

El Sueño de Brønsted: Ácidos Fosfóricos Quirales

Alejandro Parra, Carlos Vila

Resumen: Entre los muchos catalizadores que han aparecido en los últimos años en el espectacular desarrollo de la organocatálisis, los ácidos fosfóricos quirales derivados del 1,1'-Bi-2-naftol (BINOL), han mostrado una excelente aplicabilidad en reacciones de distinta naturaleza, siendo hoy en día, una herramienta esencial en el campo de la síntesis asimétrica. En este trabajo se describen las principales características de éstos, además de ilustrar algunas de las muchas reacciones que han sido desarrolladas en los últimos años.

Palabras clave: Ácido fosfórico, organocatálisis, enlace de hidrógeno, organocatalizador bifuncional, (*R*)-BINOL.

Abstract: Amongst the multiple catalysts that have been shown lately together with the outstanding development of the organocatálisis, chiral phosphoric acids derived from BINOL, have proved to be an excellent option for the performance of a wide range of reactions, being nowadays an essential tool when referring to asymmetric synthesis. This review compiles the most relevant characteristics of this type of catalysts as well as describing the multiple reactions developed in this area.

Keywords: Phosphoric acid, organocatálisis, hydrogen bond, bifunctional organocatalyst, (*R*)-BINOL.

Introducción

Entre las diversas reacciones que constituyen la química como ciencia, la reacción ácido-base, es uno de los procesos más trascendentales y antiguos que conoce el hombre, especialmente si pensamos que la humanidad ha utilizado los ácidos y las bases desde hace varios milenios en su vida cotidiana (el ácido clorhídrico, conocido desde aproximadamente el año 800 d.C., era el *acidum salis* o espíritu de sal). A pesar de su uso común y su importancia industrial, no fue hasta las postrimerías del s. XIX, en 1884, cuando *S. A. Arrhenius* [1859–1927] atribuyó las propiedades ácidas al hidrógeno, particularmente en medios acuosos.¹ Rápidamente se demostró que esta teoría era muy limitada, debido a que existían muchas reacciones ácido-base exentas de medio acuoso. De este modo, y pocas décadas después, en 1923, *J. N. Brønsted* [1879–1947] y *T. M. Lowry* [1874–1936] (izquierda y centro, Figura 1) desarrollaron, independientemente, una nueva teoría más general para explicar las reacciones ácido-base.^{1b,2} También ese mismo año vio la luz la teoría de las reacciones ácido-base haciendo uso del concepto de pares de electrones dadores o aceptores por *G. N. Lewis* [1875–1946] (derecha, Figura 1).³ Aunque esta última es la más general, ambas teorías son muy utilizadas y hoy en día muestran el mismo protagonismo.

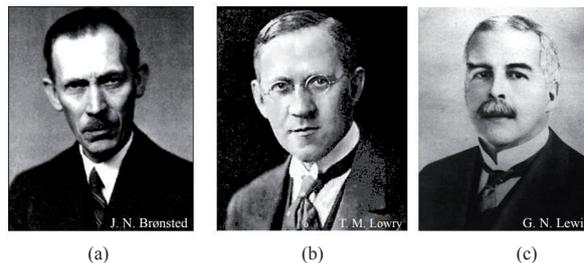
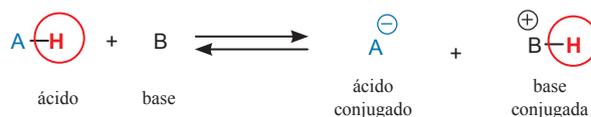


Figura 1. (a) J. N. Brønsted. (b) T. M. Lowry. (c) G. N. Lewis.

En este artículo haremos uso exclusivamente de la teoría protónica de Brønsted-Lowry. Por tanto, es interesante dar una breve definición de en qué consiste una reacción ácido-base según dicha teoría. Según Brønsted: un ácido es toda especie que cede un protón a otra especie denominada base de Brønsted. Este concepto se ilustra en el Esquema 1, donde el ácido A-H dona el protón (en rojo) a la base (B), generando un ácido y una base conjugada, respectivamente. Todas estas especies están en equilibrio, el cual viene afectado por varios factores, tales como concentración, temperatura, etc.⁴



Esquema 1. Una reacción ácido-base general según la definición de Brønsted-Lowry.

Desde esas primeras décadas del s.XX, los químicos han buscado nuevos ácidos o bases, con nuevas propiedades; como por ejemplo los superácidos desarrollados por *G. A. Olah*,⁵ donde el $\text{HSO}_3\text{F}-\text{SbF}_5$ (conocido como ácido mágico) y sus derivados, han dado lugar a nuevas reacciones y establecido conceptos desconocidos hasta la fecha. Pero sin duda, la utilidad más sobresaliente y explotada de los ácidos de Brønsted es su implicación en la catálisis ácida, donde una cantidad subestequiométrica de un ácido es capaz de



A. Parra



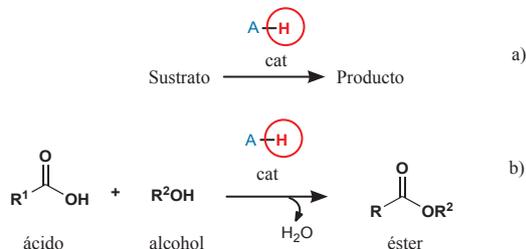
C. Vila

Institute of Organic Chemistry RWTH Aachen University,
Landoltweg 1, 52074. Aachen. Alemania.

C-e: alejandro.parra@uam.es, carlos.vila@uv.es

Recibido: 14/05/2011. Aceptado: 08/07/2011.

acelerar una reacción.⁶ El ejemplo más clásico al respecto es la reacción de esterificación de Fischer, que sin una especie ácida presente en el medio y la eliminación del agua formada en el proceso, la reacción, o no tiene lugar o, requiere tiempos de reacción extremadamente largos (Esquema 2).⁷



Esquema 2. Reacción de esterificación de Fischer catalizada por un ácido.

Pero no ha sido hasta las últimas décadas del pasado siglo cuando se han investigado los efectos que pudieran producir entornos quirales situados en el contraión o base conjugada, es decir, el desarrollo de lo que se conoce como *ácidos de Brønsted quirales*. Para entender cómo se establece este concepto innovador, en la Figura 2 se ilustra un modelo simplificado del mismo. Una vez que el sustrato es protonado o activado mediante enlaces de hidrógeno por el catalizador ácido, la base conjugada obtenida, que contiene el entorno quiral, se mantiene próxima al protón por interacciones iónicas o electrostáticas. La posterior transformación sobre este intermedio asimétrico da lugar al producto final enantioenriquecido. En el año 1998, apareció el primer ejemplo encontrado en la bibliografía haciendo uso de este concepto. Fue desarrollado por *Jacobsen y col.*,⁸ mediante el empleo de tioureas quirales, consiguiendo excelentes resultados en la reacción de Strecker enantioselectiva.

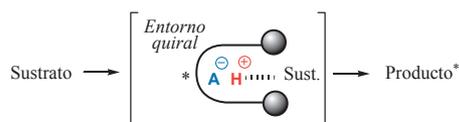


Figura 2. Ácido de Brønsted quirales. Intermedio quiral respecto al sustrato protonado.

Además de las tioureas, aplicadas ampliamente en organocatálisis,⁹ en 2003, *Rawal y col.* describieron el uso de $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -tetraaril-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol (TADDOL) (utilizado anteriormente en catálisis metálica)¹⁰ como *ácido de Brønsted quiral*.¹¹ A pesar de la importancia de ambas aportaciones a la química orgánica, esta clase de catalizadores encuentran una aplicación limitada debido a su baja acidez (pK_a 20-28 en DMSO)¹² y por lo tanto una baja capacidad de activación. Para compensar esta limitación, los grupos de



Figura 3. Ácidos fosfóricos quirales derivados del (R)-BINOL.

investigación de *Akiyama*¹³ y *Terada*,¹⁴ publicaron, independientemente en 2004, la aplicación de una clase particular de catalizadores: *los ácidos fosfóricos quirales* derivados del BINOL (Figura 3). Estos catalizadores han sido aplicados intensamente durante el último lustro, y en esta revisión resumiremos las reacciones más relevantes donde estos nuevos ácidos quirales han sido protagonistas.

Ácidos fosfóricos quirales

¿Qué características presentan estos ácidos que les hacen ser tan interesantes? La primera de ellas se centra en su acidez y en su capacidad para formar pares iónicos estables. *Terada y col.*¹⁵ evaluaron distintos ácidos orgánicos, desde los ácidos carboxílicos hasta los ácidos sulfónicos, sin olvidar los más fuertes ácidos sulfónicos (Figura 4). La baja acidez de los dos primeros les hacía poco apropiados como catalizadores en una amplia gama de reacciones. También descartaron los ácidos sulfónicos, porque a pesar de ser ácidos fuertes, y por lo tanto más activos, su elevada acidez generaría pares iónicos no estables, con una mayor separación de carga, dando lugar a estados de transición diastereoméricos con poca diferencia energética entre ambos y, por lo tanto, baja enantioselectividad. La segunda característica se concentra en la forma que tiene el grupo ácido de unirse al entorno quiral. Los ácidos sulfónicos sólo pueden unirse mediante un enlace simple azufre-estructura quiral, lo que genera mucha libertad conformacional, y usualmente estados de transición poco restringidos. La misma situación podemos encontrarla en los ácidos carboxílicos y sus homólogos sulfónicos (Figura 4). Con estas premisas, los grupos de investigación de *Akiyama* y *Terada* presentaron los ácidos fosfóricos derivados de (R)-BINOL. Estas especies presentan la acidez adecuada para generar interacciones electrostáticas más estables, y una situación más restringida del grupo ácido respecto de su entorno quiral. Ahora el átomo de fósforo se une a la estructura de BINOL por dos enlaces P-O, restringiendo la libertad conformacional, y como consecuencia su entorno quiral (línea discontinua: "bolsillo quiral", Figura 4).

Pero tal vez, la característica más innovadora de estos ácidos quirales es su bifuncionalidad. Ahora el átomo de oxígeno del enlace P=O contiene dos pares de electrones libres, lo que le confiere propiedades de *base de Brønsted*, es decir, el grupo

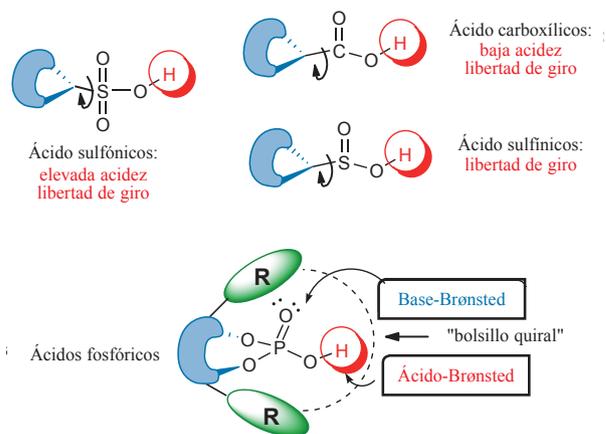


Figura 4. Posibles ácidos quirales. Características de los ácidos fosfóricos quirales.

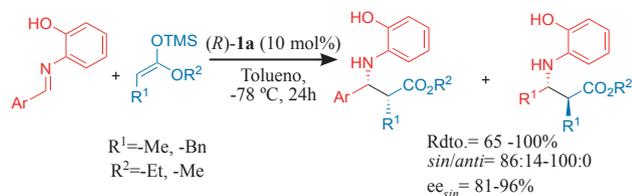
fosfato es a la vez ácido y base (Figura 4). Aquí reside la gran originalidad de estos catalizadores quirales, ya que además de todas las peculiaridades comentadas anteriormente, la novedad principal es su capacidad bifuncional, situándolos en un mismo estatus que otros organocatalizadores bifuncionales ampliamente utilizados durante los últimos años.¹⁶

A modo de resumen podemos agrupar las características que definen estos ácidos fosfóricos quirales:

1. Presentan una acidez adecuada que asegura que los enlaces de hidrógeno (o pares iónicos) formados con el sustrato sean estables, favoreciendo estados de transición diastereoméricos con mayor diferencia energética entre ambos.
2. Por las características del grupo fosfato, el BINOL se une al átomo de fósforo de manera rígida mediante dos enlaces P-O, generando un entorno quiral más compacto y restringido.
3. La variación en la sustitución del esqueleto de BINOL (grupo R-) garantiza una amplia biblioteca de catalizadores, con diferentes propiedades electrónicas y estéricas.
4. A diferencia de otros catalizadores, aquí, la función ácida se encuentra muy influenciada por el “bolsillo quiral”, lo que asegura altas enantioselectividades.
5. Por último, su bifuncionalidad provoca que el grupo fosfato, constituido por un ácido de Brønsted y, a su vez por una base de Brønsted, pueda catalizar un mayor número de reacciones de forma más eficaz.

Reacción de Mannich y aza-eno

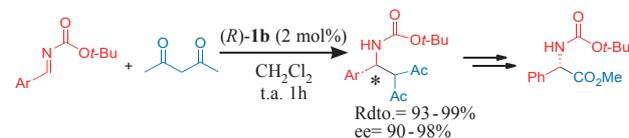
Este nuevo paradigma fue evaluado en primer lugar por Akiyama y col.¹³ en la reacción de Mannich, con objeto de obtener aminas quirales. Así, la adición de acetales de cetonas sililadas sobre diferentes aldiminas aromáticas catalizada por (*R*)-**1a**, proporcionó los correspondientes *sin/anti*-aminoésteres (Esquema 3). De entre todos los ácidos fosfóricos derivados del (*R*)-BINOL evaluados, (*R*)-**1a** fue el que mejores excesos enantioméricos proporcionó. Éste es el primer ejemplo de una reacción de tipo Mannich enantioselectiva catalizada por un ácido de Brønsted quiral fuerte.



Esquema 3. Reacción tipo Mannich catalizada por (*R*)-**1a**.

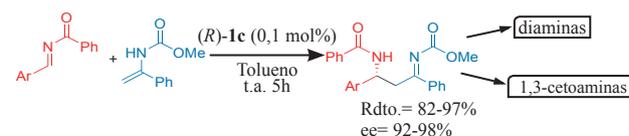
Poco tiempo después, Terada y col.¹⁴ emplearon el ácido fosfórico quiral (*R*)-**1b** para llevar a cabo la reacción de Mannich entre diferentes *N*-Boc-iminas aromáticas y acetilacetona (Esquema 4). Los derivados de aminas fueron obtenidos en rendimientos excelentes y buenos excesos

enantioméricos en tan sólo una hora a temperatura ambiente. Los aductos obtenidos pudieron transformarse fácilmente en aminoácidos en pocas etapas.



Esquema 4. Reacción de Mannich catalizada por (*R*)-**1b**.

Es interesante comentar el mecanismo propuesto por Terada y col.^{14,15} para justificar el modo de activación de estos nuevos catalizadores, reflejando su capacidad *bifuncional* de activación, es decir, la habilidad para activar tanto el electrófilo como el nucleófilo. En la Figura 5 se muestra un posible estado de transición, donde una vez que el protón activa la imina, mediante un enlace de hidrógeno, ésta sufre el ataque del enol de la acetilacetona. Este último nucleófilo es desprotonado por un par electrónico del oxígeno del grupo fosfato, implicando al catalizador en la activación de ambas especies. El proceso, como se observa en la Figura 5, puede representarse como un simple movimiento de electrones entre las tres especies; esto ocurre, muy probablemente, dentro del entorno quiral del catalizador, lo que justifica las altas enantioselectividades encontradas, así como el éxito de estos nuevos catalizadores en otras reacciones.



Esquema 5. Reacción de aza-eno catalizada por (*R*)-**1c**.

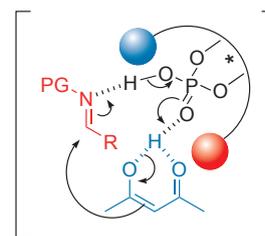


Figura 5. Mecanismo propuesto por Terada y col. en la reacción de Mannich.

Posteriormente, el mismo grupo de investigación¹⁷ llevó a cabo la reacción entre iminas y enamidas o enocarbamatos (reacción denominada aza-eno) catalizada por ácidos fosfóricos. De este modo, el ácido (*R*)-**1c**, promueve la reacción entre las correspondientes acil-aldehídos y enocarbamatos para dar lugar a 1,3-iminoaminas con excelentes resultados (Esquema 5). Dos hechos son destacables, la baja carga catalítica (sólo 0,1 mol%), muy por debajo de otros organocatalizadores y, su aplicación en la síntesis de esqueletos tan importantes como son las diaminas o las β-amino cetonas. El mismo grupo de investigación desarrolló una reacción tandem aza-eno y posterior ciclación generando derivados de piperidina.¹⁸

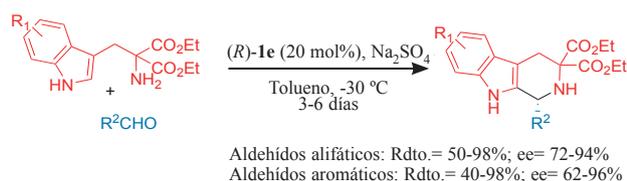
Reacción de Friedel-Crafts

La reacción de Friedel-Crafts es uno de los procesos de formación de enlaces carbono-carbono más importantes de la química orgánica,¹⁹ y su versión asimétrica ha tenido un enorme desarrollo durante los últimos años,²⁰ estando los ácidos de Brønsted entre los catalizadores más utilizados. De nuevo, *Terada y col.*²¹ fueron los primeros que llevaron a cabo esta reacción entre el 2-metoxifurano y *N*-Boc-aldiminas, utilizando como catalizador el ácido fosfórico (*R*)-**1d**. (Esquema 6). Mostraron, además, la utilidad de los aductos obtenidos transformando el anillo de furano en γ -butenolidas, las cuales son utilizadas como material de partida en la síntesis de varios productos naturales. Posteriormente, diversos grupos de investigación han desarrollado varios estudios en torno a la adición de indoles a iminas catalizada por otros ácidos fosfóricos.²²

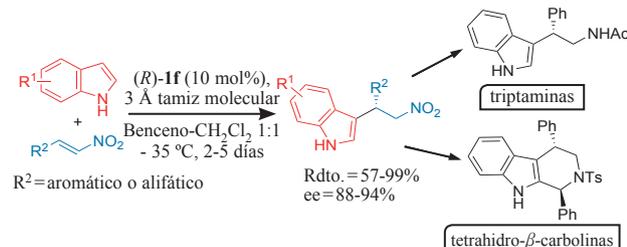


Esquema 6. Reacción de Friedel-Crafts catalizada por (*R*)-**1d**.

List y col. desarrollaron la versión enantioselectiva de la reacción de Pictet-Spengler²³ entre triptaminas sustituidas y aldehídos en presencia de cantidades catalíticas del ácido fosfórico quiral (*R*)-**1e** (conocido como (*R*)-*TRIP*), obteniendo las tetrahidro- β -carbolinas con buenos rendimientos y altas enantioselectividades (Esquema 7). Estas estructuras están presentes en infinidad de alcaloides y productos naturales relacionados.²⁴



Esquema 7. Reacción de Pictet-Spengler catalizada por (*R*)-**1e**.



Esquema 8. Reacción de Friedel-Crafts entre indoles y nitroalquenos catalizada por (*R*)-**1f**.

Posteriormente, estos ácidos fosfóricos revelaron una eficacia similar en la activación de compuestos carbonílicos α,β -insaturados y nitroalquenos. *Akiyama y col.*²⁵ describieron la adición enantioselectiva de indoles a nitroalquenos, tanto alifáticos como aromáticos, obteniéndose así los pre-

cursores de triptaminas y tetrahidro- β -carbolinas con elevado grado de pureza óptica (Esquema 8). El papel del tamiz molecular de 3 Å presente en el medio de reacción resultó ser crucial para obtener buenas enantioselectividades.

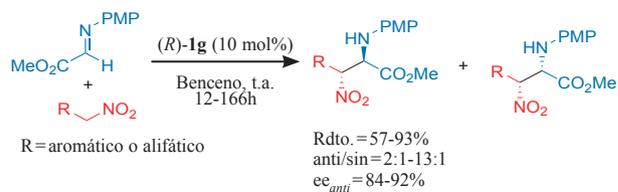


Figura 6. Estado de transición para la adición de indoles a nitroalquenos.

Curiosamente, la alquilación de Friedel-Crafts del *N*-metilindol condujo, con un bajo rendimiento (11%), a una mezcla racémica. Este último dato demuestra que la presencia del N-H del indol es crítica para obtener buenos excesos enantioméricos y rendimientos. *Akiyama y col.* propusieron un estado de transición cíclico (Figura 6), protagonizado por el catalizador coordinado mediante un enlace de hidrógeno al grupo nitro del electrófilo, y el átomo de oxígeno del grupo fosfonato coordinado con el N-H del indol; esto revela, de nuevo, su carácter bifuncional (ácido y base de Brønsted).

Reacción de Henry

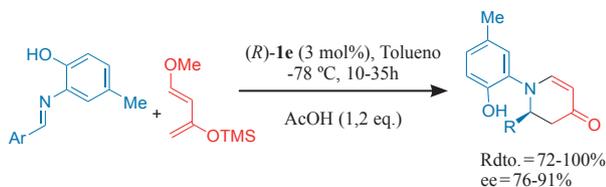
La adición estereoselectiva de nitroalcanos a iminas, más conocida como reacción de aza-Henry, permite sintetizar β -nitroaminas quirales.²⁶ Estos compuestos protagonizan innumerables aplicaciones sintéticas, lo que ha fomentado su estudio, tanto utilizando complejos metálicos quirales como en organocatálisis.²⁶ *Rueping y col.*²⁷ aplicaron la capacidad catalítica del ácido fosfórico (*R*)-**1g** (en este caso un derivado del octahidro-(*R*)-BINOL) en la reacción de aza-Henry de α -iminoésteres con nitroalcanos, obteniendo las correspondientes nitroaminas con muy buenas diastereo- y enantioselectividades, aunque con tiempos de reacción, en algunos casos, extremadamente largos (166h) (Esquema 9).



Esquema 9. Reacción de aza-Henry catalizada por (*R*)-**1g**.

Reacciones de cicloadición

Las reacciones de cicloadición están consideradas como una de las transformaciones esenciales de la química orgánica, debido a la formación de compuestos cíclicos en una sola etapa y, por su gran economía atómica.²⁸ En el campo de la catálisis asimétrica, estas reacciones han suscitado un gran interés debido al elevado número de centros estereogénicos generados.²⁹ En concreto, *Akiyama y col.* utilizaron el ácido fosfórico (*R*)-**1e** en la reacción de



Esquema 10. Reacción de aza-Diels-Alder catalizada por (*R*)-**1e**.

aza-Diels-Alder entre iminas y el dieno de Danishefsky (Esquema 10).³⁰ Los rendimientos encontrados para las piperidonas, una vez hidrolizadas con AcOH, fueron de buenos a excelentes.

El modo de activación propuesto por estos investigadores es un ciclo de nueve miembros, donde la imina es activada por el protón ácido y, de nuevo por su capacidad bifuncional, el oxígeno del grupo fosfato interactúa mediante enlace de hidrógeno con el grupo fenólico presente en la imina. El grupo hidroxílico libre de la imina es completamente necesario para el control de la enantioselectividad. El ataque del nucleófilo por la cara *Si* de la imina justifica la estereoquímica observada (Figura 7).

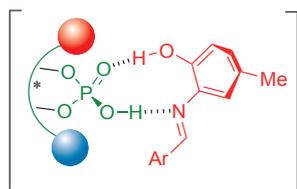
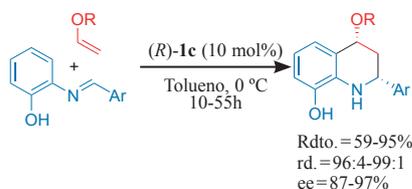


Figura 7. Modo de activación para la reacción de aza-Diels-Alder catalizada por (*R*)-**1e**.

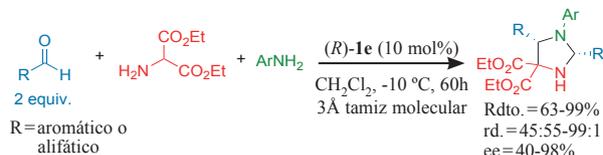
Más tarde, *Akiyama y col.*³¹ publicaron la reacción de aza-Diels-Alder enantioselectiva de demanda inversa (reacción de Povarov). En este caso el uso de 10 mol% del ácido fosfórico (*R*)-**1c** dio lugar a tetrahidroquinolinas con buenos rendimientos y excelentes diastereo- y enantioselectividades. De forma similar la presencia del grupo fenol en la imina fue esencial para obtener una buena enantiodiferenciación. Un estado de transición de 9 miembros, similar al de la Figura 7, se propuso para justificar la enantioselectividad obtenida, donde ahora el ataque del nucleófilo se produce por la cara *Re* de la imina. Además de estas cicloadiciones se han estudiado las reacciones de Diels-Alder,³² hetero-Diels-Alder³³ y otra reacción de Povarov similar.³⁴

En 2008, *Gong y col.*,³⁵ desarrollaron la formación de imidazolinas quirales mediante la reacción multicomponente 1,3-dipolar entre aldehídos, amino malonato de dietilo y anilinas (Esquema 12). Éste es el primer ejemplo de este tipo



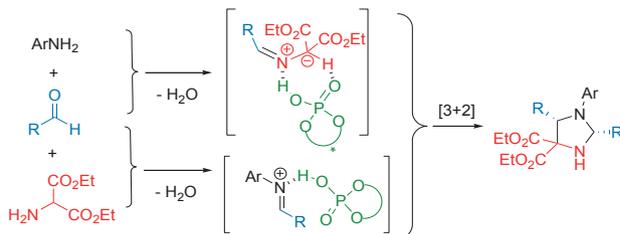
Esquema 11. Reacción de Povarov catalizada por (*R*)-**1c**.

de reacciones catalizadas por un ácido de Brønsted quiral. La diastereoselectividad observada en los productos depende de la posición de los sustituyentes en el anillo aromático. Otras reacciones de cicloadición 1,3-dipolar han aparecido en la bibliografía con resultados similares.³⁶



Esquema 12. Reacción 1,3-dipolar catalizada por (*R*)-**1e**.

El mecanismo inicial propuesto por los autores (Esquema 13) consiste en dos condensaciones, ambas catalizadas por el ácido fosfórico, la primera entre el aldehído y la anilina para dar lugar a la arilimina, y la otra, entre el amino malonato de dietilo y el otro equivalente del aldehído para generar el aza-metil-iluro. Ambas especies, generadas en el medio de reacción, sufren una reacción dipolar [3+2] para dar lugar a imidazolinas quirales. Este mecanismo fue corroborado mediante estudios de efectos no lineales (NLE), lo que llevó a *Gong y col.* a la conclusión de que dos moléculas de ácido debían de estar implicadas en el estado de transición.³⁵



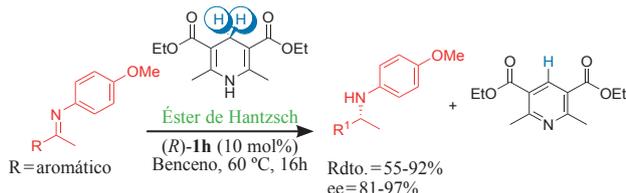
Esquema 13. Explicación mecanística de la reacción 1,3-dipolar.

Reacciones de transferencia de hidrógeno

La coenzima nicotinamida adenina dinucleótido, NAD⁺ (en su forma oxidada) o NADH (en su forma reducida), es el agente de transferencia de electrones y protones más importante en los principales procesos redox implicados en los sistemas biológicos.³⁷ Un ejemplo es la aminación reductora de derivados de piruvato en la biosíntesis de los aminoácidos.³⁸ Este concepto biomimético ha encontrado aplicación en química orgánica, mediante la utilización de análogos más sencillos de dicha coenzima. El más utilizado para este cometido es el conocido éster de Hantzsch (Figura 14), utilizado como fuente de hidrógeno en varias reducciones.³⁹

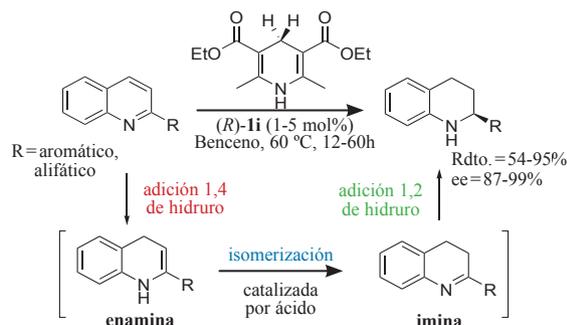
Sin embargo, no fue hasta el año 2005 cuando *Rueping y col.*⁴⁰ llevaron a cabo la primera reducción enantioselectiva de iminas utilizando un ácido fosfórico quiral y el éster de Hantzsch como fuente de "hidruro" (Esquema 14). Las correspondientes PMP-aminas se obtuvieron en rendimientos y excesos enantioméricos excelentes. En ese mismo año, *List y col.*⁴¹ publicaron resultados similares

haciendo uso en este caso del ácido fosfórico (*R*)-**1e**. Casi simultáneamente, *MacMillan y col.*⁴² llevaron a cabo la primera aminación reductora enantioselectiva organocatalítica utilizando el éster de Hantzsch y ácido fosfórico (*R*)-**1f** como catalizador. La reacción resultó ser bastante general, obteniéndose excelentes resultados tanto con metil alquil cetonas, metil aril cetonas, así como con diferentes tipos de aminas aromáticas.



Esquema 14. Reducción de iminas catalizada por (*R*)-**1h**.

Este mismo protocolo, desarrollado con éxito por *Rueping y col.*, fue aplicado a la reducción enantioselectiva de heterociclos nitrogenados,⁴³ especialmente quinolinas, proporcionando tetrahidroquinolinas ópticamente puras, presentes en varios alcaloides de origen natural como la (+)-Cuspareina, (+)-Galipinina y la (-)-Angustureina (Esquema 15); cabe destacar que a pesar de que el método necesita un exceso de agente reductor (2-3 equiv.), la metodología es competitiva ya que la reducción enantioselectiva de quinolinas utilizando catalizadores metálicos de transición es en algunos casos limitada.⁴⁴ Estos investigadores, utilizando en este caso el catalizador (*R*)-**1i**, propusieron como mecanismo de la reacción una hidrogenación tándem en cascada. En un primer paso, se produce una adición 1,4 de hidruro (proveniente del éster de Hantzsch) a la quinolina activada por el ácido quirral (quinolinio) dando lugar a la enamina. Posteriormente, en el medio ácido, se produce la isomerización enamina-imina (Esquema 15). Finalmente, la adición 1,2 de hidruro a la imina protonada proporciona la tetrahidroquinolina quirral, siendo en esta última etapa donde se produce la reducción enantioselectiva.



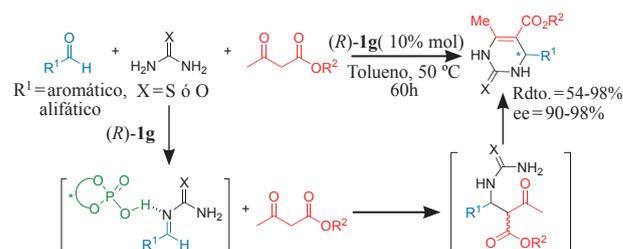
Esquema 15. Reducción de quinolinas catalizada por (*R*)-**1i**.

Esta misma metodología se ha utilizado en la reducción de piridinas,⁴⁵ benzoxazinas, benzotiazinas, benzoxazinonas⁴⁶ y, posteriormente, a benzodiacetonas.⁴⁷ En todos los casos los resultados son excepcionales en lo que respecta a rendimientos y excesos enantioméricos obtenidos.

Reacción de Biginelli

Entre la búsqueda de nuevas metodologías, las reacciones multicomponentes constituyen un tipo de transformaciones que han despertado un gran interés, por su economía atómica y eficacia.⁴⁸ Entre ellas encontramos la reacción de Biginelli,⁴⁹ que consiste en la condensación de aldehídos, ureas (o tioureas) y β -cetoésteres dando lugar a 3,4-dihidropirimidin-2-(1*H*)-onas.

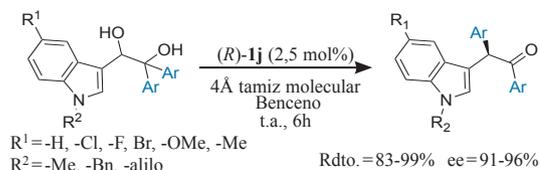
En la mayoría de los casos este tipo de reacciones necesitan un ácido para catalizar el proceso, convirtiéndose los ácidos fosfóricos en candidatos perfectos para llevar a cabo su versión asimétrica. Así, en 2006, *Gong y col.*⁵⁰ presentaron el primer ejemplo de reacción de Biginelli altamente enantioselectiva catalizada por este tipo de ácidos (Esquema 16). Este procedimiento, utilizando el catalizador (*R*)-**1g** en tolueno, encontró una amplia aplicación respecto a sus componentes, siendo compatible para aldehídos sustituidos (aromáticos y alifáticos), ureas y tioureas y diferentes β -cetoésteres. En todos los casos las enantioselectividades fueron excelentes. Este mismo grupo de investigación aplicó esta metodología en la síntesis del Monastrol,⁵¹ un inhibidor de la Kinesina-5, con un excelente exceso enantiomérico de 91%.⁵⁰



Esquema 16. Reacción Biginelli catalizada por (*R*)-**1g**.

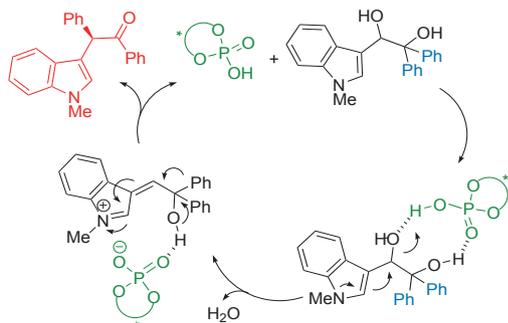
Transposición Pinacolínica

La denominada transposición pinacolínica es la transformación de glicoles, mediante catálisis ácida (especialmente ácidos de Brønsted), en aldehídos o cetonas.⁵² Esta clásica transformación consta de dos etapas, en un primer lugar se produce la deshidratación de uno de los grupos hidroxilo generando un carbocatión, el cual promueve una posterior migración-[1,2] de uno de los sustituyentes portado por el otro carbono del glicol. *Antilla y col.*⁵³ han descrito muy recientemente esta transposición en versión enantioselectiva catalizada por ácidos fosfóricos quirales. En este trabajo se utilizan 1,1-diaril-2-indolil-1,2-etanodiolos para aprovechar la conocida estabilidad del intermedio imínico (véase mecanismo, Esquema 18).⁵⁴ Haciendo uso del catalizador (*R*)-**1j** en benceno y a temperatura ambiente, se obtuvieron las cetonas 1,2-diaril-2-indoliletanonas en muy buenos rendimientos y excelentes enantioselectividades. (Esquema 17).



Esquema 17. Transposición pinacolínica catalizada por (*R*)-**1j**.

Para explicar los resultados experimentales, *Antilla y col.* propusieron el ciclo catalítico mostrado en el Esquema 18. Una vez formado el intermedio, activado mediante enlaces de hidrógeno con el ácido fosfórico, se produce la deshidratación para generar el correspondiente intermedio imínico (estabilizado por el indol), el cual posee, por su carácter bifuncional, dos puntos potenciales de interacción con el catalizador. La migración [1,2] de uno de los grupos arilo proporciona el producto final y regenera el catalizador.



Esquema 18. Ciclo catalítico en la transposición pinacolínica.

Otros ácidos de Brønsted quirales

En paralelo al desarrollo de los ácidos fosfóricos derivados del BINOL, otros catalizadores más activos o más voluminosos han aparecido en la bibliografía, mostrando una amplísima e, incluso, mayor reactividad.^{15,55} Como ejemplos representativos han surgido, entre otros, las triflamidas y las sulfonimidias como catalizadores más activos, y el ácido fosfórico derivado del (*R*)-VAPOL con un diferente entorno quiral (Figura 8).

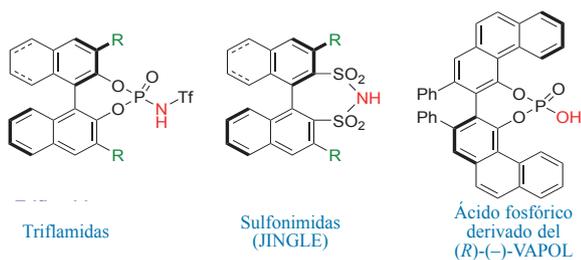


Figura 8. Otros ácidos de Brønsted desarrollados.

Conclusiones

En este artículo se han descrito algunos de los ejemplos más significativos, y en muchos de ellos la primera aportación a la bibliografía, del uso de los ácidos fosfóricos quirales derivados del BINOL, mostrando su alta eficacia y las buenas enantioselectividades obtenidas. Estos nuevos catalizadores se han aplicado con un éxito extraordinario a un amplio tipo de reacciones, especialmente en procesos donde otros organocatalizadores encuentran escasa o nula aplicabilidad. De este modo, es posible que en los próximos años aparezcan nuevos y más variados ácidos de Brønsted quirales, para mejorar y ampliar el alcance de este tipo de catalizadores.

Agradecimientos

A. P. agradece al Ministerio de Educación y Ciencia por una beca postdoctoral. Agradecemos al Prof. Dr. Magnus Rueping por su apoyo así como a la Dra. Silvia Reboredo por la revisión del manuscrito.

Bibliografía

- Para el trabajo original, véase: a) S. A. Arrhenius en *Bihong till Kongliga Vetenskap8-Ahodemiet Handlingor*. **1884**, 8, Nos. 13 and 14. Starkholm. Para una amplia revisión, ver: b) H. L. Finston, A. C. Rychtman, *A New View of Current Acid-Base Theories*. **1982**. John Wiley & Sons, New York. pp. 140–146.
- Para publicaciones originales, véase: a) J. N. Brønsted, *Roe. Tnu. Chim*. **1923**, 41, 718. b) T. M. Lowry, *Chem. and Ind*. **1923**, 42, 43. Para una revisión, véase: c) J. N. Brønsted, *Chem. Rev*. **1928**, 5, 231–238.
- G. N. Lewis en *Valence and the Structure of Atoms and Molecules*. **1923**. The Chemical Catalog Company, Inc. New York.
- R. Chang, *Química*. 7ª Ed. **2002**. McGraw-Hill. pp. 582–588.
- a) G. A. Olah, R. H. Schlosberg *J. Am. Chem. Soc.* **1968**, 90, 2726–272. b) G. A. Olah, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1973**, 12, 173–254. c) G. A. Olah, P. G. K. Surya, J. Sommer, *Superacids* **1985**. John Wiley & Sons. New York.
- R. P. Bell, en *The Proton in Chemistry*, 2ª Ed. **1973**. Cornell. Ithaca, New York.
- a) E. Fischer, A. Speier *Chem. Ber.* **1895**, 28, 3252–3258. b) J. Otera, J. Nishikido, *Esterification: Methods, Reactions, and Applications*, 2ª Ed. **2010**. Wiley-VCH. Weinheim.
- M. S. Sigman, E. N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 4901–4902.
- a) Y. Takemoto *Chem. Pharm. Bull.* **2010**, 58, 593. b) M. Kotke, P. R. Schreiner en (Thio) urea organocatalysts en *Hydrogen Bonding in Organic Synthesis* (Ed.: P. M. Pihko). **2009**. Wiley-VCH: Weinheim. pp 141–351. c) E. Marqués-López, R. P. Herrera, *An. Quím.* **2009**, 105, 5–12.
- D. Seebach, B. Weidmann, L. Widler, *Modern Synthetic Methods*. (Ed.: R. Scheffold). **1985**. John Wiley & Sons. New York. vol. 3, p. 217.
- a) Y. Huang, A. K. Unni, A. N. Thadani, V. H. Rawal, *Nature*, **2003**, 424, 146. Para una revisión general de activación por enlace de hidrógeno en síntesis asimétrica, véase: b) A. G. Doyle, E. N. Jacobsen, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5713–5743.
- Respecto a la acidez de ureas y tioureas, véase: a) F. G. Bordwell, D. J. Algrim, J. A. Harrelson, Jr., *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 5903–5904. Respecto a la acidez de alcoholes, véase: b) W. N. Olmstead, Z. Margolin, F. G. Bordwell, *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 3295–3299. c) F. G. Bordwell, R. J. McCallum, W. N. Olmstead, *J. Org. Chem.* **1984**, 49, 1424–1427.
- T. Akiyama, J. Itoh, K. Yokota, K. Fuchibe *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, 43, 1566–1568.
- D. Uruguchi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 5356–5357.
- Para revisiones de ácidos fosfóricos quirales, véase: a) S. J. Connon, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, 45, 3009–3912. b) T. Akiyama, J. Itoh, K. Fuchibe, *Adv. Synth. Catal.* **2006**, 348, 999–1010. c) M. Terada, *Chem. Commun.* **2008**, 4097–4112. d) M. Terada, *Bull. Chem. Soc. Jpn* **2010**, 83, 101–119. e) M. Terada, *Synthesis* **2010**, 1929–1982. Para una revisión de ácido de Brønsted fuertes, véase: f) T. Akiyama, *Chem. Rev.* **2007**, 107, 5744–5758.
- Para una revisión de organocatalizadores bifuncionales, véase: P. S. Bhadury, B. A. Song, Yang, H. Song, D. Y. Hu, W. Xue, *Curr. Org. Synth* **2009**, 6, 380–399.

17. M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 2254–2257.
18. M. Terada, K. Machioka, K. Sorimachi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 10336–10337.
19. a) C. Friedel, J. M. Crafts, *C. R. Hebd. Seances Acad. Sci.* **1877**, *84*, 1392. b) J. M. Friedel, *C. R. Crafts Hebd. Seances Acad. Sci.* **1877**, *84*, 1450.
20. a) M. Bandini, A. Umani-Ronchi, *Catalytic Asymmetric Friedel-Crafts Alkylations*. **2009**, Wiley-VCH. b) S. L. You, Q. Cai, M. Zeng, *Chem. Soc. Rev.* **2009**, *38*, 2190–2201. c) E. Marqués-López, A. Diez Martínez, P. Merino, R. P. Herrera, *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, pp. 1585–1609.
21. D. Uraguchi, K. Sorimachi, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 11804–11805.
22. Para reacciones de adición de indoles a iminas, véase: a) Q. Kang, Z. A. Zhao, S. L. You, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1484–1485. b) G. B. Rowland, E. B. Rowland, Y. Liang, J. A. Perman, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 2609–2611. c) M. Terada, S. Yokoyama, K. Sorimachi, D. Uraguchi, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 1863–1867. Para reacciones de adición de indoles a α -iminoésteres, véase: d) M. J. Wanner, P. Hauwert, H. E. Schoemaker, R. de Gelder, J. H. van Maarseveen, H. Hiemstra, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 180–185. e) Q. Kang, Z. A. Zhao, S. L. You, *Tetrahedron* **2009**, *65*, 1603–1607. Para reacciones de adición de pirroles y 4,7-dihidroindoles, véase: f) G. Li, G. B. Rowland, E. B. Rowland, J. C. Antilla, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4065–4068. g) Q. Kang, X. J. Zheng, S. L. You, *Chem. Eur. J.* **2008**, *14*, 3539–3542. Para síntesis de indolinas via Friedel Crafts /aza-Michael, véase: D. Enders, A. A. Narine, F. Toulgoat, T. Bisschops, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 5661–5665.
23. J. Seayad, A. M. Seayad, B. List, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1086–1087.
24. Para una revisión de la reacción de Pictet-Spengler y su importancia biológica, véase: a) E. D. Cox, J. M. Cook, *Chem. Rev.* **1995**, *95*, 1797–1842 y referencias citadas aquí. b) M. Chrzanowska, M. D. Rozwadowska, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3341–3370.
25. J. Itoh, K. Fuchibe, T. Akiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 4016–4018.
26. Para una revisión de la reacción de aza-Henry asimétrica, véase: B. Westermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 151–153.
27. M. Rueping, A. P. Antonchick, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 1731–1734.
28. O. Diels, K. Alder, *Ann.* **1928**, *460*, 98–122.
29. Corey, E. J., *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1650–1657.
30. T. Akiyama, Y. Tamura, J. Itoh, H. Morita, K. Fuchibe, *Synlett* **2006**, 141–143.
31. T. Akiyama, H. Morita, K. Fuchibe, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 13070–13071.
32. Para una reacción de Diels-Alder con enonas, véase: D. Nakashima, H. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9626–9627.
33. Para una reacción de hetero-Diels-Alder con glioxilatos, véase: N. Momiyama, H. Tabuse, M. Terada, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 12882–12883.
34. Para reacción de Povarov con vinilindoles, ver: G. Bergonzini, L. Gramigna, A. Mazzanti, M. Fochi, L. Bernardi, A. Ricci, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 327–329.
35. W. J. Liu, X. H. Chen, L. Z. Gong, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5357–5360.
36. Para reacciones 1,3-dipolares con maleatos, véase: a) X. H. Chen, W. Q. Zhang, L. Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 5652–5653. Para reacción 1,3-dipolar con nitronas y viniléteres, véase: b) P. Jiao, D. Nakashima, H. Yamamoto, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 2411–2413. Para otras reacciones 1,3-dipolares, véase: c) W. J. Liu, X. H. Chen, L. Z. Gong, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 5357–5360. d) J. Yu, X. H. Chen, J. Song, W. J. Chen, L. Z. Gong, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4946–4949. e) X. H. Chen, Q. Wei, S. W. Luo, H. Xiao, L. Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 13819–13825.
37. J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer, *Biochemistry*. **2002**. W. H. Freeman & Company. New York.
38. A. L. Lehninger, D. L. Nelson, M. M. Cox, *Principles of biochemistry*, Vol. 1, 4th Ed. **2005**. W. H. Freeman.
39. Para revisiones en el uso de dihidropiridinas en organocatálisis, véase: a) S. J. Connon, *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 3407–3417. b) M. Rueping, J. Dufour, F. R. Schoepke, *Green Chem.* **2011**, 1084–1105.
40. M. Rueping, E. Sugiono, C. Azap, T. Theissmann, M. Bolte, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 3781–3783.
41. S. Hoffmann, A. M. Seayad, B. List, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 7424–7427.
42. R. I. Storer, D. E. Carrera, Y. Ni, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 84–86.
43. M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3683–3686.
44. F. Glorius, *Org. Biomol. Chem.* **2005**, *3*, 4171–4175.
45. M. Rueping, A. P. Antonchick, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4562–4565.
46. M. Rueping, A. P. Antonchick, T. Theissmann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6751–6755.
47. M. Rueping, E. Merino, R. M. Koenigs, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 2629–2634. Para una revisión de reducciones, ver: M. Rueping, E. Sugiono, F. R. Schoepke, *Synlett* **2010**, 852–865.
48. Para revisiones de reacciones multicomponentes, véase: a) *Multicomponent Reactions*. (Eds.: J. Zhu, H. Bienayme). **2005**. Wiley-VCH: Weinheim, Germany. b) D. J. Ramón, M. Yus, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 1602–1634.
49. a) P. Biginelli, *Gazz. Chim. Ital.* **1893**, *23*, 360. Para revisiones de la reacción de Biginelli en versión asimétrica, véase: b) C. O. Kappe, en *Multicomponent Reactions*. (Eds.: J. Zhu, H. Bienayme). **2005**. Wiley-VCH: Weinheim, Germany. p 95. c) A. Dondoni, A. Massi, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 451–463. d) L. Z. Gong, X. H. Chen, X. Y. Xu, *Chem. Eur. J.* **2007**, *13*, 8920–8926.
50. X. H. Chen, X. Y. Xu, H. Liu, L. F. Cun, L. Z. Gong, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14802–14803.
51. T. U. Mayer, T. M. Kapoor, S. J. Haggarty, R. W. King, S. L. Schreiber, T. J. Mitchison, *Science* **1999**, *286*, 971–974.
52. Para publicación original, véase: R. Fittig, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1860**, *114*, 54–63.
53. T. Liang, Z. Zhang, J. C. Antilla, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *49*, 9734–9736.
54. Q. X. Guo, Y. G. Peng, J. W. Zhang, L. Song, Z. Feng, L. Z. Gong, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4620–4623.
55. Para una revisión de este tipo de ácidos, véase: a) D. Kampen, C. M. Reisinger, B. List, *Top. Curr. Chem.* **2010**, *291*, 395–456. b) A. Zamfir, S. Schenker, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 5262–5276. c) S. Schenker, A. Zamfir, M. Freund, S. B. Tsogoeva, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 2209–2222.