupo fosfina (0.06 Å), mientras que en el diastereoisómero (R_{ax})-**C8** el enlace Ru-N *trans* a fosfina es ligeramente más largo que el enlace *trans* a fosfito (0.02 Å), y también con la pareja de diastereoisómeros de **C3**, donde (R_{ax})-**C3** presenta un enlace Ru-N *trans* a la fosfina 0.016 Å más largo que el enlace Ru-N *trans* al fosfito. En lo que respecta a los valores del ángulo N-Ru-N no se observan diferencias entre las parejas de diastereoisómeros de **C3** y **C8**, mientras que en el caso de **C13** el diastereoisómero R_{ax} presenta un ángulo apreciablemente mayor que el S_{ax} (81.1° y 76.2°, respectivamente). Por otra parte, los valores de los ángulos P-Ru-P, dependen como era previsible, de la naturaleza del puente del ligando P-OP. Así, el complejo **C13**, que contiene un puente metileno tiene un valor de 81° aproximadamente, mientras que los complejos **C3** y **C8**, ambos caracterizados por un puente fenileno, tienen valores de este ángulo entre 86 y 87°.

Por otra parte, cabe destacar que los átomos de hidrógeno de los grupos amino se sitúan en una posición axial y otra ecuatorial con respecto al plano definido por los átomos de N, P y Ru. De ellos, los H axiales son *sinperiplanares* con los átomos de Cl, de forma que los fragmentos Cl(1)-Ru-N(1)-H_{ax} y Cl(2)-Ru-N(2)-H_{ax} muestran una conformación eclipsada (Tabla 3), con valores de los correspondientes ángulos de torsión entre -13.19 y -26.03° para **C3** y entre -155.42 y -175.25° para **C13** y **C8**.

Tabla 2. Distancias y ángulos seleccionados de los diastereoisómeros de **C3**, **C13** y **C8**.

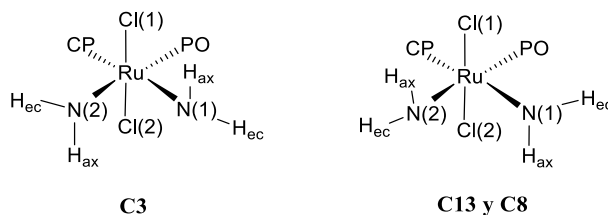
<i>Distancias de enlace (Å)</i>						
	<i>(S_{ax})-C3</i>	<i>(R_{ax})-C3</i>	<i>(S_{ax})-C13</i>	<i>(R_{ax})-C13</i>	<i>(S_{ax})-C8</i>	<i>(R_{ax})-C8</i>
Ru-P(1)	2.190	2.187	2.192	2.176	2.182	2.197
Ru-P(2)	2.273	2.291	2.254	2.283	2.281	2.287
Ru-N(1)	2.184	2.180	2.154	2.132	2.119	2.206
Ru-N(2)	2.194	2.164	2.136	2.239	2.182	2.187
Ru-Cl(1)	2.408	2.409	2.414	2.417	2.411	2.402
Ru-Cl(2)	2.405	2.406	2.405	2.399	2.403	2.406
<i>Ángulos (°)</i>						
	<i>(S_{ax})-C3</i>	<i>(R_{ax})-C3</i>	<i>(S_{ax})-C13</i>	<i>(R_{ax})-C13</i>	<i>(S_{ax})-C8</i>	<i>(R_{ax})-C8</i>
P(1)-Ru-P(2)	85.63	85.60	81.47	81.56	86.04	86.68
Cl(1)-Ru-Cl(2)	165.82	165.85	166.59	166.72	165.27	165.47
N(1)-Ru-N(2)	78.43	78.33	81.08	76.16	77.41	78.54
P(1)-Ru-N(1)	100.47	100.12	99.04	100.68	102.55	100.99
P(2)-Ru-N(2)	95.66	96.25	98.21	101.55	94.04	94.10

P(1): átomo de fósforo del fosfito. P(2): átomo de fósforo de la fosfina. N(1): átomo de nitrógeno *trans* a la fosfina. N(2): átomo de nitrógeno *trans* al fosfito. Cl(1): átomo de cloro *anti* al puente del ligando P-OP. Cl(2): átomo de cloro *syn* al puente del ligando P-OP.

En las reacciones de hidrogenación catalítica de iminas y cetonas en las que se utilizan los complejos del tipo Ru(Cl)₂(difosfina)(N-N) como precursores catalíticos, se propone la formación mediante la acción de una base, con la posible participación de hidrógeno o un alcohol de especies del tipo Ru(H)₂(difosfina)(N-N).⁵⁰ Aparte de su interés en relación con el mecanismo de la transformación,^{18,51} estos dihidruros tienen también interés porque pueden ser catalíticamente activas sin necesidad de añadir base adicional,^{18b,52} dando lugar a catalizadores de hidrogenación apropiados para sustratos sensibles a condiciones básicas.

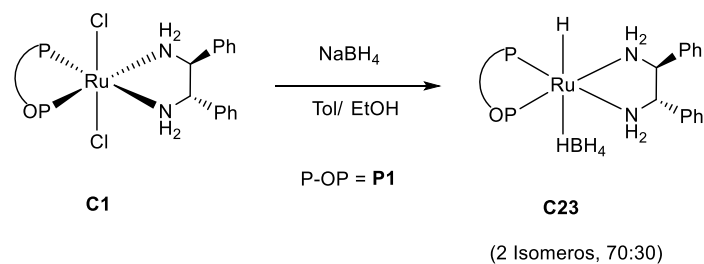
A partir de las consideraciones anteriores se han investigado diferentes rutas para la generación de hidruro complejos a partir del diclorocomplejo **C1**. Entre ellas, el tratamiento con LiHBEt₃ o con hidrógeno y NEt₃ dieron lugar a mezclas complejas.

Tabla 3. Valores de los ángulos de torsión $\varphi(\text{Cl-Ru-N-H})$ para cada diastereoisómero de los complejos **C3**, **C13** y **C8** (los valores de torsión para átomos de cloro e hidrógeno sinperiplanares se han destacado en cursiva).

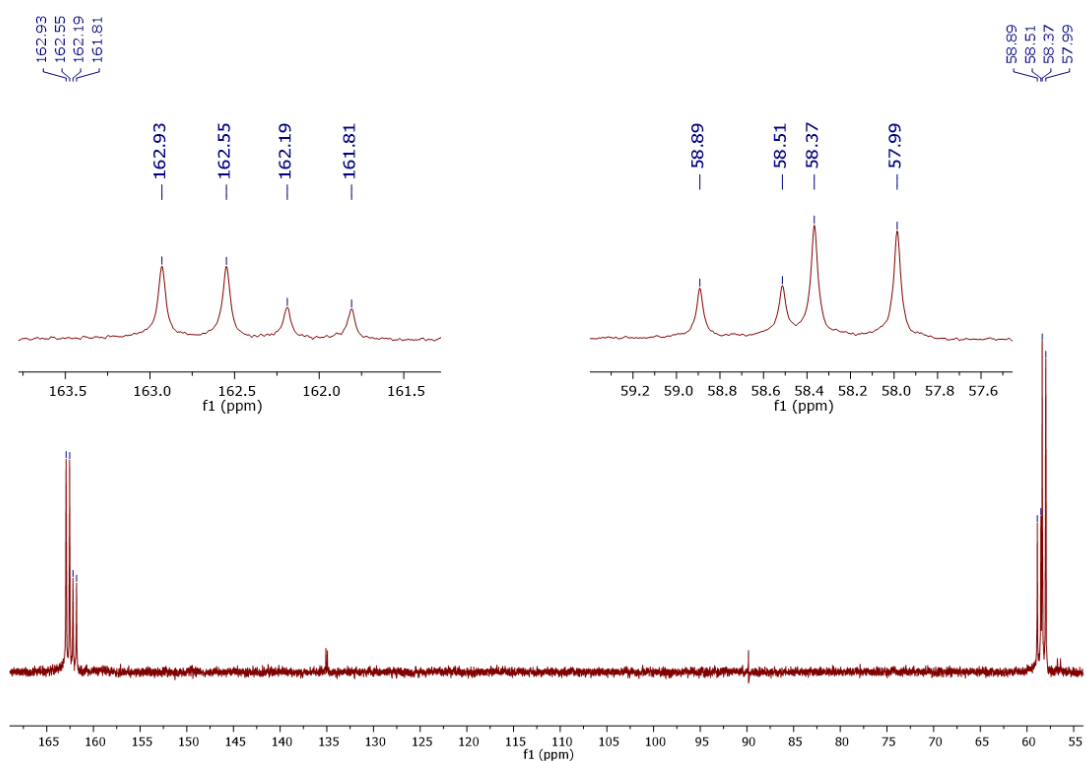


φ	<i>(S_{ax})-C3</i>	<i>(R_{ax})-C3</i>	<i>(S_{ax})-C13</i>	<i>(R_{ax})-C13</i>	<i>(S_{ax})-C8</i>	<i>(R_{ax})-C8</i>
Cl(1)-Ru-N(2)-H _{ec}	57.62	48.36	139.26	135.90	151.63	144.66
Cl(1)-Ru-N(2)-H _{ax}	177.08	165.72	20.27	<i>17.98</i>	<i>34.86</i>	<i>26.46</i>
Cl(1)-Ru-N(1)-H _{ax}	-26.03	<i>-14.49</i>	-165.14	-173.25	-173.11	-168.38
Cl(1)-Ru-N(2)-H _{ec}	-143.91	-133.26	-47.03	-55.18	-55.54	-49.51
Cl(2)-Ru-N(2)-H _{ec}	-132.65	-141.07	-50.99	-52.16	-38.65	-45.33
Cl(2)-Ru-N(2)-H _{ax}	<i>-13.19</i>	<i>-23.71</i>	-169.98	-170.08	-155.42	-163.54
Cl(2)-Ru-N(1)-H _{ax}	161.15	173.99	<i>21.86</i>	<i>15.12</i>	<i>15.01</i>	<i>20.05</i>
Cl(2)-Ru-N(1)-H _{ec}	43.68	55.33	139.97	133.19	132.58	138.91

Por el contrario, la reacción de **C1** con un exceso de NaBH₄ en una mezcla tolueno/EtOH^{18a,53} durante 2 h a 60 °C dio lugar a una reacción limpia con la formación de dos productos en una proporción 30:70 (Esquema 33). El análisis mediante técnicas analíticas y espectroscópicas está de acuerdo con la formación de dos isómeros del complejo Ru(H)(BH₄)(**P1**)(**A2**) (**C23**). Así, por ejemplo, el espectro de RMN de ³¹P{¹H} (Figura 14), muestra dos conjuntos de señales cada uno compuesto a su vez por dos dobletes en las zonas características de fosfina y fosfito coordinados. Así, la especie mayoritaria presenta un doblete centrado en 162.7 ppm correspondiente al fosfito, y un doblete centrado en 58.2 ppm correspondiente al fragmento fosfina, con una constante de acoplamiento ²J_{PP} de 77 Hz. Por su parte, la especie minoritaria presenta dos correspondientes dobletes centrados a 162.0 y 58.7 ppm, con una ²J_{PP} = 77 Hz.



Esquema 33. Preparación del hidruro-complejo C23.

Figura 14. Espectro de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ de C23.

Por otra parte, el espectro de ^1H muestra en la región característica de hidruros metálicos dos tripletes parcialmente solapados con intensidades relativas 30:70, centrados a -13.4 y -13.5 ppm con una constante de acoplamiento $^2J_{\text{HP}}$ de 26 Hz para ambas señales. La existencia de un acoplamiento con los núcleos de fósforo de fosfina y fosfito se ha comprobado mediante un experimento bidimensional de correlación ^1H - ^{31}P (Figura 15).

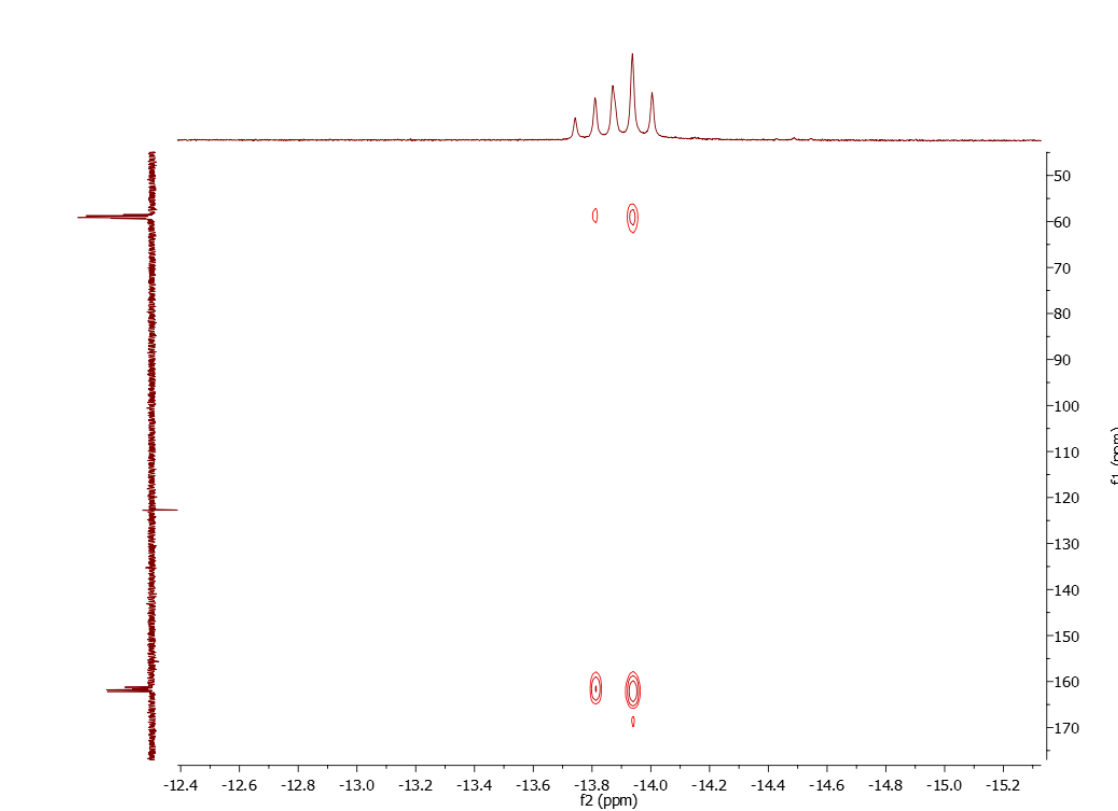


Figura 15. Zona de hidruros del espectro de RMN de correlación ^{31}P - ^1H de **C23**.

Además, en el resto del espectro de RMN de ^1H aparecen las señales correspondientes a los ligandos **P1** y **A2** de los dos isómeros en la proporción señalada (Figura 16). Finalmente, la presencia de un ligando BH_4 se evidencia en el espectro de ^1H como una señal muy ancha a -0.45 ppm, mientras que en el espectro de $^{11}\text{B}\{^1\text{H}\}$ se observa una señal ancha a 3.8 ppm. Estos datos están de acuerdo con la formulación propuesta para estos complejos y con una estereoquímica similar de los dos complejos. Los acoplamientos ^1H - ^{31}P observados en las señales de hidruro indican claramente que el ligando hidruro debe estar en una posición *cis* respecto a los dos átomos de fósforo del ligando P-OP en los dos isómeros. A partir de este razonamiento pueden proponerse varias estructuras posibles para estas especies que contienen a los ligandos H y BH_4 tanto en posiciones mutuamente *trans* como *cis* (Figura 17). Por otra parte, el análisis de la zona del espectro de RMN de ^1H correspondiente a los protones aminicos y metínicos del ligando DPEN ha permitido la asignación de las señales correspondientes para cada isómero con la ayuda de experimentos 2D COSY y 2D NOESY (Figura 18). A partir de esta asignación pueden detectarse señales noe entre el hidruro del isómero mayoritario y protones de dos grupos NH_2 diferentes, por lo que puede asignarse una estereoquímica

trans al isómero mayoritario de **C23**. Debido a la similitud entre los datos de RMN de $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ y de la señal de hidruro de los dos isómeros permite asignar razonablemente otra estructura de tipo *trans* al isómero minoritario. Debe añadirse que esta estereoquímica es similar a la observada por Noyori para complejos del tipo $\text{Ru}(\text{H})(\text{BH}_4)(\text{BINAP})(\text{DPEN})^{18\text{a}}$ y por Morris en derivados análogos que contienen ligandos difosfinito.⁵³

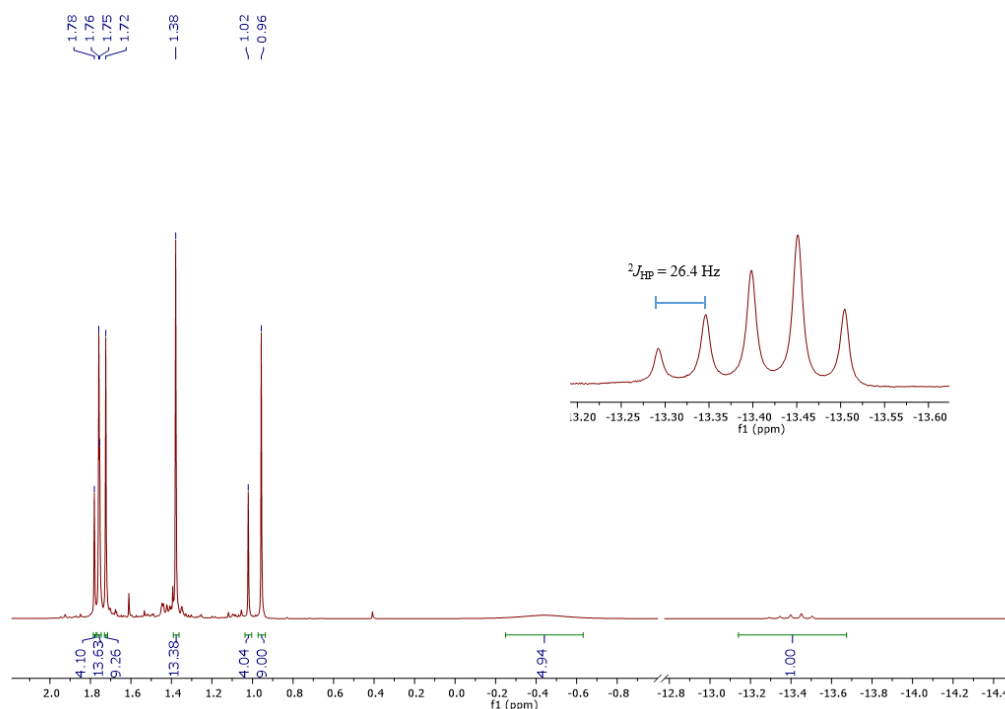


Figura 16. Regiones seleccionadas del espectro de ^1H del compuesto **C23**, donde se observan dos juegos de señales de los grupos *tert*-butilo de ambos isómeros, las dos señales de hidruro y la señal correspondiente al BH_4

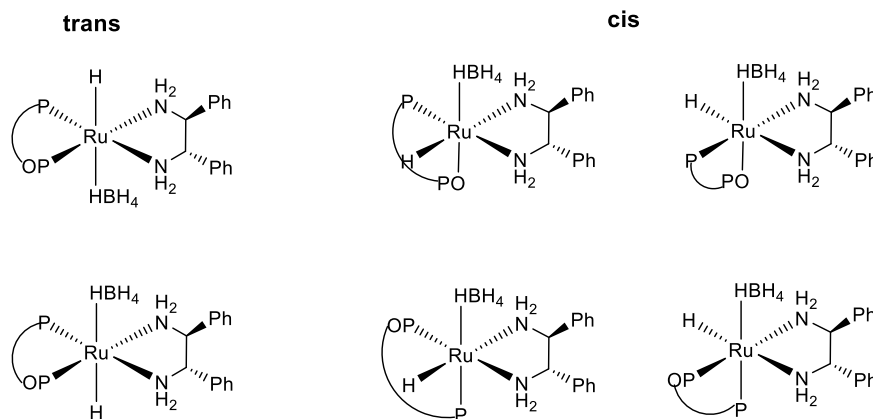


Figura 17. Posibles estructuras para un complejo $\text{Ru}(\text{H})(\text{BH}_4)(\text{P1})(\text{A2})$.

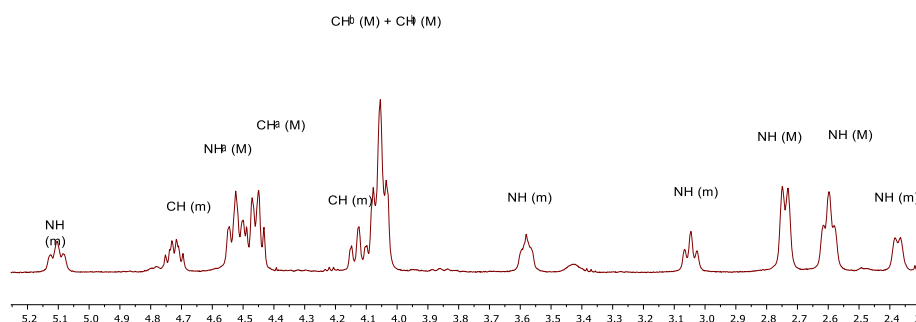


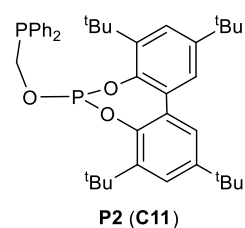
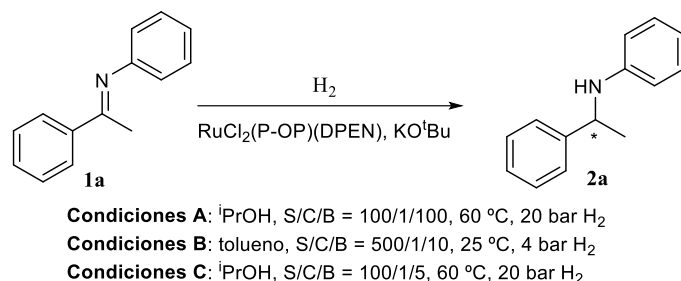
Figura 18. Asignación de la zona de CH y NH del ligando DPEN en **C23**.

2.2.3.-Aplicación de complejos de formulación $[\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{N-N})]$ en reacciones de hidrogenación asimétrica

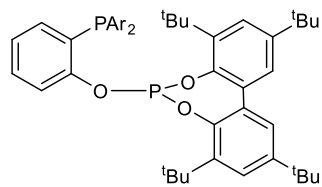
2.2.3.1.- Reacciones de hidrogenación asimétrica de iminas

Estudios llevados a cabo con anterioridad a esta tesis doctoral pusieron de manifiesto la eficacia de los complejos de formulación $[\text{RuCl}_2(\text{P-OP})(\text{diamina})]$ como precursores de catalizador en reacciones de hidrogenación asimétrica de N-aril iminas. De este estudio previo merecen incluirse varios resultados con interés comparativo para el presente trabajo. En particular, la influencia de los catalizadores preparados (Esquema 1), se investigó en reacciones de hidrogenación de la imina **1a** preparadas en isopropanol con relaciones $S/C/B = 100/1/100$ a $60\text{ }^\circ\text{C}$ 20 bar H_2 (condiciones A). De este estudio emergió el catalizador basado en sustituyentes xililo como superior a **C11** y **C1** (Esquema 34). El primero de ellos, mostró también un buen nivel de actividad catalítica en tolueno en condiciones mucho más suaves (condiciones B: temperatura ambiente y 4 bar H_2).^{41,42d} Como complemento a estos resultados se ha investigado en el presente estudio el comportamiento en tolueno de los complejos **C1** y **C11**. De manera sorprendente, ambos catalizadores mostraron mejores niveles de actividad catalítica y enantioselectividad en las condiciones **B**. Otro aspecto destacable de estos resultados es que los complejos basados en **P1** y **P2** dan lugar a resultados de enantioselectividad similares a los ofrecidos por el ligando con grupos xililo. Este aspecto tiene también interés práctico debido a que la síntesis del último ligando es más laboriosa que la de los ligandos **P1** y **P2**. Finalmente, la reacción en isopropanol tiene como aspecto desfavorable un uso elevado de base. Alternativamente, la reacción preparada con una

relación S/C/B = 100/1/5 a 60 °C y 20 bar H₂, (condiciones C) muestra una conversión mayor que en las condiciones de reacción A, aunque un descenso significativo de la enantioselectividad hasta el 83 % ee.



Cond. A: 98 % conv., 83 % ee
Cond. B: 100 % conv., 94 % ee

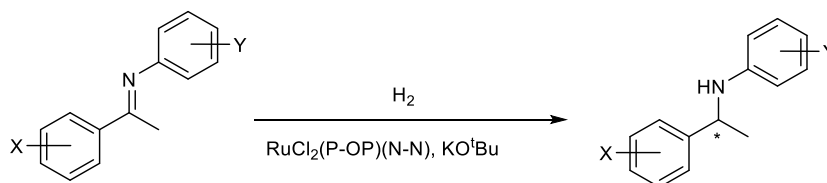


Cond. A: 97 % conv., 93 % ee
Cond. B: 100 % conv., 93 % ee

Ar = Ph (**P1**, **C1**)

Cond. A: 67 % conv., 90 % ee
Cond. B: 100 % conv., 92 % ee
Cond. C: 91 % conv., 83 % ee

Esquema 34. Comparación de varios catalizadores representativos en la hidrogenación de la imina **1a** en isopropanol y tolueno.



Esquema 35. Hidrogenación catalítica de N-aril iminas.

A partir de las observaciones anteriores se han seleccionado las condiciones de reacción de tipo B para examinar la influencia de la estructura del catalizador en la hidrogenación de la imina modelo **1a** (Esquema 35, Tabla 4). En primer lugar, cómo se ha comentado en la introducción del presente capítulo, los estudios sobre el sistema descrito por Ohkuma proponen la participación de varias interacciones entre el ligando DPEN y el sustrato en el control de la enantioselectividad del proceso.¹⁷ Por otra parte,

las características estéricas de la diamina pueden también influir en el proceso de atropisomerización del fragmento fosfito.¹⁴ A partir de estos antecedentes consideramos el estudio de la naturaleza de los sustituyentes arilo de la diamina un aspecto de interés en este sistema. De este modo la reacción con los complejos **C2** y **C3**, que contienen grupos arilo con sustituyentes F y OMe en la posición 4, respectivamente, muestran conversiones superiores al 95 % y una enantioselectividad del 90 % ee (entradas 2, 3). Por otra parte, se ha examinado el comportamiento de los complejos con anillos MeO y F sustituidos en las posiciones *meta*, **C4** y **C5**, respectivamente. En ambos casos se observa una reacción completa en las condiciones estándar, aunque en este caso sí se observa una diferencia apreciable en la enantioselectividad observada en las dos reacciones (entradas 4 y 5). Así en el caso de la difluoroamina se observa un 84 % ee, que aumenta hasta el 95 % ee en el caso de **C4**. Por otra parte, la sustitución en la posición *orto* con un grupo MeO también da lugar a un valor a un catalizador eficiente (**C6**; 100 % conv., 95 % ee, entrada 6). Por otra parte se ha investigado la introducción de fragmentos naftilo (**C7** y **C8**) en el puente de la diamina, estrategia que ha dado buenos resultados en otros procesos catalíticos.⁵⁴ En desacuerdo con nuestras expectativas, pequeñas diferencias de enantioselectividad se observaron al usar fragmentos de tipo β -naftilo (87 % ee) y α -naftilo (90 % ee), con valores en todo caso inferiores al proporcionado por **C1**. De estos resultados no se desprende que una sustitución determinada del anillo aromático del ligando DPEN permita mejorar apreciablemente la enantioselectividad de la hidrogenación de **1a**. En lo que respecta a la influencia de la diamina, se han examinado finalmente algunos ejemplos de precursores catalíticos con diaminas alifáticas (**C9**, **C10** y **C15**). En todos los casos se observó un escaso nivel de conversión con valores inferiores al 35 % (entradas 9, 10 y 15, respectivamente), indicando la necesidad de utilizar diaminas con sustituyentes arilo para la obtención de una actividad catalítica satisfactoria.

Por otra parte, se ha investigado la modificación del fragmento fosfito mediante la introducción de sustituyentes MeO en las posiciones 5 y 5' del bifenilo del fosfito (ligandos **P3** y **P4**). Este aspecto puede tener importancia en el caso de participación de especies catalíticas que contengan un fragmento fosfito en una posición *cis* a los grupos amino. En el caso de la pareja de complejos que contienen a la diamina **A2**, el catalizador que contiene a **P3** dio lugar a una mejora en la enantioselectividad frente a **C1** (95 ee, entrada 1). Por el contrario, el uso del fragmento fosfito con sustituyentes

MeO no da lugar a mejoras en el caso de complejos que portan al ligando de puente corto **P4**. Así, **C13** (86 % conv., 90 % ee; entrada 13) produjo niveles de conversión y enantioselectividad menores que **C11** (100 % conv. 94 % ee). Esta disminución de actividad es mayor incluso en el caso de **C14**, que ofrece una conversión de tan sólo 46 % (entrada 14), frente a la reacción completa mostrada por **C7**.

Tabla 4. Resultados de la hidrogenación de **1a** con los catalizadores **C2-C22**^a

Entrada	Cat	P-OP	N-N	Conversión (%)	ee (%; config)
1	C1	P1	A2	100	92 (<i>S</i>)
2	C2	P1	A3	95	90 (<i>S</i>)
3	C3	P1	A4	100	90 (<i>R</i>)
4	C4	P1	A5	100	95 (<i>S</i>)
5	C5	P1	A6	100	84 (<i>S</i>)
6	C6	P1	A7	100	95 (<i>S</i>)
7	C7	P1	A8	100	90 (<i>R</i>)
8	C8	P1	A9	100	87 (<i>S</i>)
9	C9	P1	A10	27	-
10	C10	P1	A12	34	-
11	C11	P2	A2	100	94 (<i>S</i>)
12	C12	P3	A2	100	95 (<i>S</i>)
13	C13	P4	A2	86	90 (<i>S</i>)
14	C14	P4	A8	46	-
15	C15	P4	A11	25	-
16	C16	P5	A7	100	80 (<i>S</i>)
17	C17	P6	A1	100	94 (<i>R</i>)
18	C18	P6	A2	100	91 (<i>S</i>)
19	C19	P7	A2	100	89 (<i>S</i>)
20	C20	P8	A2	100	89 (<i>S</i>)
21	C21	P9	A1	100	89 (<i>R</i>)
22	C22	P9	A2	100	93 (<i>S</i>)

^a Reacciones llevadas a cabo en tolueno, 10 mol% ^tBuOK, S/C = 500, 25 °C, 4 bar H₂, 24 h. ^b Reacción en iPrOH, S/C = 100, 60 °C, 20 bar H₂, 24 h.

Capítulo 2

Para completar el estudio se ha considerado oportuno incluir complejos con ligandos P-OP que presenten elementos quirales. Por ejemplo, los complejos **C17** y **C18**, diastereoisómeros entre sí (entradas 17, 18), muestran buenos niveles de conversión y enantioselectividad con un efecto *matched/mismatched* muy poco pronunciado (94 y 91 % ee, respectivamente). Por otra parte, el complejo **C16**, que es estructuralmente similar al complejo *matched* (**C17**), pero basado en la diamina **A7**, ocasiona una disminución significativa de la enantioselectividad (80 % ee, entrada 17). Siguiendo esta aproximación se ha investigado también el empleo del ligando **P7** como un ligando quiral alternativo a **P6**. Esta variación tampoco dio lugar a una mejora de los resultados y **C19** (89 % ee, entrada 19) dio lugar a resultados inferiores a los ofrecidos por **C17** (94 % ee, entrada 17). Por otra parte, un resultado interesante se debe al complejo **C20**, que contiene un fragmento dicitopentilfosfino y una configuración relativa análoga a **C17**. Este compuesto da lugar a un catalizador activo que completa la reacción en las condiciones estándar y ofrece un valor de enantioselectividad del 89 % ee (entrada 20) razonablemente bueno. Este resultado demuestra que no es necesaria la presencia de grupos PAR_2 para la obtención de buenos niveles de enantioselectividad.

Una característica importante del catalizador descrito por Ohkuma consiste en la presencia de una difosfina con un puente de tres átomos con un carbono estereogénico adyacente a los grupos difenilfosfino que contiene un grupo metilo. Con el objeto de investigar la influencia de elementos de este tipo en nuestro sistema se ha estudiado la reacción de hidrogenación con los complejos diastereoisoméricos **C21** y **C22**, que contienen al ligando **P9**, caracterizado por poseer un centro estereogénico en el puente con una configuración *R*, pero que se diferencian en la configuración del ligando DPEN. De forma análoga a como ocurría en el caso de los complejos **C17** y **C18**, sólo se aprecia una ligera diferencia de enantioselectividad entre las dos reacciones ($\Delta ee = 4\%$, entradas 20 y 21). Al igual que en los casos anteriores la configuración de los productos obtenidos indica que el enantiocontrol de estas reacciones está dominado por el ligando diamina.

A partir de los altos valores de conversión y enantioselectividad observados en estas condiciones optimizadas para la imina **1a**, se ha considerado oportuno el estudio de la actividad de estos catalizadores en la hidrogenación de una serie de iminas con diferentes requerimientos electrónicos y estéricos en estas mismas condiciones (Figura 19). Del estudio anterior resultaron varios catalizadores que ofrecieron una

enantioselectividad elevada en la hidrogenación de **1a**. Por ejemplo **C12**, **C4** y **C6** proporcionaron un 95 % ee, mientras que **C11** y **C17** dieron un 94 % ee. De ellos **C11** y **C12** contienen los ligandos P-OP y N-N más fácilmente accesibles, por lo que se seleccionaron inicialmente para examinar el potencial sintético de este sistema catalítico.

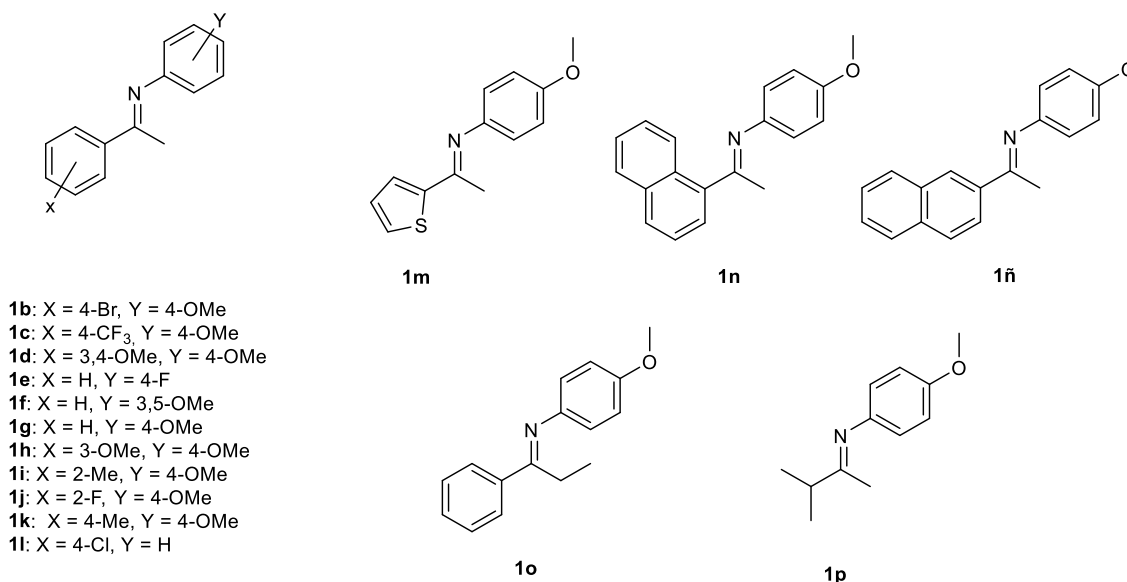


Figura 19. Estructuras de las iminas estudiadas en el presente capítulo.

En un primer grupo de reacciones se ha examinado **C11** en la hidrogenación de varias iminas representativas (Tabla 5). Si bien el catalizador correspondiente completó la reacción en el caso de las iminas **1b**, **1c** y **1m** con buenos niveles de enantioselectividad (91-92 % ee, entradas 1, 3 y 15, respectivamente), otras iminas de interés dieron lugar a valores de reactividad insatisfactorios. Por ejemplo, **1n** que tiene interés en la preparación del fármaco Cinacalcet, dio lugar sólo a una conversión del 32 % (entrada 5). Igualmente, la imina con un sustituyente 2-tienilo **1m** dio lugar a un valor de conversión insuficiente. A partir de estas observaciones se examinó el comportamiento de **C12**. De manera muy destacable, este complejo ofrece una mejora tanto en actividad catalítica como en enantioselectividad sobre los resultados proporcionados por **C11** en los sustratos anteriores (entradas 2, 4, 6 y 16), particularmente en el caso de **1d**, en el que se observa una conversión completa y un 86 % ee. Además de los resultados anteriores, la imina **1e**, con un sustituyente flúor en la posición para del *N*-fenilo, se hidrogena limpiamente con un 92 % ee (entrada 7),

mientras que una enantioselectividad algo mejor se observa en la hidrogenación de **1f**, caracterizada por dos sustituyentes metoxi en las posiciones 3 y 5 del sustituyente *N*-fenilo (95% ee, entrada 8). También se observan altos niveles de selectividad en la hidrogenación de **1g**, con sustituyente metoxi en la posición 4 del *N*-fenilo (96% ee, entrada 6) y de **1h**, con *N*-anisilo y metoxi en la posición 3 del *C*-fenilo (95% ee, entrada 7), análogamente, la imina de *p*-tolilo **1k** también se hidrogenó con una enantioselectividad satisfactoria (94% ee, entrada 13). Mención especial merecen las iminas orto-sustituídas **1i** y **1j** particularmente difíciles por motivos estéricos,¹⁷ que se hidrogenan también con buenos niveles de exceso enantiomérico 95 y 93 % ee, respectivamente (entradas 11 y 12). Por otra parte, la hidrogenación de **1l**, que contiene un sustituyente cloro en la posición 4 del anillo de *C*-fenilo, y *N*-fenilo se hidrogena de manera eficiente con un buen exceso enantiomérico (91% ee, entrada 14).

A continuación, se ha estudiado la hidrogenación de iminas con sustituyentes diferentes del fenilo en el carbono imínico. Así, la tienil imina **1m** se hidrogena satisfactoriamente y con un ee del 95 % (entrada 16). Por su parte, las iminas que presentan sustituyentes α y β naftilo en esa posición (**1n** y **1ñ** respectivamente), se hidrogenan con conversión completa aunque con valores algo más moderados de enantioselectividad (entradas 18 y 19). Por último, se ha estudiado la reactividad de la imina **1o**, que a diferencia del resto deriva de la propiofenona en lugar de la acetofenona. Este sustrato da también resultados satisfactorios originando cuantitativamente **2o** con un 95 % de ee (entrada 20). Estos resultados ponen de manifiesto la versatilidad del catalizador **C5**, que ofrece niveles elevados de actividad y enantioselectividad frente a una amplia variedad de sustratos con diferente naturaleza electrónica y estérica. Finalmente, debido a su gran interés se ha examinado la reactividad de los complejos preparados en la hidrogenación de la imina **1p** derivada de una dialquilcetona. Lamentablemente, con ninguno de los precursores catalíticos empleados (**C1**, **C11**, **C13**, **C15**, **C10** y **C9**) se observó reacción.

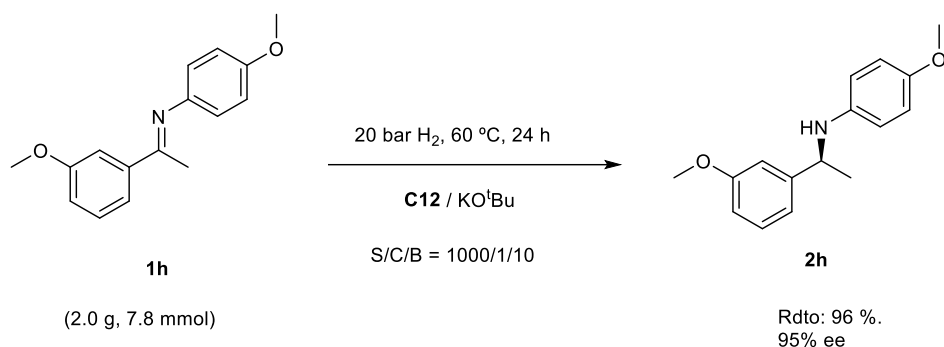
Considerando estos altos valores de actividad y enantioselectividad de estos catalizadores en la hidrogenación asimétrica de iminas, se ha examinado el escalado de una reacción seleccionada con utilidad sintética.⁵⁵ Así, la hidrogenación de **1h** con **C12** con una relación S/C/B = 1000/1/10 a 25 °C, 4 bar H₂ en tolueno con una concentración 1.6 M de **1h** (Esquema 35). El catalizador ha demostrado mantener su actividad en estas condiciones, ofreciendo conversión completa y un 95% de ee, valores iguales a los

obtenidos en la misma reacción a menor escala, poniendo de manifiesto la posibilidad del escalado de estas reacciones.

Tabla 5. Resultados de la hidrogenación de iminas **1b-1r** con los complejos **C11** y **C12**^a

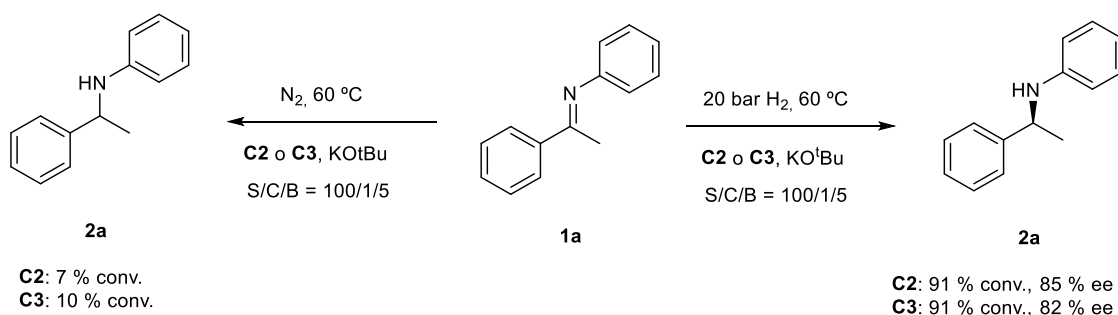
Entrada	Prec. Catal.	Imina 1	Conversión (%)	ee (%; (Conf)
1	C11	1b	100	92 (S)
2	C12	1b	100	94 (S)
3	C11	1c	100	91 (S)
4	C12	1c	100	94 (S)
5	C11	1d	32	
6	C12	1d	100	87 (S)
7	C12	1e	100	92 (S)
8	C12	1f	100	95 (S)
9	C12	1g	100	96 (S)
10	C12	1h	100	95 (S)
11	C12	1i	100	93 (S)
12	C12	1j	100	95 (S)
13	C12	1k	100	94 (S)
14	C12	1l	100	91 (S)
15	C11	1m	100	92 (S)
16	C12	1m	100	95 (S)
17	C11	1n	74	78 (S)
18	C12	1n	100	84 (S)
19	C12	1ñ	100	91 (S)
20	C12	1o	100	95 (S)

^a Reacciones llevadas a cabo en tolueno, con relación S/C = 500, 10 mol% de ^tBuOK, 60 °C y 20 bar de H₂ durante 24 h.



Esquema 35. Escalado de la reacción de **1h** con **C12**.

Finalmente, y para complementar los estudios con aplicación sintética, se han considerado algunos aspectos relacionados con el mecanismo de esta hidrogenación. Por ejemplo, como se ha comentado al principio del apartado estos catalizadores también muestran reactividad en isopropanol y a este respecto resulta interesante investigar si en este disolvente tienen lugar procesos de transferencia de hidrógeno. Así se han preparado reacciones en ausencia y presencia de hidrógeno con los precursores catalíticos **C2** y **C3** (Esquema 36). Los datos obtenidos indican que en condiciones de transferencia de hidrógeno los valores de conversión son muy bajos, por lo que la reacción de transferencia de hidrógeno debe ser demasiado lenta para competir con la hidrogenación, en contraste con otros sistemas basados en rutenio y ligandos fosforados, donde pueden darse ambos mecanismos.³²

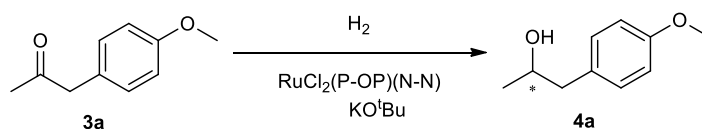


Esquema 36. Reducción de **1a** con los complejos **C2** y **C3** en condiciones de hidrogenación y transferencia de hidrógeno.

Por otra parte, se ha examinado la hidrogenación de **1a** con el hidruro complejo **C23**. Debe comentarse a este respecto que las reacciones con complejos del tipo $\text{Ru}(\text{H})(\text{BH}_4)(\text{difosfina})(\text{N-N})$ se realizan en disolventes alcohólicos, que reaccionan con el ligando borohidruro para generar in situ el dihidruro $\text{Ru}(\text{H})_2(\text{difosfina})(\text{N-N})$.^{18a} En primer lugar, la reacción preparada en tolueno no dio lugar a reacción observable, en buen acuerdo con la necesidad de una preactivación para generar el dihidruro. Por el contrario, en la reacción llevada a cabo en *i*PrOH en ausencia de base, con una relación $\text{S/C} = 100$, a $60\text{ }^\circ\text{C}$ y 20 bar de H_2 produce una conversión completa y un 84 % ee (Esquema 9). Este valor de enantioselectividad es prácticamente idéntico al obtenido con el complejo **C1** en las condiciones C (83 % ee), por lo que es razonable proponer la formación del dihidruro $\text{Ru}(\text{H})_2(\text{P1})(\text{A2})$ en la activación de **C1** y la participación del dihidruro en el proceso catalítico.

2.2.3.2.- Reacciones de hidrogenación asimétrica de la 1-(4-metoxifenil)-propan-2-ona

En la Introducción se ha comentado que a pesar del extraordinario progreso que ha experimentado el campo de la hidrogenación enantioselectiva de cetonas, hay algunos tipos de sustratos con un gran potencial, como por ejemplo las alquil-bencil cetonas, para las que no se ha desarrollado un sistema catalítico satisfactorio. En el Capítulo 1 de esta Tesis se ha descrito un procedimiento versátil y eficiente para la obtención de los correspondientes alcoholes homobencílicos quirales mediante la hidrogenación asimétrica de ésteres de enol. No obstante, la hidrogenación de las correspondientes cetonas sería un proceso más directo y también más conveniente puesto que estas cetonas son en muchos casos comerciales. A partir de estos antecedentes, junto con la excepcional modularidad que presenta la familia de complejos de Ru con ligandos P-OP y N-N descritos en este trabajo, se ha planteado como otro objetivo del mismo su aplicación en la hidrogenación asimétrica de una bencil cetona representativa, la 1-(4-metoxifenil)-propan-2-ona (**3a**, Esquema 37).⁵⁶



Esquema 37. Reacción de hidrogenación de la cetona **3a**.

Capítulo 2

De forma análoga a como se ha realizado con el estudio de la hidrogenación de iminas, se ha estudiado en primer lugar la reactividad de **3a** con los complejos que presentan el ligando **P1** en iPrOH, con KO^tBu como base y una relación S/C/B = 100/1/5, 20 bar de H₂ y 60 °C durante 24 h. Así, el complejo **C1** da lugar a una conversión completa y un 25% ee en estas condiciones (Tabla 6, entrada 1). Por su parte, el complejo **C2** da resultados muy similares (entrada 2). Mientras que el complejo **C3**, ofrece un exceso enantiomérico del 33% ee (entrada 3). Estos resultados muestran, al igual que en el caso de la imina **1a**, que la sustitución en la posición 4 de los fragmentos arilo de la diamina no produce variaciones significativas en el proceso catalítico. Por el contrario, la presencia de sustituyentes flúor en las posiciones 3,5 de los anillos aromáticos del ligando diamina (**C5**), produce una disminución drástica de la conversión (14%, entrada 5), mientras que el complejo análogo con sustituyentes metoxi en las mismas posiciones (**C4**), ofrece conversión completa y un 24% de ee (entrada 4). Por otra parte, el complejo que contiene sustituyentes metoxi en la posición 2 de los anillos aromáticos de la diamina (**C6**) ofrece también una conversión completa y un 40% ee (entrada 6).

El estudio de la influencia de la naturaleza de los fragmentos arilo de la diamina se ha completado con el estudio de los catalizadores que contienen sustituyentes naftilo **C8** y **C7**. Así, el derivado de β-naftilo produce un 33% ee (entrada 8), mientras que el análogo de α-naftilo (**C7**), conduce a una enantioselectividad bastante menor (6 % ee, entrada 7). Por otra parte, se ha explorado también el uso de ligandos diamina alquílicos. Así, el complejo con el ligando (3*S*,4*S*)-2,5-dimetilhexano-3,4-diamina (**C9**), ofrece un 10% de ee (entrada 9), mientras que el complejo basado en biperrolidina como ligando nitrogenado (**C10**) produce un 18% ee (entrada 10). Al contrario que en el caso de la imina **1a**, estos catalizadores sí muestran una reactividad apropiada en la reducción de la cetona y dan lugar a reacciones completas. Del mismo modo, el complejo **C11** caracterizado por un puente metileno en el ligando P-OP da lugar también a una escasa enantioselectividad (15% ee, entrada 11).

Se ha explorado además el empleo de ligandos P-OP con sustituyentes metoxi en las posiciones 5 y 5' del fragmento bifenilo del fosfito. Así, el complejo **C12** produce **4a** con un 37 % ee (entrada 12), valor que supone un aumento significativo con respecto a su análogo con sustituyentes ^tBu (**C1**, 25% ee). Del mismo modo, **C13** (40% ee, entrada 13) proporciona una mejora sustancial sobre **C11** (15 % ee, entrada 11). El

empleo del fosfito **P4** en los complejos **C15** y **C14**, no muestra tampoco una mejora del sistema catalítico y se observan en estos casos valores bajos de enantioselectividad, inferiores al 30 % ee (entradas 14, 15).

Tabla 6. Resultados de la hidrogenación de **3a** con **C1-C22**^a

Entrada	Cat	Conversión (%)	ee (%)
1	C1	100	25
2	C2	100	25
3	C3	100	33
4	C4	100	24
5	C5	14	-
6	C6	100	40
7	C7	100	8
8	C8	100	33
9	C9	100	10
10	C10	100	18
11	C11	100	15
12	C12	100	37
13	C13	100	40
14	C14	100	25
15	C15	100	29
16	C16	100	23
17	C17	100	57
18	C18	100	11
19	C19	100	12
20	C20	100	25
21	C21	100	30
22	C22	100	30
23 ^b	C23	100	24
24 ^{b,c}	C23	100	18

^a Reacciones llevadas a cabo en iPrOH, relación S/C = 100, 5 mol % de KO^tBu, 60 °C, 24 h. ^b Reacciones llevadas a cabo en ausencia de base. ^c Reacción a 25 °C

Capítulo 2

A la vista de que utilizando sólo un ligando diamina quirál no se han obtenido valores de enantioselectividad satisfactorios, se ha estudiado también el empleo de catalizadores que contengan ligandos fosfina-fosfito y diamina quirales. El uso, en primer lugar, de los complejos diastereoisoméricos **C17** y **C18** (entradas 17 y 18) conduce a dos observaciones relevantes. Por una parte se observa un efecto *matched/mismatched* más acusado que en la hidrogenación de la imina modelo **1a** ($\Delta ee = 46\%$). Por otra, el complejo **C17** (con la combinación *matched* de los ligandos P-OP y N-N, *R* y *S,S*, respectivamente) produce el mejor valor de enantioselectividad de la serie (57% ee, entrada 17). A la vista de los resultados ofrecidos por **C1** y **C6**, que sugerían que el uso de la diamina **A7** podría resultar beneficioso, se ha examinado el comportamiento de **C16** que contiene a dicha diamina y tiene una configuración relativa análoga a **C17**. Esta aproximación no resultó satisfactoria y la enantioselectividad fue menor a la esperada (23 % ee, entrada 16). Siguiendo una estrategia análoga se han escogido las configuraciones de los ligandos **P7** y **A2** en el complejo **C19**, aunque sin resultados satisfactorios (12% ee, entrada 19). Se ha examinado también el complejo **C20**, caracterizado por un fragmento dialquilsfosfino, configuración *S* en el fosfito y *R,R* en la diamina, sin un resultado satisfactorio (25% ee, entrada 20).

A la vista de la mejora producida por **C17** se ha examinado también el comportamiento de los complejos **C22** y **C21**. Los resultados obtenidos contrastan con los observados para la pareja **C17/C18**, ya que no se observa ningún efecto *matched/mismatched* y los dos diastereoisómeros producen **4a** con la misma enantioselectividad (30% ee, entradas 21 y 22). Estos resultados indican que la quiralidad en el fragmento fosfito debe ser más importante que en el fosfino, ya que es de esperar que el centro estereogénico del puente de lugar a una distribución quiral de los fragmentos arilo del fragmento PPh₂.^{17,42d,57}

Debido a que los catalizadores empleados han mostrado reactividad en isopropanol, resulta pertinente explorar su comportamiento en condiciones de transferencia de hidrógeno. Así, las reacciones preparadas de manera análoga a las anteriores, pero en atmósfera de nitrógeno en lugar de con presión de hidrógeno dan lugar a conversiones completas en el caso de los complejos **C8** y **C17**, aunque con una enantioselectividad muy inferior (7 % ee) a la encontrada en condiciones de hidrogenación (33 y 57 % ee, respectivamente).

Por último, se ha estudiado la hidrogenación de **3a** con el hidruro **C23** en condiciones análogas a las reacciones anteriores, pero sin la adición de base. En este caso se observa una reacción completa y un 24 % ee (entrada 23). Si la reacción se lleva a cabo a la temperatura ambiente, se observan sendos descensos tanto de la conversión (92%), como de la enantioselectividad (18% ee, entrada 24). Los datos de la reacción a 60 °C muestran un comportamiento análogo de **C23** y **C1** en estas condiciones de reacción, en buen acuerdo con la formación del dihidruro $\text{Ru}(\text{H})_2(\text{P1})(\text{A2})$ en ambos casos, como se ha comentado en el apartado de la hidrogenación de iminas.

2.3.- PROCEDIMIENTOS EXPERIMENTALES

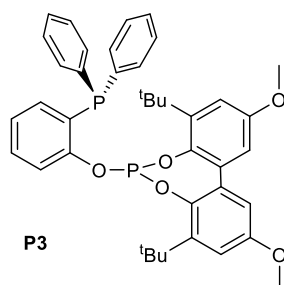
2.3.1.- Consideraciones generales

Los métodos experimentales utilizados en el presente capítulo son análogos a los descritos en el capítulo 1 de esta memoria.

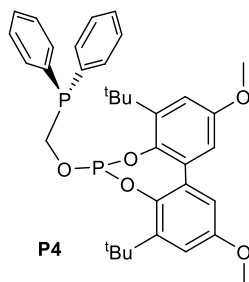
La (2-hidroxifenil)difenilfosfina es un producto comercial y se ha utilizado sin purificación adicional, el aducto de borano de la (*R*)-(1-hidroxi-2-propyldifenilfosfina se ha preparado mediante el procedimiento descrito en la bibliografía.^{41b} El 3,3',5,5'-tetra-*terc*-butil-1,1'-bifen-2,2'-diil fosfocloridito, el (*R*)-3,3'-di-*terc*-butil-5,5',6,6'-tetrametil-1,1'-bifen-2,2'-diil fosfocloridito, el (*S*)-3,3'-di-*terc*-butil-5,5',6,6'-tetrametil-1,1'-bifen-2,2'-diil fosfocloridito y el 3,3'-di-*terc*-butil-5,5'-dimetoxi-1,1'-bifen-2,2'-diil fosfocloridito se han preparado mediante los métodos descritos en la bibliografía.⁵⁸ Los ligandos fosfina-fosfito **P1**, **P2**, **P5**, **P6** y **P8**^{41a,41c,59} se han sintetizado mediante el procedimiento desarrollado en nuestro laboratorio.

La aminas (*R,R*)-1,2-difeniletlen-1,2-diamina (**A1**) y su enantiómero (**A2**)-, los clorhidratos de la (*R,R*)-1,2-bis(4-metoxifenil)etilen-1,2-diamina (**A3**), la (*S,S*)-1,2-bis(4-fluorofenil)-etilen-1,2-diamina (**A4**), la (*S,S*)-1,2-di(α -naftil)etilen-1,2-diamina (**A8**), la (*3S,4S*)-2,5-dimetilhexano-3,4-diamina (**A10**), el (*S,S*)-1,2-diaminociclohexano (**A11**) y la (*R,R*)-bipirrolidina (**A12**) son productos comerciales y se han utilizado sin purificación adicional. Por otra parte, los dihidrocloruros de las aminas (*R,R*)-1,2-bis(3,5-dimetoxifenil)etilen-1,2-diamina (**A5**) la (*R,R*)-1,2-di(3,5-difluorofenil)etilen-1,2-diamina (**A6**) y la (*R,R*)-1,2-di(β -naftil)etilen-1,2-diamina (**A9**) se han preparado mediante el procedimiento descrito por Kim, Chin y colaboradores.⁴³ La pureza enantiomérica de las diaminas **A5** y **A6** se ha confirmado por comprobación con la rotación específica descrita en la bibliografía para estos compuestos.^{44,60}

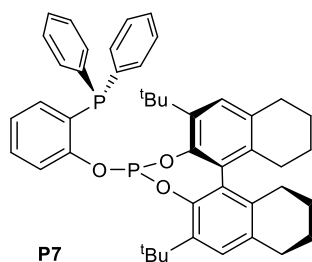
2.3.2.- Síntesis de ligandos fosfina-fosfito



2-(Difenilfosfino)fenil-1,1'-(3,3'-di-*tert*-butil-5,5'-dimetoxi)bifen-2,2'-diil-fosfito (P3). Sobre una disolución de 5,5'-di-*tert*-butil-3,3'-dimetoxi-1,1'-bifen-2,2'-diil fosfocloridito (0.500 g 1.18 mmol) y NEt_3 (0.32 mL, 3.54 mmol) en tolueno (10 mL), se añade una disolución de (2-hidroxifenil)difenilfosfina (0.33 g, 1.18 mmol) en tolueno (10 mL). La suspensión resultante se deja en agitación durante 16 h, se evapora bajo presión reducida, obteniéndose un residuo que se suspende en Et_2O y se filtra por un lecho de alúmina neutra. La evaporación de la disolución resultante conduce al compuesto **P3** como un sólido espumoso de color blanco (0.603 g, 77 %). ^1H RMN (C_6D_6 , 400 MHz): δ = 7.39 (m, 4H, Ar-H), 7.12 (d, 2H, $J(\text{H-H}) = 3.1$ Hz), 7.04 (m, 8H, Ar-H), 6.93 (dt, $J(\text{H-H}) = 7.5, 1.6$ Hz, 1H, Ar-H), 6.71 (m, 3H, Ar-H), 3.34 (s, 6H, 2MeO), 1.44 (s, 18H, 2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (C_6D_6 , 162 MHz): δ = 135.7 (d, $J(\text{P-P}) = 32$ Hz, P-O), -17.0 (d, $J(\text{P-P}) = 32$ Hz, P-C); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (C_6D_6 , 100 MHz): δ = 156.2 (2 C_q arom), 154.7 (d, $J(\text{C-P}) = 20$ Hz, 2 C_q arom), 142.7 (2 C_q arom), 141.9 (d, $J(\text{C-P}) = 6$ Hz, C_q arom), 137.0 (d, $J(\text{C-P}) = 7$ Hz, 2 C_q arom), 134.3 (2 C_q arom), 134.2 (d, $J(\text{C-P}) = 4$ Hz, C_q arom), 134.0 (d, $J(\text{C-P}) = 20$ Hz, 4 CH arom), 130.2 (d, $J(\text{C-P}) = 16$ Hz, CH arom), 129.9 (CH arom), 128.4 (2 CH arom), 128.4 (d, $J(\text{C-P}) = 7$ Hz, 4 CH arom), 124.3 (CH arom), 121.3 (d, $J(\text{C-P}) = 8$ Hz, CH arom), 114.6 (2 CH arom), 113.1 (2 CH arom), 54.8 (2 OCH_3 , 35.3 (2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.8. (2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); **HRMS:** (ESI): m/z 665.2574, $[\text{M}+\text{H}]^+$ (masa calculada para $\text{C}_{40}\text{H}_{43}\text{O}_5\text{P}_2 = 665.2580$).

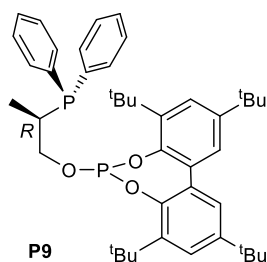


(Difenilfosfino)metil-1,1'-(3,3'-di-terc-butil-5,5'-dimetoxi)bifen-2,2'-diil fosfito (P4). El compuesto **P4** se obtiene mediante el procedimiento descrito para **P3** como un sólido de color blanco (0.625 g, 89 %). $^1\text{H RMN}$ (C_6D_6 , 400 MHz): $\delta = 7.49$ (m, 4H, Ar-H), 7.12 (d, $J(\text{H-H}) = 3.0$ Hz, 2H, Ar-H), 7.06 (m, 6H, Ar-H), 6.67 (d, $J(\text{H-H}) = 3.0$ Hz, 2H, Ar-H), 4.47 (m, 2H, CH_2), 3.32 (s, 6H, 2 MeO), 1.45 (s, 18H, 2 CMe_3); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (C_6D_6 , 162 MHz): $\delta = 134.8$ (d, $J(\text{P-P}) = 5$ Hz, P-O), -13.5 (d, $J(\text{P-P}) = 5$ Hz, P-C); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (C_6D_6 , 100 MHz): $\delta = 156.1$ (2 C_q arom), 142.6 (d, $J(\text{C-P}) = 6$ Hz, 2 C_q arom), 142.3 (2 C_q arom), 136.0 (d, $J(\text{C-P}) = 17$ Hz, 2 C_q arom), 133.9 (d, $J(\text{C-P}) = 3$ Hz, 2 C_q arom), 133.3 (d, $J(\text{C-P}) = 18$ Hz, 4 CH arom), 128.7 (2 CH arom), 128.4 (d, $J(\text{C-P}) = 7$ Hz, 4 CH arom), 114.7 (2 CH arom), 113.0 (2 CH arom), 64.0 (d, $J(\text{C-P}) = 17$ Hz, CH_2), 54.8 (2 OCH₃), 35.2 (2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.6 (2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); **HRMS** (ESI): m/z 603.2416, $[\text{M}+\text{H}]^+$, (masa exacta calculada para $\text{C}_{35}\text{H}_{41}\text{O}_5\text{P}_2$: 603.2429).



2-(Difenilfosfino)fenil-1,1'-(3,3'-di-terc-butil-5,5',6,6',7,7',8,8'-octahidro-binaft-2,2'-diilfosfito (P7). El compuesto **P7** se obtiene mediante el procedimiento descrito para **P3** como un sólido de color blanco (0.130 g, 87 %). $^1\text{H RMN}$ (C_6D_6 , 400 MHz): $\delta = 7.39$ (m, 4H, Ar-H), 7.19 (s, 1H, Ar-H), 7.12 (s, 1H, Ar-H), 7.05 (m, 6H, Ar-H), 6.99 (ddd, $J(\text{H-H}) = 7.6, 1.7$ Hz, $J(\text{H-P}) = 3.5$ Hz, 1H, Ar-H), 6.88 (dt, $J(\text{H-H}) = 7.7, J(\text{H-P}) = 1.7$ Hz, 1H, Ar-H), 6.69 (dt, $J(\text{H-H}) = 7.4, J(\text{H-P}) = 1.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.59 (dd, $J(\text{H-H}) = 8.2, J(\text{H-P}) = 4.4$ Hz, 1H, Ar-H), 2.60 (m, 6H, 3 CH_2), 2.20 (m, 2H, CH_2), 1.57 (m, 4H, 2 CH_2), 1.53 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.50 (m, 2H, CH_2), 1.48 (s, 9H,

$C(CH_3)_3$, 1.32 (m, 2H, CH_2); $^{31}P\{^1H\}$ RMN (C_6D_6 , 162 MHz): $\delta = 129.0$ (d, $J(P-P) = 37$ Hz, P-O), -17.0 (d, $J(P-P) = 37$ Hz, P-C); $^{13}C\{^1H\}$ RMN (C_6D_6 , 100 MHz): $\delta = 145.2$ (C_q arom), 145.2 (C_q arom), 144.8 (C_q arom), 138.8 (C_q arom), 138.2 (C_q arom), 137.1 (d, $J(C-P) = 12$ Hz, 2 C_q arom), 135.4 (C_q arom), 134.7 (C_q arom), 134.3 (2 C_q arom), 134.1 (2 C_q arom), 133.7 (d, $J(C-P) = 20$ Hz, 4 CH arom), 133.3 (CH arom), 132.5 (CH arom), 131.2 (d, $J(C-P) = 5$ Hz, C_q arom), 130.2 (d, $J(C-P) = 7$ Hz, CH arom), 129.7 (CH arom), 128.4 (d, d, $J(C-P) = 8$ Hz, 4 CH arom), 128.3 (2 CH arom), 124.2 (CH arom), 121.7 (d, $J(C-P) = 6$ Hz, CH arom), 34.7 ($C(CH_3)_3$), 34.6 ($C(CH_3)_3$), 31.2 ($C(CH_3)_3$), 31.1 (d, $J(C-P) = 5$ Hz, $C(CH_3)_3$), 29.5 (2 CH_2), 27.6 (CH_2), 27.3 (CH_2), 23.1 (CH_2), 23.0 (CH_2), 22.9 (CH_2), 22.8 (CH_2); **Análisis elemental:** C 77.23 %, H 7.28 % (calculado para $C_{46}H_{50}O_3P_2$: C 77.51 %, H 7.07 %).



(R)-2-(Difenilfosfinoborano)-propil-1,1'-(3,3',5,5'-tetra-*tert*-butil)bifen-2,2'-diil fosfito (P9). (a) *(R)-2-(Difenilfosfinoborano)-propil-1,1'-(3,3',5,5'-tetra-*tert*-butil)bifen-2,2'-diil fosfito (P9-BH₃).* Sobre una disolución de 3,3',5,5'-tetra-*tert*-butil-1,1'-bifen-2,2'-diil fosfocloridito (0.340 g, 0.72 mmol) y Et₃N (300 μ L, 2.1 mmol) en 5 mL de tolueno se añade lentamente una disolución de (*R*)-(2-hidroxi-1-metil)etildifenilfosfina (0.185g, 0.72 mmol) en 2 mL de tolueno. La mezcla se deja en agitación durante 16h, y tras este tiempo se lleva a sequedad y el crudo resultante se resuelve en 10 ml de Et₂O y se filtra en alúmina neutra. El filtrado se lleva a sequedad obteniendo el producto como un sólido blanco espumoso (0.522 g, 74 %). Debido a la atropisomerización del fragmento bifenilo existen dos conformeros posibles para este compuesto. Ambas especies aparecen como un sólo grupo de señales debido al intercambio rápido entre ellas, con la salvedad de las señales de los grupos *tert*-butilo, que aparecen diferenciadas en el espectro de RMN de 1H , e indican una proporción 3:1 entre ellas. 1H RMN (C_6D_6 , 400 MHz): $\delta = 7.60$ (t, $J(H-H) = 8.4$ Hz, 4H, Ar-H), 7.40 (m, 6H, Ar-H), 7.28 (t, $J(H-H) = 7.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.15 (s, 1H, Ar-H), 6.97 (s, 1H, Ar-

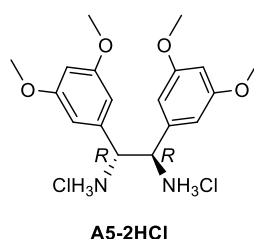
H), 3.84 (m, 1H, CHH), 3.69 (m, 1H, CHH), 2.86 (m, 1H, CHCH₃), 1.44 (s, 2 C(CH₃)₃, confórmero minoritario), 1.43 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.42 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.37 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.32 (2 C(CH₃)₃, confórmero minoritario), 1.29 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.14 (dd, $J(\text{H-H}) = 15.9$ Hz, $J(\text{H-P}) = 6.9$ Hz, 3H, CHCH₃), el fragmento BH₃ aparece en el espectro como una señal muy ancha entre 1.0 y 0.3 ppm; ³¹P{¹H} RMN (C₆D₆, 162 MHz): $\delta = 135.4$ (s, P-O), 20.0 (sa, P-C); ¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 100 MHz): $\delta = 151.5$ (C_q arom), 148.7 (d, $J(\text{C-P}) = 21$ Hz, C_q arom), 147.8 (d, $J(\text{C-P}) = 6$ Hz, C_q arom), 147.6 (d, $J(\text{C-P}) = 5$ Hz, C_q arom), 144.9 (C_q arom), 141.6 (d, $J(\text{C-P}) = 6$ Hz, C_q arom), 138.0 (C_q arom), 134.2 (d, $J(\text{C-P}) = 10$ Hz, 2 CH arom), 134.1 (d, $J(\text{C-P}) = 10$ Hz, 2 CH arom), 133.1 (2 CH arom), 130.6 (d, $J(\text{C-P}) = 10$ Hz, 2 CH arom), 129.8 (d, $J(\text{C-P}) = 55$ Hz, C_q arom), 129.4 (d, $J(\text{C-P}) = 53$ Hz, C_q arom), 128.3 (d, $J(\text{C-P}) = 16$ Hz, 2 CH arom), 127.1 (CH arom), 126.6 (CH arom), 126.4 (CH arom), 126.1 (CH arom), 124.4 (C_q arom), 67.1 (d, $J(\text{C-P}) = 12$ Hz, CH₂O), 37.0 (CHCH₃), 36.9 (C(CH₃)₃), 36.4 C(CH₃)₃, 36.3 C(CH₃)₃, 36.1 C(CH₃)₃, 33.2 (C(CH₃)₃), 33.1 (C(CH₃)₃), 33.0 (C(CH₃)₃), 32.5 (C(CH₃)₃), 31.2 (CHCH₃); HRMS (ESI): m/z 719.3921, [M+Na]⁺ (masa calculada para C₄₃H₅₉O₃BNaP₂ = 719.3925).

(b) *Desboronación de P9-BH₃*. En un tubo de RMN equipado con una llave de teflón se añade 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano (0.080 g, 0.70 mmol) a una disolución de P9-BH₃ (0.100 g, 0.14 mmol) en tolueno (0.5 mL). La mezcla resultante se calienta a 60 °C y la reacción se sigue por RMN de ³¹P{¹H}. Tras 2h se observa la finalización de la reacción y se evapora la mezcla bajo presión reducida, resultando un residuo que se suspende en Et₂O y se filtra en un lecho de alúmina neutra. El filtrado se lleva a sequedad obteniéndose P9 como un sólido de color blanco (0.096 g, 98 %). El compuesto presenta al igual que en el correspondiente aducto de borano, dos confórmeros en disolución, en proporción 3:1, que presentan señales diferenciadas de los grupos *terc*-butilo y prótones aromáticos del bifenilo en los espectros de RMN de ¹H apareciendo como un sólo grupo de señales en el resto del espectro. $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 16^{\circ}$ (*c* 0.5, THF); ¹H RMN (C₆D₆, 400 MHz): $\delta = 7.64$ (m, 4H, Ar-H), 7.46 (m, 6H, Ar-H), 7.44 (d, $J(\text{H-H}) = 2.5$ Hz, 2 Ar-H confórmero minoritario), 7.34 (m, 2H, Ar-H), 7.15 (d, $J(\text{H-H}) = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.12 (d, $J(\text{H-H}) = 2.4$ Hz, 2 Ar-H confórmero minoritario), 7.02 (d, $J(\text{H-H}) = 2.1$ Hz, 1H, Ar-H), 3.88 (m, 1H, CHH), 3.72 (m, 1H, CHH), 2.91 (m, 1H, CH), 1.48 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.47 (2 C(CH₃)₃ confórmero minoritario), 1.46 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.41 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.36 (2 C(CH₃)₃ confórmero minoritario), 1.33 (s, 9H,

$C(CH_3)_3$, 1.14 (dd, $J(H-H) = 16.3$ Hz, $J(H-P) = 6.7$ Hz, 3H, CH_3); $^{31}P\{^1H\}$ RMN (C_6D_6 , 162 MHz): $\delta = 135.2$ (s, P-O), -8.5 (s, P-C); $^{13}C\{^1H\}$ RMN (C_6D_6 , 100 MHz): $\delta = 150.8$ (2 C_q arom), 146.5 (C_q arom), 146.4 (C_q arom), 142.8 (C_q arom), 140.1 (C_q arom), 136.6 (d, $J(C-P) = 11$ Hz, C_q arom), 136.5 (d, $J(C-P) = 11$ Hz, C_q arom), 133.7 (d, $J(C-P) = 17$ Hz, 2 CH arom), 133.5 (d, $J(C-P) = 16$ Hz, 2 CH arom), 128.7 (CH arom), 128.5 (CH arom), 128.4 (d, $J(C-P) = 7$ Hz, 2 CH arom), 128.3 (d, $J(C-P) = 7$ Hz, 2 CH arom), 126.9 (CH arom), 126.9 (CH arom), 126.6 (C_q arom), 124.2 (CH arom), 124.1 (CH arom), 123.5 (C_q arom), 67.9 (d, $J(C-P) = 28$ Hz, CH_2O), 35.4 ($C(CH_3)_3$), 35.4 ($C(CH_3)_3$), 34.5 ($C(CH_3)_3$), 34.4 ($C(CH_3)_3$), 31.6 ($C(CH_3)_3$), 31.4 (2 $C(CH_3)_3$), 30.9 (dd, $J(C-P) = 6, 3$ Hz, $CHCH_3$), 30.1 ($C(CH_3)_3$), 14.4 (d, $J(C-P) = 16$ Hz, $CHCH_3$). **HRMS** (ESI): m/z 683.3771, $[M+Na]^+$ (masa calculada para $C_{43}H_{56}O_3NaP_2 = 683.3777$).

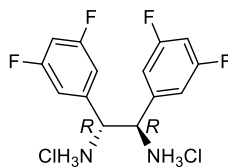
2.3.3.- Síntesis de ligandos diamina

Los ligandos diamina **A5**⁴⁴ y **A6**⁶⁰ son compuestos conocidos en la bibliografía. En el presente trabajo se han obtenido en forma de los correspondientes dihidrocloruros utilizando el procedimiento descrito por Kim, Chin y colaboradores,⁴³ como se detalla a continuación.



(*R,R*)-1,2-di(3,3',5,5'-tetrametoxifenil)-etilen-1,2-diamina dihidrocloruro (A5-2HCl). Sobre una disolución de (*S,S*)-1,2-bis(2-hidroxifenil)-etilen-1,2-diamina (0.500 g, 2.00 mmol) en dimetilsulfóxido (10 mL), se añade 3,5-dimetoxibenzaldehído (0.850 g, 5.00 mmol). La mezcla se agita a 50 °C durante 2 h y tras este tiempo se añade agua destilada (30 mL). La mezcla se extrae con Et_2O (3 × 20 mL). Las fracciones etéreas se unen y se secan con sulfato de sodio anhidro. La mezcla obtenida se filtra y se

evapora bajo presión reducida resultando un sólido de color amarillo que se disuelve en THF y se trata con HCl (37%, 1.0 mL), resultando tras 1 h de reacción, el compuesto **A5**·2HCl como un sólido de color blanco, que se lava con THF (2 × 20 mL) y se seca bajo vacío (0.344 g, 51 %). $[\alpha]_D^{20} = 64^\circ$ (*c* 0.9, DMSO); $^1\text{H RMN}$ ((CD₃)₂SO, 400 MHz): $\delta = 9.25$ (s, 6H, NH₃), 6.64 (s, 4H, Ar-H), 6.44 (s, 2H, Ar-H), 5.00 (s, 2H, CHNH₃), 3.68 (s, 12H, O-CH₃); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN ((CD₃)₂SO, 100 MHz): $\delta = 160.6$ (4 C_q arom), 134.9 (2 C_q arom), 107.5 (2 CH arom), 101.4 (4 CH arom), 56.7 (4 OCH₃), 55.8 (2 NCH); Análisis elemental: 53.34 %, H 6.15 %, N 6.72 % (calculado para C₁₈H₂₆Cl₂N₂O₄: C 53.34 %, H 6.47 %, N 6.91 %).



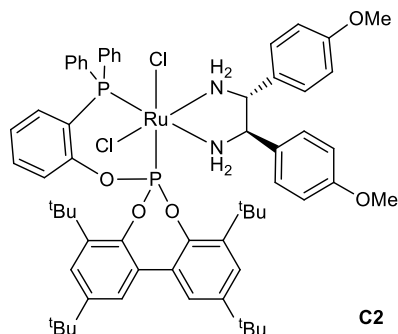
A6·2HCl

(*R,R*)-1,2-di(3,3',5,5'-tetrafluorofenil)-etilen-1,2-diamina dihidrocloruro (A6·2HCl). El compuesto **A6** se prepara siguiendo la metodología descrita para **A5**. Sólido blanco (930 mg, 80%). $[\alpha]_D^{20} = 67^\circ$ (*c* 1.0, DMSO); $^1\text{H RMN}$ (DMSO-*d*₆, 400 MHz): $\delta = 9.49$ (s, 6H, NH₃), 7.31 (s, 6H, Ar-H), 5.22 (s, 2H, CH); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (DMSO-*d*₆, 100 MHz): $\delta = 162.5$ (dd, $J(\text{C-F}) = 246, 13$ Hz, 4 CF), 136.9 (t, $J(\text{C-F}) = 10$ Hz, 2 C_q arom), 112.9 (d, $J(\text{C-F}) = 26$ Hz, 4 CH arom), 105.4 (t, $J(\text{C-F}) = 26$ Hz, 2 CH arom), 55.7 (2 NCH); $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl₃, 380 MHz): $\delta = -108.6$; Análisis elemental: C 47.06%, H 4.22%, N 7.47 % (calculado para C₁₄H₁₆Cl₂N₂F₄: C 46.81 %, H 4.49 %, N 7.80 %).

2.3.4.- Síntesis de complejos de formulación [RuCl₂(P-OP)(N-N)]

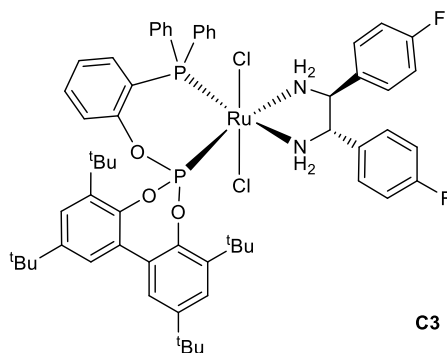
Los compuestos del tipo RuCl₂(P-OP)(N-N) se han preparado a partir del complejo RuCl₂(PPh₃)₃ y los correspondientes ligandos fosfina-fosfito (P-OP) y diamina (N-N). En relación a este último se ha utilizado tanto la diamina directamente (**C6**, **C8**, **C12-C13**, **C15-C17**, **C19-C22**) como la generada en el medio de reacción por tratamiento del correspondiente dihidrocloruro con NEt₃ (**C2-C5**, **C7**, **C9-C10**, **C14**). Respecto a la estereoquímica de los complejos, debe indicarse que en las estructuras

dibujadas sólo se ha especificado la estereoquímica del complejo en el caso de los ejemplos estudiados por difracción de rayos X (**C3**, **C8** y **C13**).



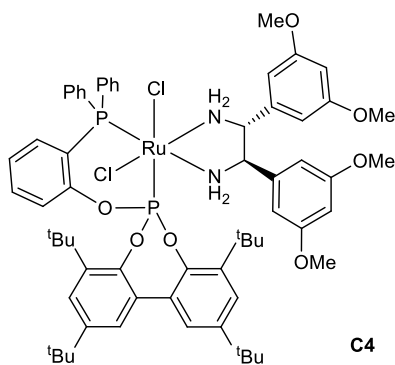
[RuCl₂(P1)(A3)] (C2). Sobre una disolución de RuCl₂(PPh₃)₃ (0.122 g, 0.126 mmol) en diclorometano (5 mL) se añade gota a gota una disolución del ligando P1 (0.100 g, 0.14 mmol) en diclorometano (2 mL). La mezcla se mantiene en agitación durante 16 h y a continuación se añade una suspensión del dihidrocloruro de la diamina A3 (0.023 g, 0.084 mmol) en diclorometano (2 mL), seguida de la adición de NEt₃ (0.043 mL, 0.336 mmol) para asegurar la liberación de la diamina. La mezcla resultante se agita durante dos horas, se lleva a sequedad para dar un residuo sólido de color amarillo. Este último se extrae en una mezcla Et₂O/*n*-hexano (1:99) y se filtra sobre gel de sílice para eliminar la PPh₃ generada en la reacción. La disolución obtenida se lleva a sequedad y el residuo que resulta se purifica por cromatografía en columna en gel de sílice utilizando una mezcla Et₂O/*n*-hexano (20:80) como eluyente, para dar finalmente **C2** como un sólido amarillo pulverulento (0.095 g, 65%). ¹H RMN (CD₂Cl₂, 400 MHz): δ = 8.07 (t, *J*(H-H) = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.99 (t, *J*(H-H) = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.77 (t, *J*(H-H) = 7.7 Hz, 1H, Ar-H), 7.66 (m, 6H, Ar-H), 7.58 (sa, 2H, Ar-H), 7.47 (dd, *J*(H-H) = 7.7 Hz, *J*(H-P) = 4.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.39 (m, 3H, Ar-H), 7.19 (m, 3H, Ar-H), 7.13 (d, *J*(H-H) = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 6.95 (t, *J*(H-H) = 8.8 Hz, 4H, Ar-H), 4.54 (dt, *J*(H-H) = 11.9, 4.6 Hz, 1H, NCH), 4.41 (dt, *J*(H-H) = 11.9, 4.5 Hz, 1H, NCH), 4.00 (s, 3H, OCH₃), 3.96 (s, 3H, OCH₃), 3.90 (m, 1H, NHH), 3.68 (ma, 1H, NHH), 3.23 (ta, *J*(H-H) = 10.8 Hz 1H, NHH), 3.07 (m, 1H, NHH), 1.51 (s, 18H, C(CH₃)₃), 1.39 (s, 18H, C(CH₃)₃); ³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 162 MHz): δ = 146.6 (d, *J*(P-P) = 72 Hz, P-O), 39.3 (d, *J*(P-P) = 72 Hz, P-C); ¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 100 MHz): δ = 159.4 (C_q arom), 159.0 (C_q arom), 155.2 (d, *J*(C-P) = 10Hz, C_q arom), 146.3 (d, *J*(C-P) = 4 Hz, C_q arom), 145.9 (d, *J*(C-P) = 7 Hz C_q arom), 139.6 (2 C_q arom), 134.4 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, 2 CH

arom), 134.1 (d, $J(\text{C-P}) = 10$ Hz, 2 CH arom), 132.9 (d, $J(\text{C-P}) = 15$ Hz, C_q arom), 132.5 (d, $J(\text{C-P}) = 15$ Hz, C_q arom), 132.3 (CH arom), 132.0 (d, $J(\text{C-P}) = 7$ Hz, 2 CH arom), 131.8 (CH arom), 131.3 (C_q arom), 131.3 (C_q arom), 130.1 (d, $J(\text{C-P}) = 11$ Hz, 2 CH arom), 128.3 (CH arom), 128.2 (4 CH arom), 128.1 (CH arom), 128.0 (4 CH arom), 127.3 (C_q arom), 127.3 (C_q arom), 125.7 (2 C_q arom), 124.4 (d, $J(\text{C-P}) = 55$ Hz, C_q arom), 123.1 (d, $J(\text{C-P}) = 6$ Hz, CH arom), 121.4 (CH arom), 114.2 (2 CH arom), 114.0 (2 CH arom), 62.9 (NCH), 61.5 (NCH), 55.1 (OCH₃), 55.0 (OCH₃), 36.1 (2 C(CH₃)₃), 34.1 (2 C(CH₃)₃), 31.4 (2 C(CH₃)₃), 30.9 (2 C(CH₃)₃); **Análisis Elemental:** C 64.31 %, H 6.56 %, N 2.16 % (calculado para C₆₂H₇₄Cl₂N₂O₅P₂Ru: C 64.13 %, H 6.42 %, N 2.41 %).



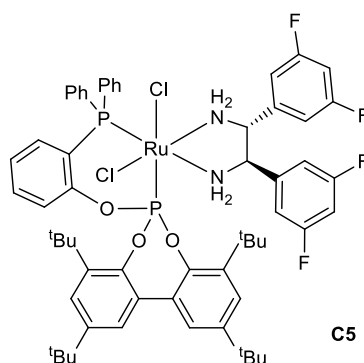
[RuCl₂(P1)(A4)] (C3). Obtenido mediante el procedimiento descrito para **C2** como un sólido de color amarillo (0.200 g, 72 %). **¹H RMN** (CD₂Cl₂, 400 MHz): $\delta = 7.78$ (t, $J(\text{H-H}) = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.70 (t, $J(\text{H-H}) = 8.5$ Hz, 2H, Ar-H), 7.48 (t, $J(\text{H-H}) = 7.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.38 (m, 6H, Ar-H), 7.30 (d, $J(\text{H-H}) = 2.1$ Hz, 2H, Ar-H), 7.18 (dd, $J(\text{H-H}) = 7.9$ Hz, $J(\text{H-P}) = 4.8$ Hz, 1H, Ar-H), 7.11 (m, 3H, Ar-H), 6.87 (m, 9H, Ar-H), 4.28 (dt, $J(\text{H-H}) = 11.7, 4.3$ Hz, 1H, NCH), 4.16 (dt, $J(\text{H-H}) = 11.7, 4.5$ Hz, 1H, NCH), 3.68 (ma, 1H, NHH), 3.43 (ma, 1H, NHH), 3.01 (ta, $J(\text{H-H}) = 11.7$ Hz, 1H, NHH), 2.80 (m, 1H, NHH), 1.23 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.22 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.11 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.10 (s, 9H, C(CH₃)₃); **³¹P{¹H} RMN** (CD₂Cl₂, 162 MHz): $\delta = 146.8$ (d, $J(\text{P-P}) = 72$ Hz, P-O), 39.5 (d, $J(\text{P-P}) = 73$ Hz, P-C); **¹³C{¹H} RMN** (CD₂Cl₂, 100 MHz): $\delta = 162.4$ (d, $J(\text{C-F}) = 246$ Hz, C_q arom), 162.1 (d, $J(\text{C-F}) = 246$ Hz, C_q arom), 155.2 (d, $J(\text{C-P}) = 10$ Hz, C_q arom), 146.4 (2 C_q arom), 145.9 (C_q arom), 145.8 (C_q arom), 139.7 (2 C_q arom), 135.5 (2 C_q arom), 134.4 (d, $J(\text{C-P}) = 10$ Hz, 2 CH arom), 134.1 (d, $J(\text{C-P}) = 10$ Hz, 2 CH arom), 132.8 (d, $J(\text{C-P}) = 15$ Hz, C_q arom), 132.3 (d, $J(\text{C-P}) = 12$ Hz, C_q arom), 132.3 (CH arom), 131.9 (CH arom), 131.4 (CH arom), 131.2 (CH arom), 130.1

(d, $J(\text{C-P}) = 9$ Hz, 2 CH arom), 128.8 (d, $J(\text{C-F}) = 22$ Hz, 2 CH arom), 128.8 (d, $J(\text{C-F}) = 22$ Hz, 2 CH arom), 128.4 (d, $J(\text{C-P}) = 9$ Hz, 2 CH arom) 128.2 (d, $J(\text{C-P}) = 9$ Hz, 2 CH arom), 127.3 (2 CH arom), 125.7 (2 C_q arom), 124.3 (dd, $J(\text{C-P}) = 55, 5$ Hz, C_q arom), 123.2 (d, $J(\text{C-P}) = 6$ Hz, CH arom), 121.5 (CH arom), 116.0 (CH arom), 115.8 (CH arom), 115.7 (CH arom), 115.5 (CH arom), 63.0 (NCH), 61.7 (NCH), 36.2 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.1 (2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.9 (2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); $^{19}\text{F}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 380 MHz): $\delta = -114.3, -114.4$; **Analisis elemental:** C 63.03 %, H 6.14 %, N 2.31 % (calculado para $\text{C}_{60}\text{H}_{68}\text{Cl}_2\text{F}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{P}_2\text{Ru}$: C 63.38 %, H 6.03 %, N 2.46 %).



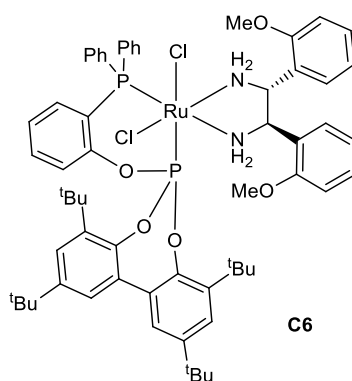
[RuCl₂(P1)(A5)] (C4). Obtenido mediante el procedimiento descrito para **C5** como un sólido de color amarillo (0.112 g, 62 %) ^1H RMN (CD_2Cl_2 , 400 MHz): $\delta = 7.78$ (dd, $J(\text{H-P}) = 8.9$ Hz, $J(\text{H-H}) = 8.3$ Hz, 2H, Ar-H), 7.71 (dd, $J(\text{H-P}) = 8.8$ Hz, $J(\text{H-H}) = 8.6$ Hz, 2H, Ar-H), 7.48 (ta, $J(\text{H-H}) = 7.9$ Hz, 1H, H-Ar), 7.39 (m, 6H, Ar-H), 7.31 (m, 2H, Ar-H), 7.19 (dd, $J(\text{H-H}) = 7.9$ Hz, $J(\text{H-H}) = 4.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.13 (t, $J(\text{H-H}) = 7.9$ Hz, 1H, Ar-H), 7.12 (d, $J(\text{H-H}) = 2.5$ Hz, 1H, Ar-H), 7.10 (d, $J(\text{H-H}) = 2.5$ Hz, 1H, Ar-H), 6.91 (ddd, $J(\text{H-P}) = 9.3$ Hz, $J(\text{H-H}) = 7.9, 1.6$ Hz, 1H, Ar-H), 6.24 (t, $J(\text{H-H}) = 3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.20 (t, $J(\text{H-H}) = 3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.16 (d, $J(\text{H-H}) = 2$ Hz, 2H, Ar-H), 6.09 (d, $J(\text{H-H}) = 2$ Hz, 2H, Ar-H), 4.23 (dt, $J(\text{H-H}) = 11.8, 4.5$ Hz, 1H, NCH), 4.12 (dt, $J(\text{H-H}) = 11.8, 4.5$ Hz, 1H, NCH), 3.70 (m, 1H, NHH), 3.66 (s, 6H, OCH₃), 3.64 (s, 6H, OCH₃), 3.43 (m, 1H, NHH), 2.95 (m, 1H, NHH), 2.75 (m, 1H, NHH), 1.25 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.21 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.15 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.11 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CD_2Cl_2 , 162 MHz): $\delta = 146.7$ (d, $J(\text{P-P}) = 72$ Hz, P-O), 39.5 (d, $J(\text{P-P}) = 72$ Hz, P-C); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CD_2Cl_2 , 100 MHz): $\delta = 161.6$ (2 C_q arom), 161.3 (2 C_q arom), 155.5 (d, $J(\text{C-P}) = 10$ Hz, C_q arom), 146.8 (C_q arom), 146.6 (C_q arom), 146.4 (d,

$J(\text{C-P}) = 10 \text{ Hz}$, C_q arom), 146.1 (d, $J(\text{C-P}) = 10 \text{ Hz}$, C_q arom), 142.6 (C_q arom), 142.2 (C_q arom), 140.1 (2 C_q arom), 134.7 (d, $J(\text{C-P}) = 9 \text{ Hz}$, 2 CH arom), 134.6 (d, $J(\text{C-P}) = 9 \text{ Hz}$, 2 CH arom), 133.2 (d, $J(\text{C-P}) = 17 \text{ Hz}$, C_q arom), 132.8 (d, $J(\text{C-P}) = 18 \text{ Hz}$, C_q arom), 132.7 (CH arom), 132.3 (CH arom), 131.9 (CH arom), 131.5 (CH arom), 130.5 (C_q arom), 130.4 (C_q arom), 128.8 (d, $J(\text{C-P}) = 10 \text{ Hz}$, 2 CH arom), 128.5 (d, $J(\text{C-P}) = 10 \text{ Hz}$, 2 CH arom), 127.9 (CH arom), 127.7 (CH arom), 126.2 (CH arom), 126.0 (CH arom), 124.8 (dd, $J(\text{C-P}) = 55, 4 \text{ Hz}$, C_q arom), 123.6 (d, $J(\text{C-P}) = 8 \text{ Hz}$, CH arom), 121.9 (CH arom), 105.7 (2 CH arom), 105.4 (2 CH arom), 100.3 (CH arom), 100.1 (CH arom), 62.8 (NCH), 62.3 (NCH), 55.7 (4 OCH_3), 36.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 36.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.6 (2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 32.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.3 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$); **Análisis elemental.** C 62.83 %, H 6.62 %, N 2.03 % (calculado para $\text{C}_{64}\text{H}_{78}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_7\text{P}_2\text{Ru}$: C 62.94 %, H 6.44 %, N 2.29 %).



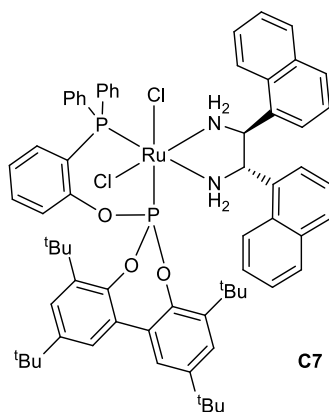
[RuCl₂(P1)(A6)] (C5). Obtenido mediante el procedimiento descrito para **C12** como un sólido de color amarillo (0.128 g, 74 %). **¹H RMN** (CD_2Cl_2 , 400 MHz): $\delta = 7.77$ (dd, $J(\text{H-P}) = 8.9 \text{ Hz}$, $J(\text{H-H}) = 7.9 \text{ Hz}$, 2H, Ar-H), 7.71 (dd, $J(\text{H-P}) = 9.0 \text{ Hz}$, $J(\text{H-H}) = 7.9 \text{ Hz}$, 2H, Ar-H), 7.49 (ta, $J(\text{H-H}) = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, Ar-H), 7.40 (m, 6H, Ar-H), 7.33 (m, 2H, Ar-H), 7.20 (dd, $J(\text{H-H}) = 7.9 \text{ Hz}$, $J(\text{H-P}) = 4.6 \text{ Hz}$, 1H, Ar-H), 7.15 (t, $J(\text{H-H}) = 7.9 \text{ Hz}$, 1H, Ar-H), 7.14 (d, $J(\text{H-H}) = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, Ar-H), 7.10 (d, $J(\text{H-H}) = 2.5 \text{ Hz}$, 1H, Ar-H), 6.94 (m, 1H, Ar-H), 6.65 (m, 2H, Ar-H), 6.57 (m, 2H, Ar-H), 6.51 (m, 2H, Ar-H), 4.27 (dt, $J(\text{H-H}) = 11.7, 4.3 \text{ Hz}$, 1H, NCH), 4.15 (dt, $J(\text{H-H}) = 11.7, 4.6 \text{ Hz}$, 1H, NCH), 3.67 (m, 1H, NHH), 3.46 (m, 1H, NHH), 3.00 (m, 1H, NHH), 2.83 (m, 1H, NHH), 1.25 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.20 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.15 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.12 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); **³¹P{¹H} RMN** (CD_2Cl_2 , 162 MHz): $\delta = 147.2$ (d, $J(\text{P-P}) = 74 \text{ Hz}$, P-O), 39.8 (d, $J(\text{P-P}) = 74 \text{ Hz}$, P-C); **¹³C{¹H} RMN** (CD_2Cl_2 , 100 MHz): $\delta = 163.7$ (dd, $J(\text{C-F}) =$

250, 12 Hz, 2 C_q arom), 163.5 (dd, J (C-F) = 250, 12 Hz, 2 C_q arom), 155.4 (d, J (C-P) = 10 Hz, C_q arom), 146.9 (d, J (C-P) = 12 Hz, 2 C_q arom), 146.4 (d, J (C-P) = 10 Hz, C_q arom), 146.1 (d, J (C-P) = 10 Hz, C_q arom), 143.5 (t, J (C-F) = 8 Hz, C_q arom), 143.3 (t, J (C-F) = 8 Hz, C_q arom), 140.2 (2 C_q arom), 134.6 (d, J (C-P) = 9 Hz, 2 CH arom), 134.5 (d, J (C-P) = 9 Hz, 2 CH arom), 133.0 (d, J (C-P) = 16 Hz, C_q arom), 132.6 (CH arom), 132.5 (CH arom), 131.9 (CH arom), 131.5 (CH arom), 130.7 (CH arom), 130.6 (CH arom), 129.2 (d, J (C-P) = 19 Hz, C_q arom), 128.9 (d, J (C-P) = 10 Hz, 2 CH arom), 128.7 (d, J (C-P) = 10 Hz, 2 CH arom), 127.9 (CH arom), 127.7 (CH arom), 126.3 (CH arom), 126.1 (CH arom), 124.6 (dd, J (C-P) = 56, 5 Hz, C_q arom), 123.8 (d, J (C-P) = 6 Hz, CH arom), 122.0 (CH arom), 110.7 (d, J (C-F) = 22 Hz, 2 CH arom), 110.4 (d, J (C-F) = 22 Hz, 2 CH arom), 104.6 (t, J (C-F) = 26 Hz, CH arom), 104.3 (t, J (C-F) = 26 Hz, CH arom), 63.2 (NCH), 62.0 (NCH), 36.7 (C(CH₃)₃), 36.5 (C(CH₃)₃), 34.6 (2 C(CH₃)₃), 32.0 (C(CH₃)₃), 31.7 (C(CH₃)₃), 31.3 (C(CH₃)₃), 31.2 (C(CH₃)₃); ¹⁹F{¹H} RMN (CDCl₃, 380 MHz): δ = -108.3, -108.4; **Análisis elemental:** C 61.82 %, H 6.02 %, N 2.22 % (calculado para C₆₀H₆₆Cl₂F₄N₂O₃P₂Ru: C 61.43 %, H 5.67 %, N 2.39 %).



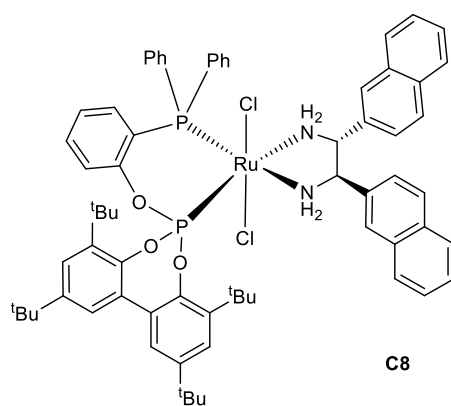
[RuCl₂(P1)(A7)] (C6). Obtenido mediante el procedimiento descrito para **C12** como un sólido de color amarillo (0.060 g, 58 %). ¹H RMN (CD₂Cl₂, 400 MHz): δ = 7.81 (m, 2H, Ar-H), 7.71 (m, 2H, Ar-H), 7.40 (m, 8H, Ar-H), 7.25 (m, 1H, Ar-H), 7.17 (m, 3H, Ar-H), 7.06 (m, 4H, Ar-H), 6.86 (m, 1H, Ar-H), 6.75 (m, 1H, Ar-H), 6.64 (m, 4H, Ar-H), 4.78 (sa, 2H, NCH), 4.59 (sa, 1H, NHH), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.69 (sa, 4H, OCH₃ + NHH), 3.21 (sa, 1H, NHH), 2.60 (sa, 1H, NHH), 1.29 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.16 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.15 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.06 (s, 9H, C(CH₃)₃); ³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 162 MHz): δ = 145.6 (d, J (P-P) = 72 Hz, P-O), 39.9 (d, J (P-P) = 72 Hz, P-C); ¹³C{¹H}

RMN (CD₂Cl₂, 100 MHz): δ = 157.8 (2 C_q arom), 155.8 (d, $J(\text{C-P})=10$ Hz, C_q arom), 147.1 (C_q arom), 146.8 (C_q arom), 146.2 (C_q arom), 140.2 (d, $J(\text{C-P}) = 3$ Hz, C_q arom), 140.0 (d, $J(\text{C-P}) = 3$ Hz, C_q arom), 135.1 (d, $J(\text{C-P}) = 10$ Hz, 2 CH arom), 134.4 (d, $J(\text{C-P}) = 10$ Hz, 2 CH arom), 133.5 (d, $J(\text{C-P}) = 3$ Hz, C_q arom), 133.1 (C_q arom), 132.8 (C_q arom), 132.2 (C_q arom), 132.1 (C_q arom), 131.2 (CH arom), 131.2 (C_q arom), 130.3 (d, $J(\text{C-P}) = 2$ Hz, CH arom), 130.2 (d, $J(\text{C-P}) = 2$ Hz, CH arom)), 129.8 (CH arom), 129.4 (CH arom), 129.3(CH arom), 129.2 (CH arom), 128.6 (CH arom), 128.5 (d, $J(\text{C-P}) = 10$ Hz, 2 CH arom), 128.3 (d, $J(\text{C-P}) = 10$ Hz, 2 CH arom), 127.9 (2 CH arom), 127.3, (CH arom), 126.4 (CH arom), 125.5 (CH arom), 125.0 (dd, $J(\text{C-P})= 54, 5$ Hz, C_q arom), 123.3 (d, $J(\text{C-P})= 6$ Hz, CH arom), 121.8 (CH arom), 120.9 (CH arom), 120.6 (CH arom), 111.3 (CH arom), 111.0 (CH arom), 55.2 (2 OCH₃), 36.9 (C(CH₃)₃), 36.1 (C(CH₃)₃), 34.6 (C(CH₃)₃), 34.5 (C(CH₃)₃), 32.2 (C(CH₃)₃), 31.5 (C(CH₃)₃), 31.4 (C(CH₃)₃), 31.3 (C(CH₃)₃), las dos señales de los fragmentos CHN nos se observaron en este espectro debido probablemente al carácter fluxional del compuesto; **Análisis elemental.** C 64.03 %, H 6.48 %, N 2.31 % (calculado para C₆₂H₇₄Cl₂N₂O₅P₂Ru: C 64.13 %, H 6.42 %, N 2.41 %).



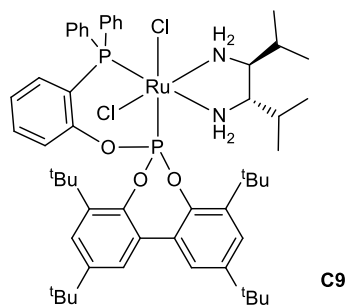
[RuCl₂(P1)(A8)] (C7). Obtenido mediante el procedimiento descrito para **C2** como un sólido de color amarillo (0.120 g, 76 %) **¹H RMN** (CD₂Cl₂, 400 MHz): δ = 8.15 (d, $J(\text{H-H}) = 8.7$ Hz, 1H, Ar-H), 8.07 (d, $J(\text{H-H}) = 8.7$ Hz, 1H, Ar-H), 7.80 (m, 2H, Ar-H), 7.69 (m, 4H, Ar-H), 7.52 (m, 6H, Ar-H), 7.40 (m, 3H, Ar-H), 7.33 (m, 6H, Ar-H), 7.20 (m, 2H, Ar-H), 7.15 (m, 3H, Ar-H), 7.06 (t, $J(\text{H-H}) = 7.6$ Hz, 1H, Ar-H), 7.00 (m, 2H, Ar-H), 6.90 (t, $J(\text{H-H}) = 8.4$ Hz 1H, Ar-H), 5.88 (ta, $J(\text{H-H}) = 11.8$ Hz, 1H, NCH), 5.64 (dt, $J(\text{H-H}) = 11.8, 4.3$ Hz, 1H, NCH), 3.79 (m, 1H, NHH), 3.67 (m, 1H, NHH), 3.06 (m, 2H, NHH), 1.27 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.22 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.87 (s, 9H,

$C(CH_3)_3$, 0.86 (s, 9H, $C(CH_3)_3$); $^{31}P\{^1H\}$ RMN (CD_2Cl_2 , 162 MHz): $\delta = 147.2$ (d, $J(P-P) = 72$ Hz, P-O), 39.7 (d, $J(P-P) = 72$ Hz, P-C); $^{13}C\{^1H\}$ RMN (CD_2Cl_2 , 100 MHz): δ 155.5 (d, $J(C-P) = 10$ Hz, C_q arom), 146.7 (C_q arom), 146.6 (C_q arom), 146.1 (d, $J(C-P) = 10$ Hz, 2 C_q arom), 140.1 (C_q arom), 140.0 (C_q arom), 136.4 (C_q arom), 136.2 (C_q arom), 134.7 (d, $J(C-P) = 9$ Hz, 2 CH arom), 134.6 (d, $J(C-P) = 9$ Hz, 2 CH arom), 134.4 (2 C_q arom), 134.0 (2 C_q arom), 133.0 (d, $J(C-P) = 17$ Hz, C_q arom), 132.7 (d, $J(C-P) = 15$ Hz, C_q arom), 132.6 (CH arom), 132.3 (CH arom), 131.6 (CH arom), 131.1 (d, $J(C-P) = 12$ Hz, CH arom), 130.4 (C_q arom), 130.4 (C_q arom), 129.3 (CH arom), 129.2 (CH arom), 129.1 (CH arom), 128.8 (d, $J(C-P) = 10$ Hz, 2 CH arom), 128.7 (d, $J(C-P) = 10$ Hz, 2 CH arom), 128.5 (CH arom), 127.8 (CH arom), 127.5 (CH arom), 127.3 (CH arom), 127.3 (CH arom), 126.4 (CH arom), 126.2 (CH arom), 126.2 (CH arom), 125.9 (CH arom), 125.7 (CH arom), 125.5 (CH arom), 125.0 (C_q arom), 124.1 (CH arom), 123.7 (d, $J(C-P) = 7$ Hz, CH arom), 123.6 (CH arom), 122.5 (2 CH arom), 122.0 (CH arom), 56.1 (NCH), 55.8 (NCH), 36.7 ($C(CH_3)_3$), 36.6 ($C(CH_3)_3$), 34.3 (2 $C(CH_3)_3$), 31.9 ($C(CH_3)_3$), 31.8 ($C(CH_3)_3$), 31.1 (2 $C(CH_3)_3$); **Análisis elemental:** C 68.20 %, H 6.61 %, N 2.12 % (calculado para $C_{68}H_{74}Cl_2N_2O_3P_2Ru$: C 67.99 %, H 6.21 %, N 2.33 %).



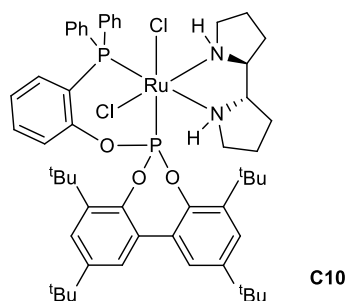
[RuCl₂(P1)(A9)] (C8). Obtenido mediante el procedimiento descrito para **C12** como un sólido de color amarillo (0.162 g, 65 %) 1H RMN (CD_2Cl_2 , 400 MHz): $\delta = 7.76$ (m, 4H, Ar-H), 7.63 (m, 6H, Ar-H), 7.49 (m, 2H, Ar-H), 7.38 (m, 11H, Ar-H), 7.24 (d, $J(H-H) = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.19 (m, 3H, Ar-H), 7.13 (m, 2H, Ar-H), 7.06 (d, $J(H-H) = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 7.02 (d, $J(H-H) = 2.3$ Hz, 1H, Ar-H), 6.93 (ddd, $J(H-H) = 7.7$, 1.3 Hz, $J(H-P) = 9.1$ Hz, 1H, Ar-H), 4.67 (dt, $J(H-H) = 11.7$, 4.2 Hz, 1H, NCH), 4.52 (dt, $J(H-H) = 11.7$, 4.2 Hz, 1H, NCH), 3.91 (m, 1H, NHH), 3.54 (m, 1H, NHH), 3.20

(m, 1H, *NHH*), 2.90 (m, 1H, *NHH*), 1.27 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.22 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.92 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.87 (s, 9H, C(CH₃)₃); ³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 162 MHz): δ = 146.8 (d, *J*(P-P) = 72 Hz, P-O), 39.5 (d, *J*(P-P) = 72 Hz, P-C); ¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 100 MHz): δ 155.6 (d, *J*(C-P) = 10, Hz, C_q arom), 146.8 (C_q arom), 146.7 (C_q arom), 146.4 (d, *J*(C-P) = 10Hz, C_q arom), 146.1 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, C_q arom), 140.1 (2 C_q arom), 137.5 (C_q arom), 137.3 (C_q arom), 134.7 (d, *J*(C-P) = 8 Hz, 2 CH arom), 134.6 (d, *J*(C-P) = 8 Hz, 2 CH arom), 133.7 (C_q arom), 133.6 (C_q arom), 133.4 (C_q arom), 133.2 (d, *J*(C-P) = 15 Hz, C_q arom), 133.1 (C_q arom), 132.9 (C_q arom), 132.7 (CH arom), 132.3 (CH arom), 131.9 (CH arom), 131.5 (CH arom), 130.6 (C_q arom), 130.5 (C_q arom), 129.4 (CH arom), 129.0 (CH arom, 128.8 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, 2 CH arom), 128.5 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, 2 CH arom), 128.1 (2 CH arom), 127.9 (3 CH arom), 127.6 (CH arom), 127.0 (CH arom), 126.9 (CH arom), 126.7 (2 CH arom), 126.6 (2 CH arom), 126.2 (CH arom), 126.0 (CH arom), 125.1 (C_q arom), 124.8 (CH arom), 124.6 (CH arom), 123.6 (d, *J*(C-P) = 4 Hz, CH arom), 121.9 (CH arom), 63.9 (NCH), 62.7 (NCH), 36.7 (C(CH₃)₃), 36.4 (C(CH₃)₃), 34.4 (2 C(CH₃)₃), 32.0 (C(CH₃)₃), 31.8 (C(CH₃)₃), 31.1 (C(CH₃)₃), 31.0 (C(CH₃)₃); **Análisis elemental:** C 67.60 %, H 6.61 %, N 2.12 % (calculado para C₆₈H₇₄Cl₂N₂O₃P₂Ru: C 67.99 %, H 6.21%, N 2.33 %).



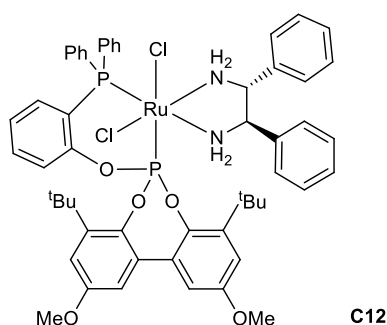
[RuCl₂(P1)(A10)] (C9). Obtenido mediante el procedimiento descrito para **C12** como un sólido de color amarillo. (0.095 g, 71 %) ¹H RMN (CD₂Cl₂, 400 MHz): δ = 7.90 (t, *J*(H-H) = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.75 (t, *J*(H-H) = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.42 (m, 9H, Ar-H), 7.22 (d, *J*(H-H) = 2.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.19 (m, 1H, Ar-H), 7.14 (m, 2H, Ar-H), 7.10 (d, *J*(H-H) = 2.5 Hz, 1H, Ar-H), 2.76 (m, 3H, 2 NCH+NHH), 2.60 (ma, 2H, NHH), 2.45 (ma, 1H, NHH), 1.70 (m, 2H, CH(CH₃)₂) 1.38 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.34 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.17 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.79 (d, *J*(H-H) = 7.0 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.64 (d, *J*(H-H) = 7.0 Hz, 3H, CH(CH₃)₂), 0.62 (d, *J*(H-H) = 7.0 Hz, 3H,

CH(CH₃)₂), 0.61 (d, *J*(H-H) = 7.0 Hz, 3H, CH(CH₃)₂); ³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 162 MHz): δ = 144.8 (d, *J*(P-P) = 72 Hz, P-O), 38.9 (d, *J*(P-P) = 72 Hz, P-C); ¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 100 MHz): δ 155.7 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, C_q arom), 146.8 (d, *J*(C-P) = 12 Hz, C_q arom), 145.8 (d, *J*(C-P) = 9 Hz, C_q arom), 145.6 (C_q arom), 145.4 (C_q arom), 140.0 (d, *J*(C-P) = 3 Hz, C_q arom), 139.4 (d, *J*(C-P) = 3 Hz, C_q arom), 134.7 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, 2 CH arom), 133.8 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, 2 CH arom), 133.6 (d, *J*(C-P) = 4 Hz, C_q arom), 133.2 (d, *J*(C-P) = 3 Hz, C_q arom), 132.4 (d, *J*(C-P) = 3 Hz, CH arom), 132.3 (CH arom), 131.9 (CH arom), 131.4 (d, *J*(C-P) = 3 Hz, CH arom), 129.9 (d, *J*(C-P) = 2 Hz, C_q arom), 129.7 (d, *J*(C-P) = 2 Hz, C_q arom), 128.2 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, 2 CH arom), 128.0 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, 2 CH arom), 127.7 (CH arom), 127.5 (CH arom), 126.0 (CH arom), 125.3 (CH arom), 123.1 (dd, *J*(C-P) = 56, 5 Hz, C_q arom) 122.9 (d, *J*(C-P) = 7 Hz, CH arom), 121.8 (t, *J*(C-P) = 4 Hz, CH arom), 59.9 (NCH), 57.8 (NCH), 36.5 (C(CH₃)₃), 35.8 (C(CH₃)₃), 34.6 (C(CH₃)₃), 34.5 (C(CH₃)₃), 32.1 (C(CH₃)₃), 31.5 (2 C(CH₃)₃), 31.3 (C(CH₃)₃), 27.3 (CH(CH₃)), 26.9 (CH(CH₃)), 20.9 (CH(CH₃)), 19.9 (CH(CH₃)), 13.8 (CH(CH₃)), 13.5 (CH(CH₃)); **Análisis elemental:** C 63.02 %, H 7.36 %, N 2.41 % (calculado para C₅₄H₇₄Cl₂N₂O₃P₂Ru: C 62.78 %, H 7.22 %, N 2.71 %).



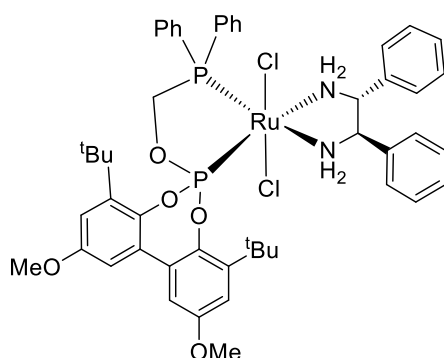
[RuCl₂(P1)(A12)] (C10). Obtenido mediante el procedimiento para C12 como un sólido de color amarillo (0.063 g, 35 %). Este compuesto muestra en el espectro de RMN de ³¹P{¹H} la existencia de tres isómeros en disolución en una proporción 10.0:2.4:1.2, que se han denotado como A, B y C, respectivamente en este espectro correspondiente. Debido tanto al solapamiento de las señales de los tres isómeros, como a la escasa intensidad de muchas de las de los isómeros minoritarios, en los espectros de ¹H y ¹³C{¹H} sólo se han asignado las señales del isómero mayoritario. ¹H RMN (CDCl₃, 400 MHz): δ = 7.85 (brs, 2H, Ar-H), 7.48 (d, *J*(H-H) = 2.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.39 (m, 9H, Ar-H), 7.33 (d, *J*(H-H) = 2.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.05 (d, *J*(H-H) = 2.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.01 (d, *J*(H-H) = 2.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.96 (m, 2H, Ar-H), 6.74 (ddd, *J*(H-H) = 7.8,

1.6 Hz, $J(\text{H-P}) = 9.4$ Hz, 1H, Ar-H), 3.67 (m, 1H, NHH), 3.47 (m, 1H, NHH), 3.36 (m, 1H, CHH), 3.29 (m, 1H, NCH), 3.19 (m, 1H, CHN), 2.89 (m, 1H, CHH), 2.21 (q, $J(\text{H-H}) = 10.5$ Hz, 1H, CHH), 1.87 (m, 2H, CHH), 1.74 (m, 2H, CHH), 1.62 (m, 2H, CHH), 1.49 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.40 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.32 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.16 (m, 1H, CHH), 0.95 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 0.89 (m, 2H, CHH); $^{31}\text{P}\{^1\text{H}\}$ RMN (CD_2Cl_2 , 162 MHz): $\delta = 144.3$ (d, $J(\text{P-P}) = 70$ Hz, P-O isómero C), 141.6 (d, $J(\text{P-P}) = 70$ Hz, P-O, isómero A), 139.5 (d, $J(\text{P-P}) = 70$ Hz, P-O, isómero B), 39.5 (d, $J(\text{P-P}) = 70$ Hz, P-C, isómero B), 39.1 (d, $J(\text{P-P}) = 70$ Hz, P-C, isómero C), 38.8 (d, $J(\text{P-P}) = 70$ Hz, P-C, isómero A); $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$ RMN (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 156.9$ (d, $J(\text{C-P}) = 11$ Hz, C_q arom), 146.9 (C_q arom), 146.7 (C_q arom), 146.0 (C_q arom), 145.7 (C_q arom), 140.6 (C_q arom), 140.3 (C_q arom), 135.7 (d, $J(\text{C-P}) = 36$ Hz, C_q arom), 134.9 (ma, 4 CH arom), 133.4 (d, $J(\text{C-P}) = 25$ Hz, C_q arom), 133.4 (CH arom), 133.0 (d, $J(\text{C-P}) = 9$ Hz, 2 CH arom), 132.3 (d, $J(\text{C-P}) = 22$ Hz, C_q arom), 131.7 (CH arom), 131.6 (CH arom), 129.8 (d, $J(\text{C-P}) = 9$ Hz, 2 CH arom), 128.7 (CH arom), 128.6 (CH arom), 127.8 (CH arom), 127.7 (CH arom), 125.9 (C_q arom), 125.2 (C_q arom), 124.2 (CH arom), 122.8 (d, $J(\text{C-P}) = 6$ Hz, CH arom), 122.0 (CH arom), 68.9 (NCH), 61.0 (NCH), 48.0 (CH_2N), 45.9 (CH_2N), 36.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.4 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.7 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.6 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 27.8 (CH_2), 27.7 (CH_2), 26.9 (CH_2), 24.4 (CH_2). **Analisis elemental:** C 63.02 %, H 6.85 %, N 2.63 % (calculado para $\text{C}_{54}\text{H}_{70}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_3\text{P}_2\text{Ru}$: C 63.03 %, H 6.86 %, N 2.72 %).



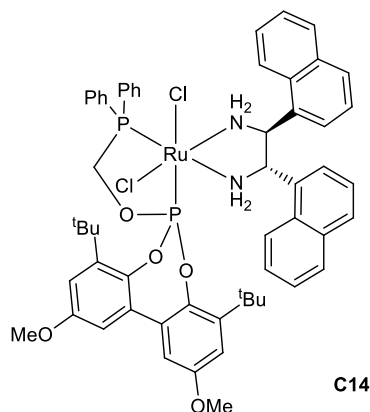
[RuCl₂(P3)(A2)] (C12). Sobre una disolución de $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_3$ (0.288 g, 0.3 mmol) en diclorometano (10 mL) se añade gota a gota una disolución de **P3** (0.239 g, 0.35 mmol) en diclorometano (4 mL), dejando la mezcla en agitación 16 h. Tras este tiempo se añade gota a gota una disolución de **A2** (0.064 g, 0.3 mmol) diclorometano (3 mL), dejando la disolución amarilla resultante en agitación durante otras dos horas. Tras

este tiempo se lleva la mezcla de reacción a sequedad y el sólido amarillo obtenido se filtra a través de sílica gel utilizando una mezcla Et₂O/*n*-hexano (1:99) como eluyente para eliminar la PPh₃ generada. Finalmente el producto se purifica en columna de sílica usando Et₂O/*n*-hexano (30:70) obteniendo el producto como un sólido de color amarillo (0.240 g, 76%). 0.102 g, 68%). **¹H RMN** (CD₂Cl₂, 400 MHz): δ = 7.76 (t, *J*(H-H) = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.68 (t, *J*(H-H) = 8.5 Hz, 2H, Ar-H), 7.47 (t, *J*(H-H) = 7.8 Hz, 2H, Ar-H), 7.39 (m, 5H, Ar-H), 7.16 (m, 8H, Ar-H), 7.01 (m, 2H, Ar-H), 6.94 (m, 2H, Ar-H), 6.85 (ddd, *J*(H-P) = 9.3, *J*(H-H) = 7.7, 1.6 Hz, 1H, Ar-H), 6.79 (d, *J*(H-H) = 2.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.78 (d, *J*(H-H) = 2.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.61 (m, 2H, Ar-H), 4.35 (dt, *J*(H-H) = 11.8, 4.5 Hz, 1H, NCH), 4.18 (dt, *J*(H-H) = 11.8, 4.6 Hz, 1H, NCH), 3.68 (ma, 1H, NHH), 3.46 (m, 1H, NHH), 3.45 (s, 3H, OCH₃), 3.44 (s, 3H, OCH₃), 2.98 (dt, *J*(H-H) = 11.8, 3.2 Hz, 1H, NHH), 2.81 (m, 1H, NHH), 1.20 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.19 (s, 9H, C(CH₃)₃); **³¹P{¹H} RMN** (CD₂Cl₂, 162 MHz): δ = 147.4 (d, *J*(P-P) = 72 Hz, P-O), 39.7 (d, *J*(P-P) = 73 Hz, P-C); **¹³C{¹H} RMN** (CD₂Cl₂, 100 MHz): δ = 155.8 (2 C_q arom), 155.6 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, 2 C_q arom), 142.5 (dd, *J*(C-P) = 10, 4 Hz, C_q arom), 140.2 (d, *J*(C-P) = 3 Hz, C_q arom), 140.0 (d, *J*(C-P) = 2 Hz, C_q arom), 134.7 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, 2 CH arom), 134.5 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, 2 CH arom), 133.1 (d, *J*(C-P) = 15 Hz, C_q arom), 132.7 (d, *J*(C-P) = 15 Hz, C_q arom), 132.7 (C_q arom), 132.3 (C_q arom), 130.5 (d, *J*(C-P) = 3 Hz, CH arom), 130.4 (d, *J*(C-P) = 3 Hz, CH arom), 129.2 (CH arom), 129.2 (d, *J*(C-P) = 9 Hz, 4 CH arom), 128.8 (CH arom), 128.7 (2 CH arom), 128.6 (2 CH arom), 128.5 (CH arom), 128.4 (CH arom), 128.3 (2 C_q arom), 127.4 (4 CH arom), 125.4 (d, *J*(C-P) = 50 Hz, C_q arom), 123.6 (d, *J*(C-P) = 7 Hz, CH arom), 121.8 (CH arom), 115.7 (CH arom), 115.3 (CH arom), 114.3 (CH arom), 114.1 (CH arom), 63.7 (NCH), 62.2 (NCH), 55.8 (2 OCH₃), 36.6 (2 C(CH₃)₃), 31.6 (2 C(CH₃)₃); **Análisis elemental:** C 61.77 %, H 5.83 %, N 2.61 % (calculado para C₅₄H₅₈Cl₂N₂O₅P₂Ru: C 61.83 %, H 5.57 %, N 2.67%).

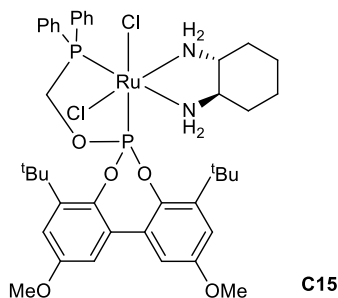


C13

[RuCl₂(P4)(A2)] (C13). Obtenido mediante el procedimiento descrito para **C12** (0.062 g, 56 %) **¹H RMN** (CD₂Cl₂, 400 MHz): δ = 7.68 (m, 4H, Ar-H), 7.36 (m, 6H, Ar-H), 7.18 (m, 8H, Ar-H), 6.98 (m, 2H, Ar-H), 6.88 (d, *J*(H-H) = 3.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.86 (d, *J*(H-H) = 3.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.62 (d, *J*(H-H) = 3.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.58 (d, *J*(H-H) = 3.5 Hz, 1H, Ar-H), 4.89 (m, 2H, CH₂) 4.46 (dt, *J*(H-H) = 11.8, 4.5 Hz, 1H, NCH), 4.28 (m, 1H, NCH), 4.22 (m, 1H, NHH), 3.98 (dt, *J*(H-H) = 11.8, 4.8 Hz, 1H, NCH), 3.52 (s, 3H, OCH₃), 3.41 (s, 3H, OCH₃), 3.06 (ma, 2H, NHH), 1.36 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.32 (s, 9H, C(CH₃)₃); **³¹P{¹H} RMN** (CD₂Cl₂, 162 MHz): δ = 170.0 (d, *J*(P-P) = 48 Hz, P-O), 70.0 (d, *J*(P-P) = 48 Hz, P-C); **¹³C{¹H} RMN** (CD₂Cl₂, 100 MHz): δ = 155.5 (C_q arom), 155.1 (C_q arom), 142.8 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, C_q arom), 142.4 (C_q arom), 142.4 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, C_q arom), 142.0 (d, *J*(C-P) = 4 Hz, C_q arom), 139.9 (d, *J*(C-P) = 4 Hz, C_q arom), 139.5 (d, *J*(C-P) = 4 Hz, C_q arom), 134.3 (d, *J*(C-P) = 6 Hz, C_q arom), 133.9 (d, *J*(C-P) = 6 Hz, C_q arom), 132.7 (d, *J*(C-P) = 9 Hz, 2 CH arom), 132.5 (d, *J*(C-P) = 9 Hz, 2 CH arom), 131.7 (d, *J*(C-P) = 2 Hz, C_q arom), 131.0 (d, *J*(C-P) = 3 Hz, C_q arom), 129.8 (d, *J*(C-P) = 2 Hz, CH arom), 129.7 (d, *J*(C-P) = 2 Hz, CH arom), 128.8 (2 CH arom), 128.8 (2 CH arom), 128.1 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, 2 CH arom), 128.1 (CH arom), 128.0 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, 2 CH arom), 128.0 (CH arom), 127.4 (2 CH arom), 127.1 (2 CH arom), 115.3 (CH arom), 114.9 (CH arom), 113.5 (CH arom), 112.8 (CH arom), 67.9 (dd, *J*(C-P) = 33, 14 Hz, OCH₂), 62.4 (2 NCH), 55.4 (OCH₃), 55.3 (OCH₃), 36.5 (C(CH₃)₃), 36.1 (C(CH₃)₃), 31.4 (C(CH₃)₃), 31.0 (C(CH₃)₃); **Análisis elemental:** C 59.75 %, H 6.02 %, N 2.45 % (calculado para C₄₉H₅₆Cl₂N₂O₅P₂Ru: C 59.63 %, H 5.72 %, N 2.84 %).

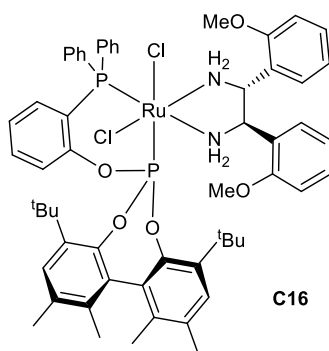


[RuCl₂(P4)(A8)] (C14). Obtenido mediante el procedimiento descrito para **C2** como un sólido de color amarillo (0.180 g, 76 %) ¹H RMN (CD₂Cl₂, 400 MHz): δ = 8.25 (d, *J*(H-H) = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 8.16 (d, *J*(H-H) = 8.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.86 (d, *J*(H-H) = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.78 (d, *J*(H-H) = 8.0 Hz, 1H, Ar-H), 7.65 (m, 9H, Ar-H), 7.49 (m, 1H, Ar-H), 7.35 (m, 8H, Ar-H), 7.17 (m, 2H, Ar-H), 6.74 (sa, 1H, Ar-H), 6.70 (sa, 1H, Ar-H), 6.48 (ma, 2H, Ar-H), 6.04 (ta, *J*(H-H) = 10.9 Hz, 1H, NCH), 5.70 (dt, *J*(H-H) = 10.9, 3.2 Hz, 1H, NCH), 4.91 (m, 2H, PCH₂), 4.58 (sa, 1H, NHH), 3.86 (ma, 1H, NHH), 3.28 (s, 3H, O-CH₃), 3.18 (sa, 2H, NHH), 3.15 (s, 3H, OCH₃), 1.37 (s, 18H, C(CH₃)₃); ³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 162 MHz): δ = 173.7 (d, *J*(P-P) = 47 Hz, P-O), 71.4 (d, *J*(P-P) = 47 Hz, P-C); ¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 100 MHz): δ = 155.5 (C_q arom), 155.4 (C_q arom), 142.5 (d, *J*(C-P) = 4Hz, C_q arom), 142.4 (d, *J*(C-P) = 4 Hz, C_q arom), 134.5 (2 C_q arom), 134.3 (2 C_q arom), 134.2 (C_q arom), 134.0 (C_q arom), 133.7 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, 2 CH arom), 133.2 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, 2 CH arom), 131.8 (d, *J*(C-P) = 4 Hz, C_q arom), 131.5 (d, *J*(C-P) = 4 Hz, C_q arom), 131.4 (2 C_q arom), 131.2 (2 C_q arom), 130.3 (d, *J*(C-P) = 3 Hz, CH arom), 130.1 (d, *J*(C-P) = 3 Hz, CH arom), 129.5 (CH arom), 129.3 (CH arom), 129.0 (CH arom), 129.0 (CH arom), 128.5 (d, *J*(C-P) = 5 Hz, 2 CH arom), 128.4 (d, *J*(C-P) = 5 Hz, 2 CH arom), 127.7 (CH arom), 127.6 (CH arom), 126.6 (CH arom), 126.4 (CH arom), 125.8 (CH arom), 125.7 (CH arom), 123.9 (CH arom), 123.7 (CH arom), 122.6 (CH arom), 122.5 (CH arom), 116.1 (CH arom), 115.3 (CH arom), 113.7 (CH arom), 113.0 (CH arom), 67.4 (dd, *J*(C-P) = 63, 20 Hz, PCH₂), 55.5 (NCH), 55.4 (2 OCH₃), 54.8 (NCH), 36.9 (C(CH₃)₃), 36.6 (C(CH₃)₃), 31.8 (C(CH₃)₃), 31.5 (C(CH₃)₃). **Analisis elemental:** 63.21 %, H 5.88 %, N 2.26 % (calculado para C₅₇H₆₀Cl₂N₂O₅P₂Ru: C 62.98 %, H 5.56 %, N 2.58 %).



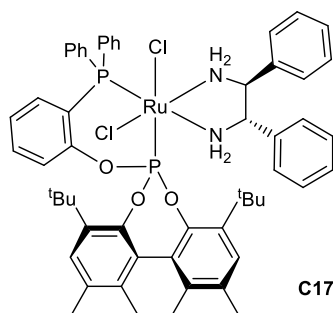
[RuCl₂(P4)(A11)] (C15). Obtenido mediante el procedimiento descrito para **C12** como un sólido de color amarillo (0.063 g, 42 %). Este compuesto se obtuvo una mezcla de dos isómeros en proporción 1:1, por lo que los espectros muestran dos grupos de señales para cada tipo de ligando. Debido a esta proporción de isómeros no se han asignado de manera específica las señales de cada isómero. ¹H RMN (CD₂Cl₂, 400 MHz): δ = 8.18 (m, 4H, Ar-H), 7.81 (m, 4H, Ar-H), 7.47 (m, 4H, Ar-H), 7.40 (m, 2H, Ar-H), 7.33 (m, 6H, Ar-H), 7.17 (d, *J*(H-H) = 3.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.16 (d, *J*(H-H) = 3.2 Hz, 1H, Ar-H), 6.97 (d, *J*(H-H) = 3.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.93 (d, *J*(H-H) = 3.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.81 (d, *J*(H-H) = 3.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.76 (d, *J*(H-H) = 3.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.60 (d, *J*(H-H) = 3.1 Hz, 1H, Ar-H), 6.58 (d, *J*(H-H) = 3.1 Hz, 1H, Ar-H), 5.32 (m, 2H, PCH₂), 4.38 (ma, 2H, PCH₂), 3.89 (s, 3H, OCH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 3.81 (s, 3H, OCH₃), 3.80 (s, 3H, OCH₃), 3.33 (ma, 1H, NHH), 3.08 (m, 2H, NCH), 2.78 (m, 2H, NCH), 2.46 (m, 1H NHH), 2.13 (m, 1H, NHH), 2.04 (m, 1H, NHH), 1.84 (m, 2H, NH₂), 1.73 (m, 4H, NH₂ + CH₂), 1.56 (s, 18H, 2 C(CH₃)₃), 1.54 (m, 6H, 3 CH₂), 1.25 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.14 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.03 (m, 4H, 2 CH₂), 0.76 (m, 2H, CH₂), 0.65 (m, 1H, CHH), 0.49 (m, 1H, CHH); ³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 162 MHz): δ = 170.4 (d, *J*(P-P) = 44 Hz, P-C), 170.2 (d, *J*(P-P) = 44 Hz, P-C), 73.1 (d, *J*(P-P) = 44 Hz, P-O), 72.2 (d, *J*(P-P) = 44 Hz, P-O); ¹³C{¹H} RMN (CDCl₃, 100 MHz): δ = 156.2 (d, *J*(C-P) = 4 Hz, 2 C_q arom), 155.0 (d, *J*(C-P) = 15 Hz, 2 C_q arom), 144.6 (d, *J*(C-P) = 3 Hz, C_q arom), 144.4 (d, *J*(C-P) = 3 Hz, C_q arom), 143.7 (d, *J*(C-P) = 16 Hz, C_q arom), 143.6 (d, *J*(C-P) = 16 Hz, C_q arom), 141.4 (2 C_q arom), 140.4 (C_q arom), 140.1 (C_q arom), 137.9 (C_q arom), 135.8 (C_q arom), 135.4 (C_q arom), 135.1 (C_q arom), 134.8 (d, *J*(C-P) = 9 Hz, 2 CH arom), 134.6 (d, *J*(C-P) = 9 Hz, 2 CH arom), 133.7 (2 C_q arom), 131.0 (CH arom), 130.7 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, 2 CH arom), 130.6 (CH arom), 130.2 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, 2 CH arom), 129.9 (CH arom), 129.7 (CH arom), 129.2 (d, *J*(C-P) = 18 Hz, 2 CH arom), 129.1 (d, *J*(C-P) = 15 Hz, 2 CH arom), 128.1 (d, *J*(C-P) = 21 Hz, 2 CH arom), 128.0 (d, *J*(C-P) = 20 Hz, 2 CH arom), 125.3 (2 C_q arom), 116.1 (2 CH arom), 114.8 (CH arom), 114.7 (CH arom),

114.4 (CH arom), 114.3 (CH arom), 113.4 (CH arom), 112.2 (CH arom), 66.0 (dd, $J(\text{C-P}) = 31, 13 \text{ Hz}$, PCH_2), 65.3 (dd, $J(\text{C-P}) = 32, 13 \text{ Hz}$, PCH_2), 61.7 (NCH), 61.1 (NCH), 58.0 (NCH), 55.7 (3 OCH_3), 55.5 (OCH_3), 54.6 (NCH), 38.1 (CH_2), 37.9 (CH_2), 35.8 (CH_2), 35.3 (2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 35.1 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.9 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 34.0 (CH_2), 32.8 (2 $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 31.0 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 30.5 ($\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 24.4 (CH_2), 24.3 (2 CH_2), 24.1 (CH_2). **Analisis elemental:** C 55.0 %, H 6.34 %, N 2.43 % (calculado para $\text{C}_{41}\text{H}_{54}\text{Cl}_2\text{N}_2\text{O}_5\text{P}_2\text{Ru}$: C 55.11 %, H 6.12 %, N 3.15 %).

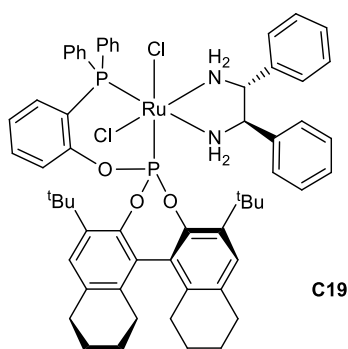


[RuCl₂(P5)(A7)] (C16). Obtenido mediante el procedimiento descrito para **C12** como un sólido de color amarillo (0.112 g, 71 %). **¹H RMN** (CDCl_3 , 400 MHz): $\delta = 7.88$ (m, 2H, Ar-CH), 7.74 (m, 2H, Ar-H), 7.40 (m, 7H, Ar-H), 7.11 (m, 5H, Ar-H), 6.82 (m, 6H, Ar-H), 6.65 (m, 2H, Ar-H), 4.93 (m, 2H, 2NCH), 4.61 (sa, 1H, NHH), 3.77 (s, 6H, 2 OCH_3), 3.54 (m, 1H, NHH), 3.21 (sa, 1H, NHH), 2.23 (sa, 1H, NHH), 2.22 (s, 3H, Ar- CH_3), 1.82 (s, 3H, Ar- CH_3), 1.53 (s, 6H, 2 Ar- CH_3), 1.36 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$), 1.12 (s, 9H, $\text{C}(\text{CH}_3)_3$); **³¹P{¹H} RMN** (CDCl_3 , 162 MHz): $\delta = 145.9$ (d, $J(\text{P-P}) = 71 \text{ Hz}$, P-O), 39.6 (d, $J(\text{P-P}) = 71 \text{ Hz}$, P-C); **¹³C{¹H} RMN** (CDCl_3 , 100 MHz): $\delta = 157.5$ (C_q arom), 157.3 (C_q arom), 155.0 (d, $J(\text{C-P}) = 10 \text{ Hz}$, C_q arom), 148.6 (d, $J(\text{C-P}) = 16 \text{ Hz}$, C_q arom), 144.7 (d, $J(\text{C-P}) = 3 \text{ Hz}$, C_q arom), 138.9 (d, $J(\text{C-P}) = 4 \text{ Hz}$, C_q arom), 137.5 (C_q arom), 135.3 (d, $J(\text{C-P}) = 10 \text{ Hz}$, 2 CH arom), 134.5 (C_q arom), 134.4 (C_q arom), 133.7 (d, $J(\text{C-P}) = 9 \text{ Hz}$, 2 CH arom), 133.6 (C_q arom), 133.2 (d, $J(\text{C-P}) = 8 \text{ Hz}$, C_q arom), 132.0 (d, $J(\text{C-P}) = 8 \text{ Hz}$, 2 CH arom), 131.4 (2 C_q arom), 131.2 (d, $J(\text{C-P}) = 5 \text{ Hz}$, CH arom), 130.8 (C_q arom), 130.1 (CH arom), 129.7 (d, $J(\text{C-P}) = 2 \text{ Hz}$, CH arom), 129.6 (d, $J(\text{C-P}) = 2 \text{ Hz}$, CH arom), 129.6 (d, $J(\text{C-P}) = 2 \text{ Hz}$, CH arom), 129.3 (C_q arom), 129.0 (2 CH arom), 128.8 (CH arom), 128.4 (d, $J(\text{C-P}) = 9 \text{ Hz}$, 2 CH arom), 128.0 (C_q arom), 127.9 (2 CH arom), 127.8 (CH arom), 125.5 (dd, $J(\text{C-P}) = 54, 5 \text{ Hz}$, C_q arom), 123.2 (d, $J(\text{C-P}) = 6 \text{ Hz}$, CH arom), 121.9 (t, $J(\text{C-P}) = 4 \text{ Hz}$, CH arom), 120.7

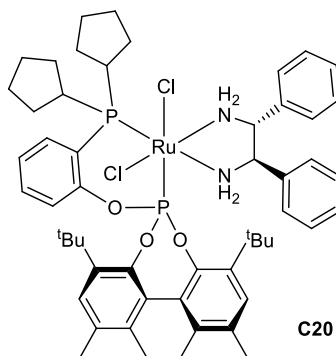
(CH arom), 120.3 (CH arom), 110.8 (CH arom), 110.6 (CH arom), 57.5 (2 NCH), 55.2 (OCH₃), 55.1 (OCH₃). 36.9 (C(CH₃)₃), 34.3 (C(CH₃)₃), 32.7 (C(CH₃)₃), 30.7 (C(CH₃)₃), 20.6 (Ar-CH₃), 18.6 (Ar-CH₃), 16.5 (Ar-CH₃), 16.4 (Ar-CH₃). **Análisis elemental:** C 63.41 %, H 6.22 %, N 2.36 % (calculado para C₅₈H₆₆Cl₂N₂O₅P₂Ru: C 63.04 %, H 6.02 %, N 2.53 %).



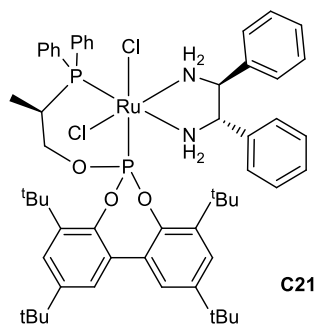
[RuCl₂(P6)(A1)] (C17). Obtenido mediante el procedimiento descrito para **C12** como un sólido de color amarillo (0.135 g, 80 %). **¹H RMN** (CD₂Cl₂, 400 MHz): δ = 7.82 (m, 2H, Ar-H), 7.67 (m, 2H, Ar-H), 7.44 (m, 4H, Ar-H), 7.33 (m, 3H, Ar-H), 7.23 (m, 3H, Ar-H), 7.11 (m, 6H, Ar-H), 7.06 (m, 2H, Ar-H), 6.98 (m, 2H, Ar-H), 6.87 (m, 1H, ArCH), 6.80 (s, 1H, ArH), 4.31 (m, 2H, NCH), 4.05 (m, 1H, NHH), 3.21 (m, 1H, NHH), 3.03 (m, 1H, NHH), 2.36 (m, 1H, NHH), 1.80 (s, 3H, CH₃), 1.53 (s, 3H, CH₃), 1.48 (s, 3H, CH₃), 1.45 (s, 3H, CH₃), 1.37 (s, 9H, (CH₃)₃), 0.98 (s, 9H, (CH₃)₃); **³¹P{¹H} RMN** (CD₂Cl₂, 162 MHz): δ = 146.9 (d, *J*(P-P) = 72 Hz, P-O), 39.1 (d, *J*(P-P) = 72 Hz, P-C); **¹³C{¹H} RMN** (CD₂Cl₂, 100 MHz): δ 155.3 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, C_q arom), 144.5 (2 C_q arom), 140.3 (C_q arom), 140.1 (C_q arom), 138.0 (C_q arom), 137.8 (C_q arom), 135.7 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, 2 CH arom), 135.2 (C_q arom), 135.2 (C_q arom), 133.8 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, 2 CH arom), 133.3 (d, *J*(C-P) = 14 Hz, 2 C_q arom), 133.0 (C_q arom), 132.4 (CH arom), 132.1 (CH arom), 131.8 (C_q arom), 131.7 (CH arom), 131.0 (CH arom), 130.4 (2 CH arom), 129.8 (C_q arom), 129.4 (C_q arom), 129.2 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, 4 CH arom), 129.0 (CH arom), 128.9 (CH arom), 128.4 (d, *J*(C-P) = 7 Hz, 2 CH arom), 128.3 (d, *J*(C-P) = 12 Hz, 2 CH arom), 127.7 (2 CH arom), 127.5 (2 CH arom), 126.0 (d, *J*(C-P) = 54 Hz, C_q arom), 123.6 (d, *J*(C-P) = 6 Hz, CH arom), 122.0 (CH arom), 63.4 (NCH), 62.5 (NCH), 37.4 (C(CH₃)₃), 34.5 (C(CH₃)₃), 32.8 (C(CH₃)₃), 30.7 (C(CH₃)₃), 20.6 (Ar-CH₃), 18.8 (Ar-CH₃), 16.4 (2 Ar-CH₃); **Análisis elemental.** C 64.03 %, H 6.31 %, N 2.46 % (calculado para C₅₆H₆₂Cl₂N₂O₃P₂Ru: C 64.36 %, H 5.98 %, N 2.68 %).



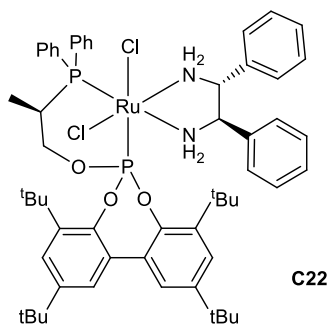
[RuCl₂(P7)(A2)] (C19). Obtenido mediante el procedimiento general como un sólido amarillo (0.045 g, 38 %) ¹H RMN (CD₂Cl₂, 400 MHz): δ = 7.83 (m, 2H, Ar-H), 7.67 (m, 2H, Ar-H), 7.45 (m, 4H, Ar-H), 7.33 (m, 3H, Ar-H), 7.25 (m, 3H, Ar-H), 7.06 (m, 10H, Ar-H), 6.90 (m, 1H, Ar-H), 6.72 (s, 1H, Ar-H), 4.32 (m, 2H, NCH), 4.08 (ma, 1H, NHH), 3.17 (ma, 1H, NHH), 3.06 (ma, 1H, NHH), 2.74 (m, 2H, CHH), 2.35 (m, 2H, NHH+CHH), 2.25 (m, 2H, CHH), 2.07 (m, 1H, CHH), 1.74 (m, 1H, CHH), 1.57 (m, 5H, CHH), 1.40 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.13 (m, 2H, CHH), 0.98 (s, 9H, (CH₃)₃), 0.88 (m, 2H, CHH); ³¹P{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 162 MHz): δ = 146.4 (d, J(P-P) = 72 Hz, P-O), 39.4 (d, J(P-P) = 72 Hz, P-C); ¹³C{¹H} RMN (CD₂Cl₂, 100 MHz): δ 155.4 (d, J(C-P) = 10 Hz, C_q arom), 148.4 (d, J(C-P) = 16 Hz, 2 C_q arom), 144.2 (2 C_q arom), 140.3 (C_q arom), 140.1 (C_q arom), 138.6 (C_q arom), 138.1 (C_q arom), 135.7 (d, J(C-P) = 10 Hz, 2 CH arom), 135.5 (C_q arom), 135.2 (C_q arom), 133.6 (d, J(C-P) = 10 Hz, 2 CH arom), 133.6 (C_q arom), 133.3 (d, J(C-P) = 10 Hz, C_q arom), 132.4 (CH arom), 132.3 (CH arom), 132.1 (CH arom), 130.7 (2 C_q arom), 130.4 (2 CH arom), 129.1 (d, J(C-P) = 8 Hz, 4 CH arom), 129.0 (CH arom), 128.9 (CH arom), 128.6 (CH arom), 128.4 (CH arom), 128.3 (CH arom), 128.3 (CH arom), 127.9 (CH arom), 127.7 (2 CH arom), 127.5 (2 CH arom), 126.8 (dd, J(C-P) = 55, 5 Hz, C_q arom), 123.5 (d, J(C-P) = 6 Hz, CH arom), 121.9 (CH arom), 63.6 (NCH), 62.8 (NCH), 37.3 (C(CH₃)₃), 34.4 (C(CH₃)₃), 32.9 (C(CH₃)₃), 30.5 (C(CH₃)₃), 29.9 (CH₂), 28.0 (CH₂), 27.6 (CH₂), 27.4 (CH₂), 23.6 (CH₂), 23.5 (CH₂), 23.3 (2 CH₂); **Análisis elemental:** C 65.52 %, H 6.36 %, N 2.34 % (calculado para C₆₀H₆₆Cl₂N₂O₃P₂Ru: C 65.69 %, H 6.06 %, N 2.55 %).



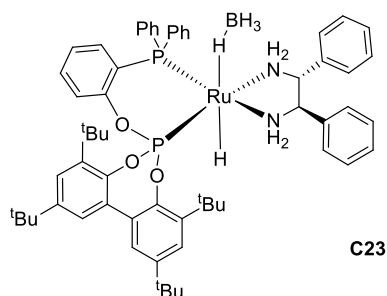
[RuCl₂(P8)(A2)] (C20). Obtenido mediante el procedimiento descrito para **C12** como un sólido de color amarillo (0.085 g, 68 %). **¹H RMN** (CD₂Cl₂, 400 MHz): δ = 7.50 (t, *J* (H-H) = 7.2 Hz, 1H, Ar-H), 7.38 (t, *J* (H-H) = 7.6 Hz, 1H, Ar-H), 7.23 (m, 10H, Ar-H), 7.09 (dd, *J*(H-H) = 7.9 Hz, *J*(H-P) = 3.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.98 (m, 2H, Ar-H), 6.92 (s, 1H, Ar-H), 4.34 (dt, *J*(H-H) = 11.7, 4.0 Hz, 1H, NCH), 4.21 (m, 2H, NCH + NHH), 4.10 (m, 1H, NHH), 3.06 (m, 1H, PCH), 2.92 (m, 1H, PCH), 2.67 (m, 1H, NHH), 2.44 (m, 2H, CHH), 2.29 (s, 3H, CH₃), 2.10 (m, 3H, CHH), 1.80 (s, 3H, CH₃), 1.68 (m, 10H, CHH), 1.54 (s, 12H, CH₃ + C(CH₃)₃), 1.47 (m, 2H, CHH), 1.39 (s, 3H, CH₃), 1.35 (s, 9H, C(CH₃)₃); **³¹P{¹H} RMN** (CD₂Cl₂, 162 MHz): δ = 152.0 (d, *J*(P-P) = 62 Hz, P-O), 42.6 (d, *J*(P-P) = 62 Hz, P-C); **¹³C{¹H} RMN** (CD₂Cl₂, 100 MHz): δ = 154.1 (d, *J* (C-P) = 8 Hz, C_q arom), 148.5 (d, *J* (C-P) = 16 Hz, C_q arom), 144.2 (d, *J* (C-P) = 3 Hz, C_q arom), 140.1 (C_q arom), 139.7 (C_q arom), 138.0 (C_q arom), 136.9 (C_q arom), 135.1 (C_q arom), 134.6 (C_q arom), 132.8 (C_q arom), 131.4 (C_q arom), 131.0 (d, *J* (C-P) = 4 Hz, CH arom), 130.5 (C_q arom), 130.5 (C_q arom), 130.3 (CH arom), 129.9 (CH arom), 128.8 (2 CH arom), 128.8 (2 CH arom), 128.2 (CH arom), 128.0 (2 CH arom), 127.3 (2 CH arom), 127.2 (2 CH arom), 125.2 (C_q arom), 122.9 (d, *J* (C-P) = 4 Hz, CH arom), 121.9 (CH arom), 62.7 (NCH), 61.7 (NCH), 40.6 (d, *J* (C-P) = 25 Hz, CHP), 37.1 (C(CH₃)₃), 34.6 (C(CH₃)₃), 34.2 (d, *J* (C-P) = 21 Hz, CHP), 32.4 (C(CH₃)₃), 31.1 (CH₂), 30.6 (C(CH₃)₃), 29.8 (CH₂), 29.4 (CH₂), 29.3 (CH₂), 26.8 (d, *J* (C-P) = 8 Hz, CH₂), 26.6 (d, *J* (C-P) = 8 Hz, CH₂), 26.4 (d, *J* (C-P) = 8 Hz, CH₂), 25.2 (d, *J* (C-P) = 8 Hz, CH₂), 20.2 (Ar-CH₃), 18.3 (Ar-CH₃), 16.2 (Ar-CH₃), 16.1 (Ar-CH₃). **Análisis elemental:** C 63.21 %, H 6.96 %, N 2.67 % (calculado para C₅₄H₇₀Cl₂N₂O₃P₂Ru: C 63.03 %, H 6.86 %, N 2.72 %).



[RuCl₂(P9)(A1)] (C21). Obtenido mediante el procedimiento descrito para **C12** como un sólido de color amarillo (0.105 g, 68 %). **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.07 (t, *J*(H-H) = 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.58 (t, *J*(H-H) = 8.4 Hz, 2H, Ar-H), 7.42 (m, 4H, Ar-H), 7.28 (m, 4H, Ar-H), 7.22 (d, 1H, *J*(H-H) = 2.5 Hz, Ar-H), 7.10 (d, *J*(H-H) = 2.5 Hz, 1H, Ar-H), 7.05 (m, 3H, Ar-H), 6.99 (m, 2H, Ar-H), 6.88 (d, *J*(H-H) = 2.5 Hz, 1H, Ar-H), 6.81 (m, 2H, Ar-H), 6.67 (m, 2H, Ar-H), 4.30 (m, 2H, OCH₂), 4.05 (m, 2H, 2NCH), 3.61 (m, 1H, CHP), 3.47 (m, 1H, NHH), 3.27 (m, 1H, NHH), 3.11 (m, 1H, NHH), 2.65 (m, 1H, NHH), 1.63 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.53 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.27 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.02 (dd, *J*(H-P) = 11.0 Hz, *J*(H-H) = 7.3 Hz, 3H, CH₃), 0.94 (s, 9H, C(CH₃)₃); **³¹P{¹H} RMN** (CDCl₃, 162 MHz): δ = 147.7 (d, *J*(P-P) = 66 Hz, P-O), 50.4 (d, *J*(P-P) = 66 Hz, P-C); **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 148.0 (d, *J*(C-P) = 16 Hz, C_q arom), 146.6 (C_q arom), 145.2 (C_q arom), 145.0 (d, *J*(C-P) = 3 Hz, C_q arom), 139.7 (C_q arom), 139.6 (d, *J*(C-P) = 3 Hz, C_q arom), 139.4 (C_q arom), 137.4 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, 2 CH arom), 133.4 (d, *J*(C-P) = 24 Hz, C_q arom), 133.1 (d, *J*(C-P) = 15 Hz, C_q arom), 133.0 (d, *J*(C-P) = 8 Hz, 2 CH arom), 131.3 (C_q arom), 130.5 (C_q arom), 129.7 (C_q arom), 129.3 (C_q arom), 129.1 (CH arom), 128.9 (2 CH arom), 128.5 (2 CH arom), 128.4 (CH arom), 128.2 (CH arom), 127.8 (CH arom), 127.7, (d, *J*(C-P) = 9 Hz, 2 CH arom), 127.5 (d, *J*(C-P) = 9 Hz, 2 CH arom), 127.1 (2 CH arom), 126.7 (2 CH arom), 126.5 (CH arom), 126.4 (CH arom), 124.5 (CH arom), 69.0 (CH₂O), 64.2 (NCH), 62.1 (NCH), 37.2 (C(CH₃)₃), 36.0 (C(CH₃)₃), 34.5 (C(CH₃)₃), 34.1 (C(CH₃)₃), 32.9 (C(CH₃)₃), 31.5 (C(CH₃)₃), 31.5 (C(CH₃)₃), 31.2 (C(CH₃)₃), 29.5 (d, *J*(C-P) = 31 Hz, PCH(CH₃)), 14.1 (d, *J*(C-P) = 6 Hz, PCH(CH₃)). **Análisis elemental:** C 64.31 %, H 6.99 %, N 2.36 % (calculado para C₅₇H₇₂Cl₂N₂O₃P₂Ru: C 64.16 %, H 6.80 %, N 2.63 %).



[RuCl₂(P9)(A2)] (C22). Obtenido mediante el procedimiento descrito para **C12** como un sólido de color amarillo (0.098 g, 65 %). **¹H RMN** (CDCl₃, 400 MHz): δ = 8.09 (t, $J(\text{H-H}) = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.61 (t, $J(\text{H-H}) = 8.4$ Hz, 2H, Ar-H), 7.46 (m, 4H, Ar-H), 7.32 (m, 4H, Ar-H), 7.22 (d, $J(\text{H-H}) = 3.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.13 (d, $J(\text{H-H}) = 3.0$ Hz, 1H, Ar-H), 7.09 (m, 3H, Ar-H), 7.01 (m, 2H, Ar-H), 6.90 (d, $J(\text{H-H}) = 3.0$ Hz, 1H, Ar-H), 6.83 (m, 2H, Ar-H), 6.69 (m, 2H, Ar-H), 4.30 (m, 2H, OCH₂), 4.08 (m, 2H, 2NCH), 3.63 (m, 1H, CHP), 3.49 (m, 1H, NHH), 3.29 (m, 1H, NHH), 3.16 (m, 1H, NHH), 2.65 (m, 1H, NHH), 1.66 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.56 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.30 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.02 (m, 3H, CH₃), 0.97 (s, 9H, C(CH₃)₃); **³¹P{¹H} RMN** (CDCl₃, 162 MHz): δ = 147.7 (d, $J(\text{P-P}) = 66$ Hz, P-O), 50.4 (d, $J(\text{P-P}) = 66$ Hz, P-C); **¹³C{¹H} RMN** (CDCl₃, 100 MHz): δ = 147.9 (d, $J(\text{C-P}) = 15$ Hz, C_q arom), 146.6 (C_q arom), 145.1 (C_q arom), 144.9 (d, $J(\text{C-P}) = 3$ Hz, C_q arom), 139.6 (C_q arom), 139.5 (d, $J(\text{C-P}) = 3$ Hz, C_q arom), 139.3 (C_q arom), 137.3 (d, $J(\text{C-P}) = 10$ Hz, 2 CH arom), 133.3 (d, $J(\text{C-P}) = 25$ Hz, C_q arom), 133.1 (d, $J(\text{C-P}) = 14$ Hz, C_q arom), 133.0 (d, $J(\text{C-P}) = 7$ Hz, 2 CH arom), 131.1 (C_q arom), 130.4 (CH arom), 129.6 (C_q arom), 129.2 (C_q arom), 129.1 (CH arom), 128.9 (2 CH arom), 128.5 (2 CH arom), 128.3 (CH arom), 128.1 (CH arom), 127.7 (CH arom), 127.6, (d, $J(\text{C-P}) = 9$ Hz, 2 CH arom), 127.3 (d, $J(\text{C-P}) = 9$ Hz, 2 CH arom), 127.0 (2 CH arom), 126.7 (2 CH arom), 126.4 (CH arom), 126.3 (CH arom), 124.4 (CH arom), 68.9 (CH₂O), 64.1 (NCH), 62.0 (NCH), 37.0 (C(CH₃)₃), 35.9 (C(CH₃)₃), 34.4 (C(CH₃)₃), 34.0 (C(CH₃)₃), 32.8 (C(CH₃)₃), 31.4 (C(CH₃)₃), 31.3 (C(CH₃)₃), 31.0 (C(CH₃)₃), 29.4 (d, $J(\text{C-P}) = 30$ Hz, PCH(CH₃)), 14.0 (d, $J(\text{C-P}) = 6$ Hz, PCH(CH₃)). **Análisis elemental:** C 64.35 %, H 7.03 %, N 2.32 % (calculado para C₅₇H₇₂Cl₂N₂O₃P₂Ru: C 64.16 %, H 6.80 %, N 2.63 %).



[Ru(H)(BH₄)(P1)(A2)] (C23). Dentro de la cámara seca, se disuelven 110 mg de **C1** en una mezcla 1:1 de EtOH/Tolueno (2 ml) en una ampolla equipada con imán agitador, la ampolla se coloca en un baño de aceite y se calienta a 60 °C en agitación durante 1h, tras este tiempo se lleva el crudo de reacción a sequedad. El residuo marrón blanquecino obtenido se disuelve en pentano (5 mL) y se filtra en celita, lavando varias veces con pentano (3 x 3 mL). La disolución obtenida se lleva a sequedad obteniendo **C23** como un sólido de color beige (0.120 g, 86 %), el producto se obtiene como una mezcla de dos isómeros en proporción 1:2, por simplicidad se asignan solo las señales del isómero mayoritario. ¹H RMN (C₆D₆, 400 MHz): δ = 8.53 (dd, *J*(H-H) = 10.9, 8.1 Hz, 2H, Ar-H), 7.77 (s, 1H, CH arom), 7.70 (m, 3H, CH arom), 7.50 (3H, CH arom), 7.38 (d, *J*(H-H) = 2.5 Hz, 1H, CH arom), 7.33 (d, *J*(H-H) = 2.4 Hz, 1H, CH arom), 7.28 (d, *J*(H-H) = 2.4 Hz, 1H, CH arom), 7.06 (m, 3H, CH arom), 6.91 (m, 9H, CH arom), 4.52 (m, 1H, NHH), 4.45 (m, 1H, CH), 4.05 (m, 2H, CH + NHH), 2.75 (d, *J*(H-H) = 2.1 Hz, 1H, NHH), 2.60 (t, *J*(H-H) = 8.3 Hz, 1H, NHH), 1.76 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.72 (s, 9H, C(CH₃)₃), 1.38 (s, 9H, C(CH₃)₃), 0.96 (s, 9H, C(CH₃)₃), -0.43 (bs, 4H, BH₄), -13.45 (t, *J*(H-P) = 26.6 Hz, 1H, Ru-H) ; ³¹P{¹H} RMN (C₆D₆, 162 MHz): δ = 177.5 (d, *J*(P-P) = 77 Hz, P-O), 58.2 (d, *J*(P-P) = 77 Hz, P-C); ¹³C{¹H} RMN (C₆D₆, 100 MHz): δ = 156.2 (d, *J*(C-P) = 10 Hz, C_q arom), 148.9 (C_q arom), 148.7 (C_q arom), 146.6 (C_q arom), 145.2 (C_q arom), 144.8 (2 C_q arom), 141.0 (C_q arom), 140.9 (C_q arom), 140.6 (C_q arom), 139.2 (C_q arom), 135.9 (C_q arom), 135.5 (C_q arom), 135.3 (d, *J*(C-P) = 11 Hz, CH arom), 134.8 (C_q arom), 134.1 (C_q arom), 133.7 (C_q arom), 132.8 (d, *J*(C-P) = 9 Hz, CH arom), 131.1 (CH arom), 129.9 (CH arom), 129.6 (CH arom), 128.7 (CH arom), 128.4 (2 CH arom), 128.2 (CH arom), 127.1 (d, *J*(C-P) = 5 Hz, CH arom), 126.9 (CH arom), 126.4 (CH arom), 125.0 (CH arom), 124.4 (CH arom), 122.8 (CH arom), 122.7 (CH arom), 122.5 (CH arom), 69.8 (NCH), 60.6 (NCH), 36.5 (C(CH₃)₃), 35.5 (C(CH₃)₃), 34.2 (C(CH₃)₃), 33.9 (C(CH₃)₃), 33.0 (C(CH₃)₃), 31.3 (C(CH₃)₃), 31.1 (C(CH₃)₃), 30.7

(C(CH₃)₃). **Análisis elemental:** C 68.71 %, H 7.00 %, N 2.29 % (calculado para C₆₀H₇₅BN₂O₃P₂Ru: C 68.82 %, H 7.32 %, N 2.68 %).

2.3.5.- Reacciones de hidrogenación asimétrica de iminas

Para las reacciones de hidrogenación se han utilizado dos condiciones de reacción diferentes:

Condiciones A. En el interior de la cámara seca, en viales de 1.5 mL equipados con imán agitador, se disuelven el precursor de catalizador del tipo [RuCl₂(P-OP)(diamina)] (1 μmol), la imina (0.1 mmol) y ^tBuOK (5 μmol) en de ⁱPrOH (0.5 mL). Los viales se colocan en el interior de un reactor HEL-CAT 18. El reactor se purga mediante ciclos de presurización/ despresurización con H₂, se fija la presión a 20 bar y se deja en agitación durante 24h a 60 °C (baño de aceite). Tras este tiempo se deja que el sistema alcance temperatura ambiente y se despresuriza lentamente.

Condiciones B. En el interior de la cámara seca, en viales de 1.5 mL equipados con imán agitador, se disuelven el precursor de catalizador del tipo [RuCl₂(P-OP)(diamina)] (1 μmol), la imina (0.5 mmol) y ^tBuOK (10 μmol) en tolueno (0.5 mL). Los viales se colocan en el interior de un reactor HEL-CAT 18. El reactor se purga mediante ciclos de presurización/ despresurización con H₂, se fija la presión a 4 bar y se deja en agitación durante 24 h a temperatura ambiente.

En ambos casos se evapora la mezcla de reacción obtenida bajo presión reducida y la conversión se determina mediante ¹H RMN del residuo resultante. Para la determinación del exceso enantiomérico, se toma una muestra del residuo anterior, se disuelve en una mezcla AcOEt/ *n*-hexano 10:90 y se filtra en un lecho corto de sílica. La disolución obtenida se evapora y el residuo se analiza mediante HPLC quiral. Las muestras quirales de las aminas se obtuvieron por reducción mediante transferencia de hidrógeno con el catalizador de Shvo.⁶¹

***N*-fenil-1-feniletilamina (2a):** Chiracel OJ-H, 30° C, *n*-hexano/2-propanol (97:3), flujo 1.0 mL/min, λ = 243.8 nm; *t*₁ = 20.7 min (*R*), *t*₂ = 26.6 min (*S*).

***N*-(4-metoxifenil)-1-(4-bromofenil)etilamina (2b):** Chiracel OD-H, 30° C, *n*-hexano/2-propanol (99:1), flujo 1.0 mL/min, λ = 221.7 nm; *t*₁ = 20.8 min (*R*), *t*₂ = 24.8 min (*S*).

***N*-(4-metoxifenil)-1-(4-trifluorometilfenil)etilamina (2c):** Chiracel OD-H, 30° C, *n*-hexano/2-propanol (97:3), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 241.4$ nm; $t_1 = 12.9$ min (*R*), $t_2 = 16.5$ min (*S*).

***N*-(4-metoxifenil)-1-(3,4-dimetoxifenil)etilamina (2d):** Chiracel OD-H, 30° C, *n*-hexano/2-propanol (90:10), flujo 0.5 mL/min, $\lambda = 236.7$ nm; $t_1 = 27.7$ min (*R*), $t_2 = 31.9$ min (*S*).

***N*-(4-fluorofenil)-1-feniletilamina (2e):** Chiracel OD-H, 30° C, *n*-hexano/2-propanol (98:2), flujo 0.5 mL/min, $\lambda = 239.1$ nm; $t_1 = 15.2$ min (*R*), $t_2 = 17.5$ min (*S*).

***N*-(3,5-dimetoxifenil)-1-feniletilamina (2f):** Chiracel OB-H, 30° C, *n*-hexano/2-propanol (99:1), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 215.6$ nm; $t_1 = 37.2$ min (*S*), $t_2 = 54.8$ min (*R*).

***N*-(4-metoxifenil)-1-feniletilamina (2g):** Chiracel AD-H, 30° C, *n*-hexano/2-propanol (99:1), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 243.8$ nm; $t_1 = 12.8$ min (*R*), $t_2 = 14.0$ min (*S*).

***N*-(4-metoxifenil)-1-(3-metoxifenil)etilamina (2h):** Chiracel OD-H, 30° C, *n*-hexano/2-propanol (99:1), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 243.8$ nm; $t_1 = 22.1$ min (*R*), $t_2 = 25.5$ min (*S*).

***N*-(4-metoxifenil)-1-(2-metilfenil)etilamina (2i):** Chiracel OD-H, 30° C, *n*-hexano/2-propanol (99:1), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 243.8$ nm; $t_1 = 8.3$ min (*R*), $t_2 = 9.5$ min (*S*).

***N*-(4-metoxifenil)-1-(2-fluorofenil)etilamina (2j):** Chiracel OD-H, 30° C, *n*-hexano/2-propanol (99:1), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 242.6$ nm; $t_1 = 10.5$ min (*R*), $t_2 = 12.6$ min (*S*).

***N*-(4-metoxifenil)-1-(4-metilfenil)etilamina (2k):** Chiracel OD-H, 30° C, *n*-hexano/2-propanol (99:1), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 243.8$ nm; $t_1 = 11.6$ min (*R*), $t_2 = 13.1$ min (*S*).

***N*-fenil-1-(4-clorofenil)etilamina (2l):** Chiracel OD-H, 30° C, *n*-hexano/2-propanol (99:1), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 241.4$ nm; $t_1 = 16.5$ min (*S*), $t_2 = 20.6$ min (*R*).

***N*-(4-metoxifenil)-1-(2-tienil)etilamina (2m):** Chiracel OD-H, 30° C, *n*-hexano/2-propanol (99:1), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 240.3$ nm; $t_1 = 17.2$ min (*R*), $t_2 = 19.1$ min (*S*).

***N*-(4-metoxifenil)-1-(1-naftil)etilamina (2n):** Chiracel OD-H, 30° C, *n*-hexano/2-propanol (99:1), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 223.8$ nm; $t_1 = 22.9$ min (*R*), $t_2 = 31.7$ min (*S*).

***N*-(4-metoxifenil)-1-(2-naftil)etilamina (2ñ):** Chiracel OD-H, 30° C, *n*-hexano/2-propanol (99:1), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 225.0$ nm; $t_1 = 23.6$ min (*R*), $t_2 = 28.7$ min (*S*).

***N*-(4-metoxifenil)-1-fenilpropilamina (2o):** Chiracel OD-H, 30° C, *n*-hexano/2-propanol (99:1), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 243.8$ nm; $t_1 = 10.7$ min (*R*), $t_2 = 11.0$ min (*S*).

***N*-(4-metoxifenil)-1-(isopropil)etilamina (2p):** Chiracel OD-H *n*-hexano/2-propanol (99:1), flujo 0.5 mL/min, $t_1 = 13.1$ min (*R*), $t_2 = 14.6$ min (*S*).

2.3.6.- Hidrogenación asimétrica de la *p*-anisilacetona

En el interior de una cámara seca se disuelve **3a** (0.1 mmol), el precursor de catalizador del tipo [RuCl₂(P-OP)(diamina)] (1 μmol) y ^tBuOK (5 μmol) en *i*-PrOH seco (0.5 mL) en un vial de 1.5 mL. El vial se coloca en el interior de un reactor HEL-CAT 18 (que puede alojar hasta 16 reacciones de este tipo), que se purga mediante ciclos de presurización/ despresurización con H₂, y se ajusta a una presión de 20 bar. La reacción se mantiene en agitación a 60 °C durante 24h, tras este tiempo se deja que el sistema alcance temperatura ambiente y se despresuriza lentamente. El tratamiento posterior es análogo al descrito en el apartado 2.3.6. La muestra racémica para el análisis del exceso enantiomérico se ha obtenido por reducción de la cetona con NaBH₄ en EtOH.

1-4(metoxifenil)-propan-2-ol (4a): Chiracel OD-H, 30° C, *n*-hexano/2-propanol (98:2), flujo 1.0 mL/min, $\lambda = 241.4$ nm; $t_1 = 15.6$ min, $t_2 = 16.4$ min.

2.4.-REFERENCIAS

- 1 H.-U. Blaser, F. Spindler, *Top. Catal.* **1997**, *4*, 275.
- 2 H. E. Blackwell, L. Pe, D. Xiao, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2001**, *40*, 3425.
- 3 A. Dervisi, C. Carcedo, L. Ooi, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *384*, 175.
- 4 T. Imamoto, N. Iwate, K. Yoshida, *Org. Lett.* **2006**, *11*, 2289.
- 5 A. J. Minnaard, B. L. Feringa, J. G. De Vries, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 8358.
- 6 R. H. Crabtree, *Acc. Chem. Res.* **1979**, *12*, 331.
- 7 P. Schneider, G. Koch, R. Prctet, G. Wang, F. M. Bohnen, C. Kriiger, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **1997**, *3*, 887.
- 8 A. Baeza, A. Pfaltz, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 4003.
- 9 C. Li, C. Wang, B. Villa-Marcos, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14450.
- 10 S. Y. Shirai, H. Nara, Y. Kayaki, T. Ikariya, *Organometallics* **2009**, *28*, 802.
- 11 G. Shang, Q. Yang, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6360.
- 12 C. Li, J. Xiao, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 13208.
- 13 K. Kutlescha, T. Irrgang, R. Kempe, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 3126.
- 14 H. Doucet, T. Ohkuma, K. Murata, T. Yokozawa, M. Kozawa, E. Katayama, A. F. England, T. Ikariya, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1703.
- 15 K. Abdur-Rashid, A. J. Lough, R. H. Morris, *Organometallics* **2001**, *20*, 1047.
- 16 C. J. Cogley, J. P. Henschke, *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 195.
- 17 N. Arai, N. Utsumi, Y. Matsumoto, K. Murata, K. Tsutsumi, T. Ohkuma, *Adv. Synth. Catal.* **2012**, *354*, 2089.
- 18 (a) C. A. Sandoval, T. Ohkuma, K. Mun, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *125*, 13490. (b) Abbel, R.; Abdur-Rashid, K.; Faatz, M.; Hadzovic, A.; Lough, A. J.; Morris, R. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 1870.
- 19 C. A. Willoughby, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 8952.
- 20 S. Zhou, S. Fleischer, K. Junge, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5120.
- 21 W. Li, X. Sun, L. Zhou, G. Hou, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1397.
- 22 Y. Xu, N. W. Alcock, G. J. Clarkson, G. Docherty, G. Woodward, M. Wills, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 4105.
- 23 J. H. Xie, X. Y. Liu, J. B. Xie, L. X. Wang, Q. L. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 7329.
- 24 W. Wu, S. Liu, M. Duan, X. Tan, C. Chen, Y. Xie, Y. Lan, X. Q. Dong, X. Zhang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 2938.
- 25 M. Garbe, K. Junge, S. Walker, Z. Wei, H. Jiao, A. Spannenberg, S. Bachmann, M. Scalone, M. Beller, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 11237.
- 26 T. Yamamura, H. Nakatsuka, S. Tanaka, M. Kitamura, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, *52*, 9313.
- 27 (a) Q. Jiang, Y. Jiang, D. Xiao, P. Cao, X. Zhang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, *37*, 1100. (b) K. Matsumura, N. Arai, K. Hori, T. Saito, N. Sayo, T. Ohkuma, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 10696.
- 28 K. Abdur-Rashid, D. Amoroso, R. Guo, X. Chen, C. Sui-Seng, C. -W., Tsang, W. Jia, (Kanata Chemical Technologies), WO 2009055912 A1, May 7, 2009.

Capítulo 2

- 29 V. Rautenstrauch, X. Hoang-Cong, R. Churlaud, K. Abdur-Rashid, R. H. Morris, *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4954.
- 30 W. Baratta, M. Ballico, G. Chelucci, K. Siega, P. Rigo, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4362.
- 31 E. de Julián, E. Menéndez-Pedregal, M. Claros, M. Vaquero, J. Díez, E. Lastra, P. Gamasa, A. Pizzano, *Org. Chem. Front.* **2018**, *5*, 841.
- 32 E. Menéndez-Pedregal, M. Vaquero, E. Lastra, P. Gamasa, Pizzano, A. *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 549.
- 33 L. A. Saudan, C. M. Saudan, C. Debieux, P. Wyss, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7473.
- 34 W. Kuriyama, Y. Ino, O. Ogata, N. Sayo, T. Saito, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 92.
- 35 J. H. Xie, Z. T. Zhou, W. L. Kong, Q. L. Zhou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1868.
- 36 C. Schotes, A. Mezzetti, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 3072.
- 37 R. Guo, R. H. Morris, D. Song, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 516.
- 38 F. Santoro, M. Althaus, C. Bonaccorsi, S. Gischtig, A. Mezzetti, *Organometallics* **2008**, *27*, 3866.
- 39 N. Kurono, N. Nii, Y. Sakaguchi, M. Uemura, T. Ohkuma, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5541.
- 40 M. Uemura, N. Kurono, T. Ohkuma, *Org. Lett.* **2012**, *2*, 1337.
- 41 M. Vaquero, A. Suárez, S. Vargas, G. Bottari, E. Álvarez, A. Pizzano, *Chem. Eur. J.* **2012**, *18*, 15586.
- 42 (a) A. Suarez, M. A. Méndez-Rojas, A. Pizzano, *Organometallics* **2002**, *21*, 4611. (b) S. Vargas, M. Rubio, A. Suárez, D. Del Río, E. Álvarez, A. Pizzano, *Organometallics* **2006**, *25*, 961. (c) M. Rubio, S. Vargas, A. Suarez, E. Álvarez, A. Pizzano, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 1821. (d) I. Arribas, S. Vargas, M. Rubio, A. Suarez, C. Domene, E. Álvarez, A. Pizzano, *Organometallics* **2010**, *29*, 5791. (e) P. Kleman, M. Vaquero, I. Arribas, A. Suárez, E. Álvarez, A. Pizzano, *Tetrahedron Asymmetry* **2014**, *25*, 744.
- 43 H. Kim, Y. Nguyen, C. P. H. Yen, L. Chagal, A. J. Lough, B. M. Kim, J. Chin, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 12184.
- 44 E. J. Corey, D. H. Lee, S. Sarshar, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 3.
- 45 G. J. H. Buisman, L. van der Veen, A. Klootwijk, W. G. J. de Lange, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, D. Vogt, *Organometallics* **1997**, *16*, 2929.
- 46 (a) S. Deerenberg, H. S. Schrekker, G. P. F. van Strijdonck, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, J. Fraanje, K. Goubitz, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 4810. (b) J. Mazuela, J. J. Verendel, M. Coll, C. A. Bo, C. Marcel, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12344.
- 47 A. Suárez, Tesis Doctoral, Universidad de Sevilla, 2002.
- 48 (a) L. R. Macgillivray, J. L. Atwood, E. Hydrogenation, K. Mikami, T. Korenaga, M. Terada, T. Ohkuma, T. Pham, R. Noyori, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1999**, *38*, 495; (b) T. Korenaga, K. Aikawa, M. Terada, S. Kawauchi, K. Mikami, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 284.
- 49 Pizzano, A. *Chem. Rec.* **2016**, *16*, 2595
- 50 (a) K. Abdur-Rashid, A. J. Lough, R. H. Morris, *Organometallics* **2000**, *19*, 2655. (b) K. Abdur-Rashid, M. Faatz, A. J. Lough, R. H. Morris, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 7473.
- 51 (a) M. Kitamura, H. Nakatsuka, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 842. (b) R. Noyori, M. Kitamura, T. Ohkuma, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **2004**, *101*, 5356. (c) L. J. Hounjet, M. J. Ferguson, M. Cowie, *Organometallics*, **2011**, 4108.

- 52 (a) Ohkuma, T.; Koizumi, M.; Muñiz, K.; Hilt, G.; Kabuto, C.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 6508; (b) V. Cadierno, P. Crochet, J. Díez, S. E. García-Garrido, J. Gimeno, *Organometallics*, **2004**, *2*, 4836.
- 53 R. Guo, X. Chen, C. Elpelt, D. Song, R. H. Morris, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1757.
- 54 M. Rubio, A. Suarez, E. Alvarez, C. Bianchini, W. Oberhauser, M. Peruzzini, A. Pizzano, *Organometallics* **2007**, *26*, 6428.
- 55 La amina primaria obtenida a partir de **2h** tiene interés en la preparación del fármaco NPS R-568 utilizado en enfermedades relacionados con el nivel de calcio: A. Chelouan, R. Recio, L. G. Borrego, E. Álvarez, N. Khair, I. Fernández, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 3258.
- 56 K. Abdur-Rashid, Canada Patent, International Publication Number: WO 2009/055912,2009.
- 57 P. A. MacNeil, N. K. Roberts, B. Bosnich, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 2273.
- 58 G. J. H. Buisman, M. E. Martin, E. J. Vos, A. Klootwijk, P. C. J. Kamer, P. W. N. M. van Leeuwen, *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 719.
59. (a) S. Vargas, A. Suarez, E. Alvarez, A. Pizzano, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 9856. (b) I. Arribas, M. Rubio, P. Kleman, A. Pizzano, *J. Org. Chem.* **2013**, *78*, 3997.
- 60 C. A. Busacca, D. Grossbach, S. J. Campbell, Y. Dong, M. C. Eriksson, R. E. Harris, P. J. Jones, J. Y. Kim, J. C. Lorenz, K. B. McKellop, et al., *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5187.
- 61 J. S. M. Samec, J.-E. Bäckvall, *Chem. Eur. J.* **2002**, *8*, 2955.

CONCLUSIONES

1. Los complejos $[\text{Rh}(\text{P-OP})(\text{dieno})]\text{BF}_4$ (P-OP = fosfina-fosfito) conducen a catalizadores activos en la hidrogenación asimétrica de ésteres de enol de los tipos α -alquil- β -aril, α,β -dialquil y α,β -diaril sustituidos con configuración Z. Se ha observado que la enantioselectividad de la reacción depende de manera crítica de la estructura del catalizador para cada tipo de sustrato. Se ha detectado también un efecto beneficioso del DCE como disolvente de reacción. La aplicación de los mejores catalizadores para cada tipo de sustrato han permitido alcanzar valores de enantioselectividad de hasta un 99% para los sustratos del tipo α -alquilo- β -arilo y α,β -dialquilo, y de hasta un 93% para los del tipo α,β -diarilo.

2.- La configuración del éster de enol tiene una influencia crítica en la enantioselectividad de la hidrogenación del éster **1e**, representativo de los sustratos del tipo α -alquilo- β -arilo. Un estudio mecanicista ha permitido proponer un mecanismo para la erosión de la enantioselectividad asociada a la participación del isómero *E* del sustrato. Por el contrario, para los sustratos del tipo α,β -dialquilo esta influencia es notablemente menor, aspecto que permite hidrogenar con una enantioselectividad elevadas mezclas *Z/E* de estos ésteres de enol.

3.- El estudio por RMN del modo de coordinación del sustrato **1a** en el complejo que contiene a éste y la ligando **P1**, muestra la presencia de dos especies en una proporción aproximada de 2:1, caracterizadas por un modo de coordinación del tipo $\kappa^3\text{-C,O,O}$. Un estudio computacional complementario mediante DFT ha permitido profundizar en las diferencias estructurales que existen entre estos isómeros. En este sistema también se observa un esquema de tipo *anti lock and key* en el que el enantiómero mayoritario de la hidrogenación corresponde al aducto menos estable.

4.- En la hidrogenación de dienos conjugados se ha observado que los catalizadores basados en ligandos P-OP no ofrecen resultados satisfactorios. Por el contrario, los catalizadores basados en las difosfinas Duphos y BPE dan lugar a valores de diastereoselectividad moderados, con una relación de diastereoisómeros hasta 4:1, y de enantioselectividad elevadas, hasta un 97 % ee. Los estudios sobre el modo de coordinación del dieno **3a** muestran también un modo de coordinación $\kappa^3\text{-C,O,O}$ en el que sólo se coordina uno de los fragmentos olefínicos. El estudio DFT muestra un excelente acuerdo con estos datos e indica la preferencia de este modo de coordinación

Conclusiones

sobre otros de tipo η^4 -dieno. Estos datos y la elevada influencia de la enantioselectividad del catalizador en la diastereoselectividad de la reacción han permitido proponer un esquema de reacción basado en dos adiciones de 1,2 hidrógeno consecutivas.

5. Los 1,4-dioles alifáticos quirales pueden obtenerse fácilmente a partir de los diésteres **4**, obtenidos por doble hidrogenación enantioselectiva de los dienos **3**, mediante una desacetilación y posterior cristalización de la mezcla $C_2/meso$ del diol obtenido.

6. Una aplicación relevante de la doble hidrogenación de los dienos **3** es la preparación de nuevos ligandos difosfina del tipo Duphos/BPE. Para demostrar esta metodología se ha preparado el nuevo ligando (*S,S*)-ⁿBu-Duphos (**P22**) a partir del diol (*R,R*)-**5c**.

7. La doble hidrogenación asimétrica de los dienos **3** con catalizadores basados en bis(2,5-dialquilfosfolanos) constituye un sistema catalítico que alimenta su propia quiralidad.

8. La preparación de complejos de formulación $RuCl_2(P-OP)(N-N)$ (P-OP = fosfinafosfito, N-N = diamina) puede llevarse a cabo mediante el desplazamiento secuencial de los ligandos PPh_3 del precursor $RhCl_2(PPh_3)_3$. La preparación de complejos de rutenio mediante esta ruta ha mostrado excelentes resultados de rendimiento en comparación con la ruta de síntesis basada en la protonación de los ligandos alilo de los complejos $Ru(\eta^3-2-MeC_3H_4)_2(P-OP)$.

8.- Los nuevos ejemplos de complejos $RuCl_2(P-OP)(N-N)$ han permitido extender el rango de aplicación de la hidrogenación enantioselectiva de *N*-aril iminas descrito anteriormente en nuestro laboratorio. Los nuevos catalizadores ofrecen niveles elevados de enantioselectividad, de hasta un 97% ee. Estos complejos también muestran actividad catalítica en la hidrogenación enantioselectiva de la cetona bencílica **3a**, con valores de enantioselectividad moderados, de hasta un 57% ee.

9.- La preparación del complejo de fórmula $RuH(\eta^1-BH_4)(P1)(A2)$ puede llevarse a cabo fácilmente mediante el tratamiento del diclorocomplejo $RuCl_2(P1)(A2)$ con $NaBH_4$ en una mezcla tolueno/etanol. Este hidruro-borohidruro de rutenio muestra actividad catalítica en la hidrogenación asimétrica de la imina **1a** y la cetona **3a** en ausencia de base, con valores de enantioselectividad prácticamente idénticos a los obtenidos con el diclorocomplejo, apuntando a la participación del dihidruro $Ru(H)_2(P1)(A2)$ en la reacción catalítica.

LISTA DE ABREVIATURAS**A.- Abreviaturas generales.**

[α]	rotación específica
δ	desplazamiento químico en partes por millón
η	indicador de la hapticidad de un ligando
κ	indicador de la denticidad de un ligando
BPE	ligando bis(2,5-dimetilfosfolano)etano o bis(2,5-difenilfosfolano)etano
CG	Cromatografía de gases
COD	1,5-ciclooctadieno
DACH	1,2-diaminociclohexano
DCE	1,2-dicloroetano
DCM	diclorometano
DPEN	1,2-difeniletildiamina
dr	ratio diastereoisomérico
Duphos	ligando 1,2-Bis(2,5-dialquilfosfolano)benceno
ee	exceso enantiomérico
ESI	ionización por electrospray
HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
IPA	isopropanol
IR	infrarojo
m/z	relación masa/carga
N-N	ligando diamina quelatante
NBD	norbornadieno

Abreviaturas

P-P	ligando difosfina quelatante
P-OP	ligando fosfina-fosfito
S/C	relación sustrato/catalizador
S/C/B	relación sustrato/catalizador/base
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	doble doblete
dt	doble triplete
m	multiplete
ma	multiplete ancho
ppm	partes por millón
s	singlete
sa	singlete ancho
t	triplete
COSY	espectroscopía de correlación homonuclear
C_q	carbono cuaternario
NOE	efecto nuclear Overhauser
NOESY	espectroscopía de efecto nuclear Overhauser
RMN	resonancia magnética nuclear