

Síntesis catalítica asimétrica ¿es posible emular a la naturaleza?

Carmen Nájera

Resumen: El gran desarrollo de la catálisis asimétrica durante los últimos 40 años la ha convertido en la estrategia de mayor interés en síntesis asimétrica. En este artículo se revisan nuestras aportaciones en catálisis asimétrica homogénea basadas en el diseño de catalizadores quirales fácilmente asequibles tratando de conseguir procesos sostenibles. En el caso de la organocatálisis se han diseñado catalizadores recuperables bien por precipitación o por extracción ácido-base. En el campo de la catálisis con complejos metálicos se han utilizado tanto ligandos quirales recuperables como fosforados “privilegiados” usando metales poco contaminantes.

Palabras clave: Organocatálisis asimétrica, catalizadores de transferencia de fase, complejos metálicos quirales, adiciones nucleófilas, cicloadiciones 1,3-dipolares.

Abstract: During the last 40 years asymmetric catalysis has become the most important strategy in asymmetric synthesis. In this article our contributions in homogeneous asymmetric catalysis focused in ready available catalysts are in the development of sustainable processes are presented. In the case of organocatalysis our aim was to design recoverable chiral catalysts by simple precipitation or acid-base extractive work-up. In the case of recoverable metal complexes and “privileged” phosphorous ligands and low toxic metals have been used.

Keywords: Asymmetric organocatalysis, phase-transfer catalysts, chiral metal complexes, nucleophilic additions, 1,3-dipolar cycloadditions.

Introducción

La mayoría de las moléculas que encontramos en la naturaleza son compuestos ópticamente activos, ya que las enzimas de los organismos vivos son quirales y, por tanto, tienden a producir un único enantiómero. Asimismo, los sistemas biológicos son capaces de reconocer la pareja de enantiómeros como sustancias diferentes. De hecho, cada uno de los enantiómeros de numerosos productos naturales y compuestos sintéticos quirales presenta diferente actividad biológica, siendo uno de los primeros ejemplos el del aminoácido asparagina, observado por Piutti en 1886. Así, la *L* asparagina no tiene sabor, mientras que su enantiómero *D* es dulce. Entre los años 1958 y 1963 tuvo lugar un hecho dramático relacionado con este diferente comportamiento de los enantiómeros, la catástrofe de la talidomida. Este medicamento, que es sedante y previene vómitos al administrarlo a mujeres embarazadas, se estima que provocó el nacimiento de cerca de 10.000 bebés con malformaciones congénitas. Se comprobó que uno de los enantiómeros, el de configuración *S*, era el que tenía efectos teratogénicos, si bien se demostró más tarde en ratones que el enantiómero *R* racemiza en las

condiciones fisiológicas. En 1992 la FDA, agencia americana de medicamentos y alimentos, estableció como requerimiento estudiar la actividad biológica de los dos enantiómeros para cada nuevo fármaco quiral. Por ello, las industrias farmacéuticas están obligadas a presentar dichos estudios antes de que el racemato sea aprobado.

Como veremos más adelante para la resolución o la preparación de materiales enantioméricamente puros, además de los métodos físicos de separación o los métodos químicos de resolución cinética, la síntesis asimétrica y, más recientemente la catálisis asimétrica, constituyen los pilares básicos para acceder a este tipo de compuestos quirales. La importancia de la catálisis asimétrica tiene implicaciones no sólo en química orgánica sintética, química médica y síntesis de productos naturales, sino sobre todo en la industria farmacéutica, alimentaria, agroquímica y perfumería, entre otras.

Las razones para sintetizar materiales quirales ópticamente puros no sólo radican en la diferencia de actividad biológica de cada enantiómero, sino también en que el enantiómero indeseado es un lastre y es considerado como una impureza que es necesario eliminar. Esto puede resultar económicamente costoso en el caso de procesos industriales, en los cuales los aspectos económicos son cruciales. En 1904 Marckwald definió las síntesis asimétricas como aquellas reacciones que producen sustancias ópticamente activas a partir de compuestos simétricos por medio de sustancias ópticamente activas.¹ Las dos técnicas que se pueden usar para la preparación de dichas sustancias son: a) sintetizar las formas racémicas y, bien resolver los enantiómeros por métodos clásicos de separación de diastereoisómeros mediante cristalización, o bien por cristalización directa o por resolución cinética y; b) a partir de compuestos proquirales por síntesis asimétrica usando, bien cantidades estequiométricas de un auxiliar quiral o cantidades subestequiométricas de un catalizador químico quiral, o bien mediante métodos enzimáticos.

En el caso de usar catalizadores químicos quirales es necesario acceder a lo que se llama el “*chiral pool*” que no es otra cosa que los productos naturales ópticamente activos



C. Nájera

Departamento de Química Orgánica
Universidad de Alicante
Ctra. San Vicente s/n
03690 San Vicente de Raspeig
Alicante, España
C-e: cnajera@ua.es

Recibido: 17/02/2014. Aceptado: 20/02/2014.

que son comercialmente asequibles en grandes cantidades y que, básicamente, son terpenos, aminoácidos, hidroxiácidos, hidratos de carbono y alcaloides o sus derivados.

La denominada catálisis asimétrica constituye el método de mayor interés, ya que con una mínima cantidad de un catalizador quiral se pueden generar grandes cantidades del producto deseado enantioméricamente puro. Esta estrategia, como veremos a continuación, es la más reciente ya que se empezó a desarrollar en la década de 1970. Dentro de este campo es posible utilizar tres tipos de catalizadores: a) biocatalizadores, b) complejos metálicos y c) organocatalizadores.

Algunos de los hitos históricos más relevantes en catálisis asimétrica se resumen a continuación.

Fue Pasteur, quien en 1858 realizó la primera reacción de catálisis asimétrica utilizando biocatálisis. Observó que el organismo *Penicillium glauca* destruía el D-tartrato de sodio y amonio más rápidamente que la mezcla racémica. Desde entonces, se vienen utilizando numerosas biotransformaciones en química farmacéutica para la preparación de medicamentos. Puede considerarse que el primer ejemplo del uso de un catalizador quiral no enzimático es debido a Bredig y Fajans,² quienes en 1908 estudiaron la descarboxilación del ácido canfórico en presencia de nicotina o quinina. Por otro lado, fue en 1931 cuando Shibata³ usó un catalizador de cobalto quiral para llevar a cabo la resolución cinética de una mezcla racémica.

El descubrimiento de que la L-dopa era útil en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson creó una gran demanda de este aminoácido no natural. El grupo de Knowles⁴ en Monsanto desarrolló en 1975 la difosfina (*R,R*)-dipamp, cuya estructura además de dos átomos de fósforo quirales también tiene un eje de simetría C_2 . Este ligando dio buenos excesos enantioméricos (90-95%) en la hidrogenación de deshidroaminoácidos y permitió la síntesis asimétrica de L-dopa a gran escala. Esta fue precisamente la primera síntesis asimétrica a escala industrial. En 1971, el grupo de Kagan⁵ demostró que no era necesario que la quiralidad de la fosfina estuviera en el átomo de fósforo, sino en la estructura carbonada y, además, que una difosfina era un ligando bidentado adecuado para el Rh. Así, la difosfina quiral (-)-diop, con un eje de simetría C_2 y derivada del ácido (+)-tartárico, era capaz de hidrogenar deshidroaminoácidos con enantio-selectividades de hasta un 72%. En 1980, el grupo de Noyori⁶ sintetizó una nueva fosfina con un eje de simetría C_2 y con quiralidad axial llamado binap. Este ligando forma un complejo catiónico binap-Rh(norbornadieno) que también cataliza la hidrogenación asimétrica de deshidroaminoácidos, dando los α -aminoácidos correspondientes con una alta pureza enantiomérica. Sin embargo, los complejos binap-Rh se han usado, sobre todo, en la isomerización de aminas alílicas⁷ que es un proceso que permite la síntesis industrial de (-)-mentol⁸ a partir de mircenol por la empresa japonesa Takasago. Posteriormente, complejos de binap-Ru han tenido aplicaciones espectaculares como catalizadores, como en la hidrogenación del ácido α -(2-naftil)acrílico a naproxeno con un 97% ee⁹ y acetilacetato de etilo a 3-hidroxi-butanoato de etilo con un 99% ee.¹⁰

Otro hito importante en el campo de la catálisis asimétrica usando complejos metálicos tuvo lugar en 1980, cuando Sharpless y Katsuki¹¹ describieron un método general para la epoxidación asimétrica de alcoholes alílicos usando hidro-

peróxido de *tert*-butilo y un catalizador formado por tetraisopropóxido de Ti y tartrato de dietilo. La Real Academia Sueca concedió en el año 2001 el Premio Nobel de Química a Knowles y Noyori por sus trabajos en reacciones de hidrogenación catalítica asimétrica y a Sharpless por su trabajo en reacciones de oxidación asimétricas. Desde 1980, se han llevado a cabo numerosas reacciones asimétricas catalizadas por metales de transición con altos grado de enantioselectividad tanto de creación de enlaces carbono-carbono, como redox.

Respecto al campo de la organocatálisis asimétrica el descubrimiento más interesante fue llevado a cabo en los años 1970s por dos grupos independientes; uno de Schering¹² y otro de Hoffmann-la-Roche,¹³ utilizando (*S*)-prolina como catalizador en aldolizaciones intramoleculares, conocida como reacción de Robinson, para dar intermedios útiles en la síntesis de esteroides y otros productos naturales. Esta es la primera reacción organocatalítica asimétrica de uso práctico en química orgánica sintética. Sin embargo, fue en el año 2000 cuando el término organocatálisis como metodología fue empleado dentro del campo de la catálisis asimétrica. Como primeros ejemplos reconocidos como organocatalíticos tenemos las investigaciones de List, Lerner y Barbas¹⁴ sobre reacciones aldólicas intermoleculares asimétricas vía enaminas utilizando L-prolina como catalizador quiral, y el grupo de MacMillan¹⁵ en reacciones de Diels-Alder asimétricas vía cationes iminio utilizando imidazolidinonas como catalizadores.

Respecto a las aplicaciones industriales de la catálisis asimétrica, desde 1990, como ya se mencionó anteriormente, las estrictas regulaciones sobre sustancias activas quirales ha aumentado enormemente la demanda de fármacos enantioméricamente puros y, por tanto, el desarrollo de la síntesis asimétrica. Así, los medicamentos quirales aprobados por la FDA desde 1992 hasta 2008 han variado desde un 30% hasta un 76%. Podemos ver en los gráficos de la Figura 1 como son los porcentajes de las entidades farmacéuticas de acuerdo con sus estructuras entre los años 2010-2012.¹⁶

Dichas estructuras están clasificadas en: compuestos aquirales, compuestos quirales sintéticos, racematos, productos naturales quirales y sus derivados, y péptidos y derivados biológicos, como vacunas, oligonucleótidos y oligosacáridos. Las transformaciones asimétricas más usadas utilizando catalizadores quirales, a nivel industrial,¹⁷ se pueden resumir en formación de enlaces C – C (cianhidrinas, ciclopropanos, adiciones conjugadas, alquilaciones, aldólicas y cicloadicio-

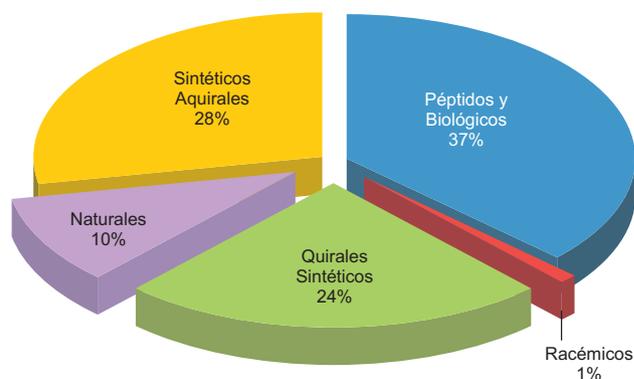


Figura 1. Listados de la *International Non-Proprietary Names* (INN).

nes 1,3-dipolares); hidrogenaciones/reducciones de enlaces C = C, C = O y C = N; oxidaciones; e hidrólisis. Podemos estimar que la estrategia más utilizada (en 37 de un total de 57 procesos industriales) se utilizan complejos metálicos.

Nuestra aportación a la catálisis asimétrica, llevada a cabo en la Universidad de Alicante, ha consistido en el diseño de nuevos organocatalizadores de síntesis sencilla a partir de productos de partida fácilmente accesibles, que puedan recuperarse fácilmente, bien como tales o soportados, y reusarse. Así mismo, se han puesto a punto metodologías que funcionan en condiciones de reacción suaves, que permiten utilizar disolventes acuosos o incluso sin disolvente con el fin de llevar a cabo procesos sostenibles. Por otro lado, también se ha trabajado con complejos metálicos utilizando ligandos recuperables así como los llamados “privilegiados”, por haber sido utilizados en numerosos procesos incluso a escala industrial y se han elegido metales poco contaminantes.

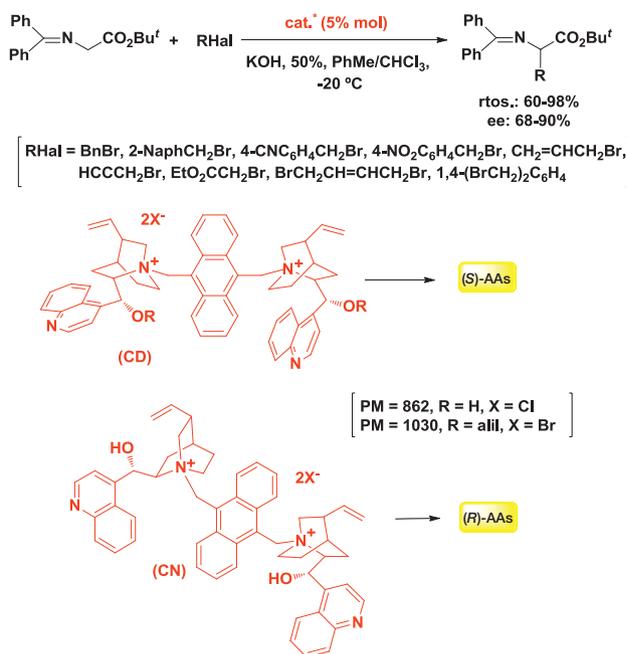
Organocatalizadores quirales. Sales de amonio cuaternario derivadas de *Cinchona*

En 1984 se llevó a cabo en Merck¹⁸ la alquilación asimétrica de indanonas utilizando una sal de amonio quiral derivada de cinconina como agente de transferencia de fase. Posteriormente, el grupo de O'Donnell¹⁹ llevó a cabo la alquilación de iminoésteres derivados de glicina con sales pseudoenantiómeras de cinconidinio (CD) y cinconinio (CN) como catalizadores con resultados modestos pero demostraron que podían preparar los *S* y *R* α -aminoácidos (AAs), respectivamente.

Continuando con nuestra línea de trabajo dirigida hacia la síntesis asimétrica de α -aminoácidos por alquilación de iminoésteres cíclicos y acíclicos en condiciones de transferencia de fase,²⁰ se eligieron como catalizadores quirales, derivados de las sales de amonio cuaternarias derivadas de alcaloides de *Cinchona* que permiten trabajar en condiciones de reacción sencillas como son el uso de bases inorgánicas acuosas, temperatura ambiente y sin atmósfera inerte.

En primer lugar se prepararon sales ancladas a polímeros a través del nitrógeno de la estructura de quinuclidina. Para ello, se utilizó la resina de Merrifield. En la reacción estándar de alquilación del glicinoiminoéster de benzofenona con bromuros bencílicos usando como base NaOH acuosa al 25%, en tolueno a 0 °C se obtuvieron los aductos con hasta un 90% de ee, siendo posible recuperar el polímero por filtración y reutilizarlo al menos 3 veces.²¹ Posteriormente se usaron como soporte de la sal de amonio unas pequeñas “linternas” de aproximadamente 1 cm de poliestireno clorometilado (con una carga de 75 μ mol de Cl/g) que podían recuperarse de la reacción con unas pinzas y volver a utilizarse.²² Estos catalizadores dieron resultados semejantes a los anteriores. La cinconidina también se alquiló en el átomo de nitrógeno con otra resina clorometilada como ArgoGel (0,4 mmol de Cl/g) y con la bromometilada Wang (1,19 mmol Br/g) con resultados inferiores para la alquilación con bromuro de bencilo (8% y 54% ee).²³ Con JandaJel (0,45-0,7 mmol de Cl/g) se obtuvo un 56% ee y con la resina de poliestireno tritilada (1,1 mmol de Cl/g) un 70% ee.²³

Otra estrategia consistió en anclar las sales de cinconidinio a un dendrímero utilizando los bromuros de Fréchet de 2^a y 3^a generación. Estos nuevos dendrímeros se ensayaron



Esquema 1. Síntesis de derivados de AAs organocatalizada por sales de *Cinchona* dimeras.

como catalizadores quirales en la alquilación estándar con bromuro de bencilo del iminoéster de glicina utilizando una bolsa de té fabricada con una membrana de diálisis para contener el catalizador. Los dendrímeros de segunda generación cuyo peso molecular es de 1103 y 1142, fueron los que dieron mejores resultados pero con solo hasta un 76% de ee.²⁴

Considerando que se podían unir dos unidades de cinconidina o cinconina al sistema antraceno por las dos posiciones 9 y 10, se clorometiló el antraceno en dichas posiciones y se prepararon los correspondientes catalizadores que denominamos “dímeros” cuyo peso molecular oscila entre 830 y 1030, adecuados para ser utilizados, como anteriormente, en una especie de bolsa de té preparada con una membrana de diálisis, y poder ser recuperados fácilmente. Estas sales de amonio dímeras resultaron ser muy buenos organocatalizadores tanto en reacciones de alquilación como en adiciones conjugadas asimétricas en condiciones de transferencia de fase en tiempos más cortos que los derivados de polímeros o de dendrímeros dando lugar a los aminoácidos correspondientes con buenos rendimientos y enantioselectividades (Esquema 1). Además, estos catalizadores pudieron ser recuperados por simple precipitación en éter y ser reutilizados sin necesidad de purificación.²⁵ Afortunadamente, el derivado de cinconina dio prácticamente los mismos resultados que las de cinconidina y fue posible obtener los *S* y *R* aminoácidos con parecida enantioselectividad después de una simple hidrólisis en medio ácido. Con el fin de mejorar la formación del par iónico entre la sal de amonio y el enolato se llevó a cabo el intercambio aniónico de los iones cloruro o bromuro por aniones menos coordinantes, como hexafluoroantimoniato y tetrafluoroborato. Estas nuevas sales dímeras dieron lugar a excesos enantioméricos más elevados del orden de 14 a 40 unidades, y pudieron también recuperarse por precipitación con éter.²⁶

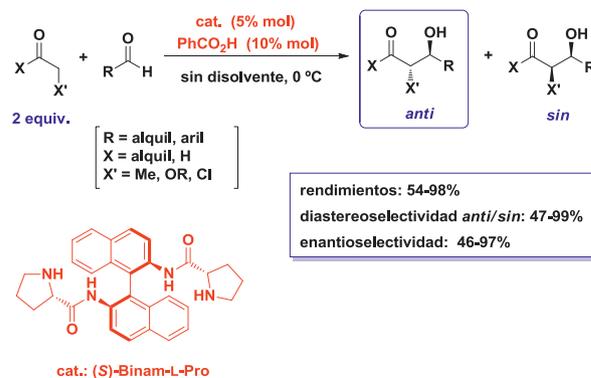
De estos resultados pudimos concluir que las sales dímeros de CD y CN son las más adecuadas en estas reacciones de alquilación de iminoglicinatos mediante catálisis de transferencia de fase, no sólo por su fácil preparación y recuperación, sino también porque pueden ser reusadas sin purificación adicional. Además pueden prepararse tanto los *R* como los *S* α -amino-ácidos prácticamente con igual enantioselectividad.

Organocatalizadores quirales. Prolinamidas y prolinotioamidas en reacciones aldólicas

La reacción aldólica es una de las reacciones de formación de enlaces C – C más importantes y ha sido aplicada en química fina y farmacéutica en procesos industriales. El gran desarrollo sintético experimentado, sobre todo por la reacción aldólica intermolecular asimétrica organocatalizada desde el año 2000, radica en que es posible trabajar con los dos componentes, donador y aceptor, sin ningún tipo de protección y en condiciones muy simples de reacción, dando lugar a los aldoles correspondientes con altos grados de regio- y estereoselectividad. El mecanismo por el que tiene lugar la reacción aldólica organocatalizada por L-prolina es a través de la formación de la enamina intermedia, mecanismo semejante al de las aldolasas de clase I, siendo el grupo ácido de la prolina el que activa al aceptor por formación de enlace de hidrógeno acercándolo a la enamina. Uno de los inconvenientes que tiene la L-prolina es su baja solubilidad en disolventes orgánicos.

Comenzamos a trabajar en este campo en 2004 con la idea de diseñar nuevas prolinamidas en las que una diamina quiral binaftílica llamada binam, fácilmente asequible y con simetría C_2 , estuviera unida a la prolina a través de un enlace amídico, y a la que designamos como binam-prolinamidas. El enlace amida daría robustez al organocatalizador y el hidrógeno del grupo amídico sería lo suficientemente ácido para formar enlaces de hidrógeno con el grupo carbonilo del electrófilo igual que ocurre con el grupo carboxilo de la prolina. Además, se aumentaría la solubilidad en medios orgánicos con lo que podría utilizarse una baja carga del organocatalizador y también se podría recuperar por extracción ácido-base dado el carácter básico de la unidad de pirrolidina.

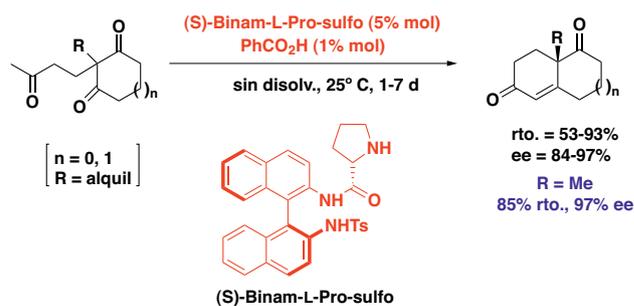
Nuestro grupo,²⁷ y a la vez los de Gryko²⁸ y de Benaglia,²⁹ encontramos simultáneamente que la combinación productiva era (*S*)-prolina y (*S*)-binam, o los correspondientes enantiómeros, para la reacción aldólica intermolecular de cetonas con aldehídos. Los mejores resultados se obtuvieron en DMF a la temperatura ambiente, o DMF acuosa (1:1) a 0 °C, con excesos enantioméricos comprendidos entre el 78 y el 95%, si bien era necesario utilizar un exceso de cetona.³⁰⁻³² Además, se pudo recuperar el catalizador por extracción ácido-base. Posteriormente, basándonos en investigaciones del grupo de Bolm³³ en los que se describía la reacción aldólica sin disolventes catalizada por L-Pro, decidimos ensayar estas condiciones con las binam-prolinamidas y ácido benzoico como co-catalizador. Fue posible reducir la cantidad de cetona a 2 equivalentes y reducir la carga de catalizador así como los tiempos de reacción. Se utilizaron diferentes cetonas así como aldehídos. Los aldoles correspondientes se obtuvieron con buenos resultados y el organocatalizador (*S*)-binam-L-Pro se pudo recuperar también en estas condiciones por extracción ácido-base con ácido clorhídrico 6 M (Esquema 2).^{34,35}



Esquema 2. Reacción aldólica asimétrica catalizada por (*S*)-binam-L-prolina sin disolvente.

Se preparó un nuevo catalizador bifuncional que tuviera binam como soporte de una unidad de prolina en forma de prolinamida, y la otra unidad fuera un grupo sulfonamida, es decir *N*-tosil-(*S*)-binam-L-Pro.³⁶ Este nuevo catalizador fue diseñado con el fin de reducir la cantidad del co-catalizador, el ácido benzoico, ya que el grupo sulfonamido también podría activar a través del enlace de hidrógeno el grupo carbonilo del componente aceptor. La reacción aldólica se llevó a cabo sin disolvente en ausencia y en presencia de agua (< 15% mol) a 0 °C con rendimientos de 27-98% y 79-98% ee. El aspecto más novedoso de este catalizador es su destacada actividad en reacciones aldólicas intramoleculares.^{36,37} La reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert se ensayó con diferentes organocatalizadores como L-Pro, (*S*)-prolinamida, (*S*)-pirrolidilmetilpirrolidina, (*S*)-2-pirrolidilbencimidazol, (*S*)-binam-L-Pro y *N*-tosil-(*S*)-binam-L-Pro [(*S*)-binam-L-Pro-sulfo] obteniéndose los mejores resultados con el último organocatalizador.³⁷ Estas condiciones se han utilizado para la síntesis general de diferentes cetonas con rendimientos de 53-93% y ee de 84-97% (Esquema 3).

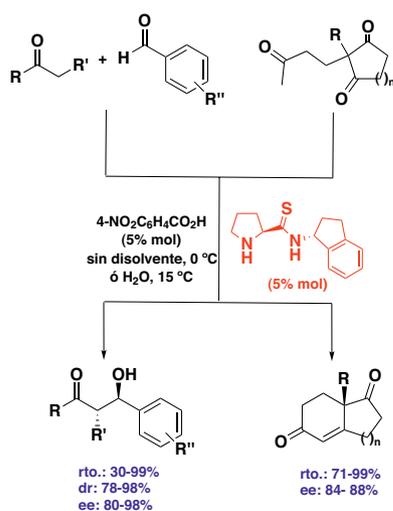
La síntesis del organocatalizador (*S*)-binam-L-Pro-sulfo y la anelación de Robinson se han llevado a cabo a escala de gramos en el caso de la cetona Wieland-Miescher (*R* = Me) en un procedimiento “one-pot” en dos pasos a partir de la adición de Michael de 2-metil-1,3-ciclohexanodiona a metilvinil cetona en presencia de Et_3N , seguida de adición del catalizador para que se produjera la reacción aldólica intramolecular. Así se obtuvo dicha cetona de Wieland-Miescher con un rendimiento del 85% y un ee del 97%.^{38,39}



Esquema 3. Reacción de Hajos-Parrish-Eder-Sauer-Wiechert catalizada por (*S*)-binam-L-Pro-sulfo.

Ya que el organocatalizador (*S*)-binam-L-Pro-sulfo no se pudo recuperar por extracción ácido-base como en el caso de (*S*)-binam-L-Pro, se decidió anclarlo a diferentes soportes sólidos, a través del grupo 4-vinilfenilsulfonilo a un polímero⁴⁰ o a gel de sílice⁴¹ mediante un procedimiento sol-gel. Los mejores resultados se lograron con el anclaje a gel de sílice, pudiendo reciclarse nueve veces en reacciones aldólicas intermoleculares y hasta cinco veces en las intramoleculares sin necesidad de purificación adicional (Esquema 3).

También se prepararon otras prolinamidas y prolinotioamidas más sencillas, que se han ensayado como organocatalizadores quirales en reacciones aldólicas. El hidrógeno del grupo NH presenta una acidez mayor en las tioamidas que en las amidas, así la acetamida tiene un pKa de 25,5 y la tioacetamida de 18,5. Consecuentemente, se favorece la formación de enlaces de hidrógeno más fuertes que con las prolinamidas. Por ello, se prepararon las prolinotioamidas derivadas de (*1S, 2R*)-*cis*-1-amino-2-indanol y de (*R*)-2-aminoindano y se ensayaron junto con las amidas como organocatalizadores en reacciones aldólicas inter- e intramoleculares. Estas reacciones se llevaron a cabo sin disolvente y también en agua, encontrándose que la prolinotioamida derivada del (*R*)-2-aminoindano, daba los mejores resultados tanto para la reacción aldólica inter- como intra-molecular.^{42,43} Hay que señalar que fue posible recuperar el organocatalizador por extracción con ácido clorhídrico 3 M y reusarlo después de purificarlo con una simple recristalización (Esquema 4). También en agua se han llevado a cabo las reacciones aldólicas intermoleculares utilizando la (*R*)-4-hidroxiprolinamida derivada del (*R*)-2-aminoindano soportada a gel de sílice por el grupo hidroxilo.⁴⁴ Este organocatalizador soportado se ha reutilizado hasta 10 veces con excesos enantioméricos de hasta un 92%.

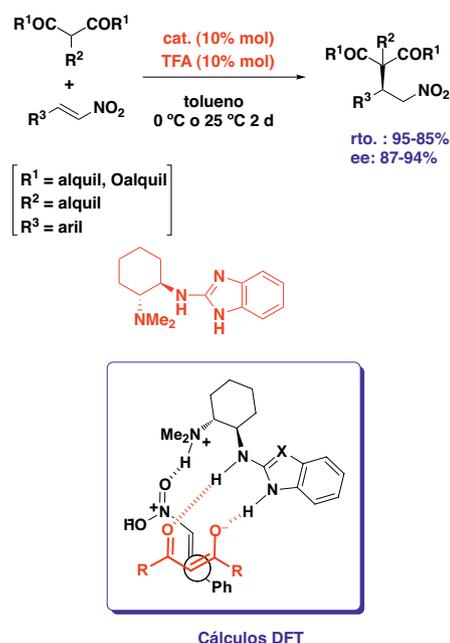


Esquema 4. Reacciones aldólicas con la (*S*)-prolinotioamida del (*R*)-2-aminoindano sin disolvente y en agua.

Organocatalizadores quirales. Bencimidazoles en adiciones conjugadas

La organocatálisis asimétrica basada en la formación de enlaces de hidrógeno se lleva a cabo con ácidos o bases de

Brønsted quirales y ha resultado ser una estrategia altamente eficiente, especialmente, en adiciones conjugadas.⁴⁵ De forma similar a la catálisis enzimática, en el estado de transición se forman enlaces de hidrógeno entre el sustrato y el catalizador. Dentro de este campo diseñamos unos nuevos catalizadores derivados de la *trans*-ciclohexano-1,2-diamina quiral, cuyos dos enantiómeros son comercialmente asequibles, unida a la posición 2 del bencimidazol. Este tipo de catalizador quiral tendría carácter bifuncional, ya que actuaría de un lado como base de Brønsted por poseer un grupo amino terciario y por el otro lado el grupo 2-aminobencimidazol actuaría como ácido de Brønsted formando enlaces de hidrógeno. Debido a estas características estructurales, también se podrían recuperar por extracción ácido-base. Una de las reacciones conjugadas más estudiadas es la adición de nitro-Michael. Para tal fin se eligió la adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos a nitroalquenos. La adición conjugada se llevó a cabo en presencia de 10% molar del bencimidazol quiral y de ácido trifluoroacético como co-catalizador, en tolueno a temperatura ambiente y a 0 °C con buenos rendimientos y enantioselectividades.⁴⁶ La recuperación del catalizador pudo llevarse a cabo por extracción ácido-base (Esquema 5).

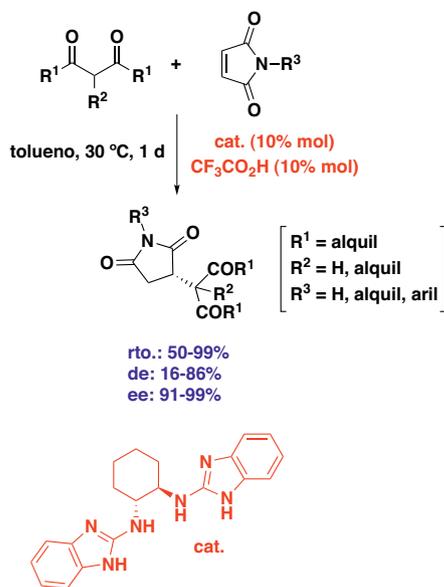


Esquema 5. Adición conjugada de compuestos 1,3-dicarbonílicos a nitroalquenos catalizada por el 2-aminobencimidazol quiral.

De los cálculos DFT para la reacción entre el catalizador derivado del 2-aminobencimidazol, β -nitroestireno, y malonato de dimetilo o acetilacetona como nucleófilos, se pudo observar que de los dos estados de transición el de menor energía de activación correspondía a la formación de dos enlaces de hidrógeno entre el bencimidazol y el compuesto 1,3-dicarbonílico (Esquema 5). Asimismo, el estado de transición que da lugar al enantiómero *R* es unas 4 kcal/mol más bajo en energía que el del *S*, coincidiendo con los datos experimentales.

Este tipo de catalizadores se ensayaron en otra adición conjugada, la adición de compuestos 1,3-dicarbonílicos a

maleimidias. En este caso, el sistema dímero portador de dos unidades de bencimidazol fue el organocatalizador más adecuado siendo necesaria la presencia de ácido trifluoroacético como co-catalizador. La adición tiene lugar con buenos a excelentes rendimientos y enantioselectividades, y moderadas diastereoselectividades.^{47,48} En este caso, el organocatalizador pudo ser precipitado y recuperado, junto con el ácido trifluoroacético en forma de sal, por tratamiento de la mezcla de reacción con isopropanol (Esquema 6).



Esquema 6. Adición conjugada de compuestos 1,3-dicarbonílicos a maleimidias catalizada por el bis(2-aminobencimidazol) quiral.

Los estudios computacionales resultaron ser mucho más complicados que los anteriores. Los estados de transición para la adición de acetilacetona en ausencia de ácido $\text{ET}_{\text{A}_2}(\text{S})$ y $\text{ET}_{\text{A}_2}(\text{R})$ presentan una diferencia de energía de activación de 1,7 kcal/mol, lo cual está de acuerdo con el 51% ee obtenido en esas condiciones experimentales. La formación de un enlace de hidrógeno intramolecular entre las dos unidades de bencimidazol protonadas y sin protonar genera un espacio muy amplio en el que los cuatro átomos de hidrógeno mostrarían una baja selectividad en la coordinación con la maleimida y la acetilacetona. Por el contrario, incluyendo una molécula de ácido trifluoroacético, el anión trifluoroacetato es capaz de enlazarse a las dos unidades de bencimidazol eliminando la formación del enlace de hidrógeno intramolecular entre ellas y generando un espacio menor entre los 4 átomos de H. Los estados de transición $\text{ET}_{\text{B}_2}(\text{S})$ y $\text{ET}_{\text{B}_2}(\text{R})$ presentan una diferencia de energía de activación de más de 4 kcal/mol, que justificaría el 94% de ee obtenido en presencia de ácido trifluoroacético (Figura 2).⁴⁸ Finalmente, el hecho experimental según el cual el malonato sólo da buenas enantioselectividades sin ácido trifluoroacético indica que el proceso tiene lugar a través de estados de transición tipo A (Figura 2). Los cálculos de energía de activación de estados de transición tipo A predicen un 86% ee, siendo el experimental del 81%.

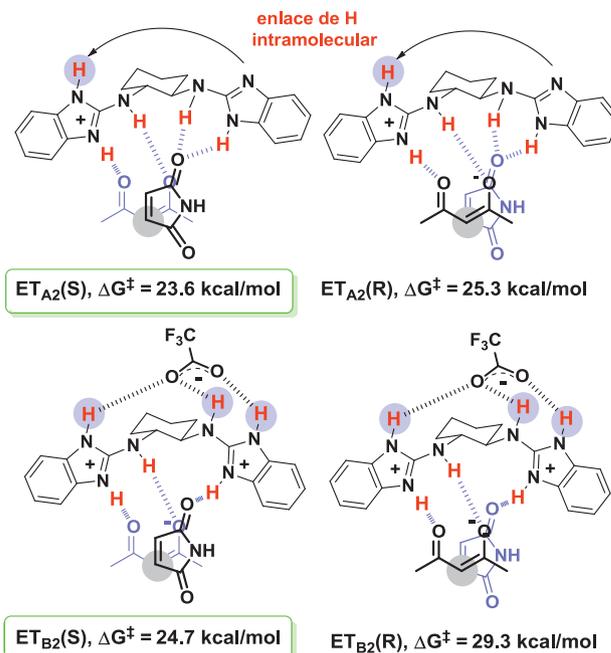


Figura 2. Estados de transición de menor energía para la adición de acetilacetona a maleimida catalizada por el bis(2-aminobencimidazol).

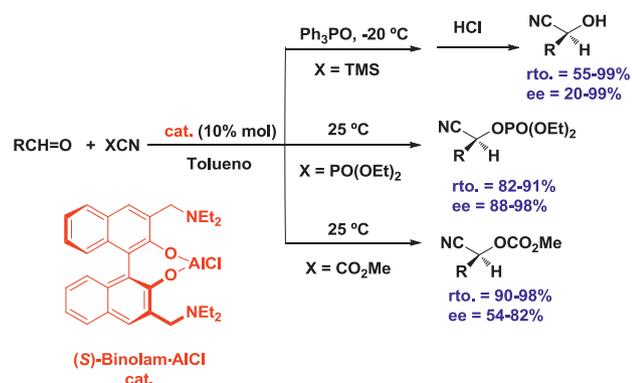
Complejos metálicos quirales. Complejos de Al y binolam en hidrocianaciones

Las cianhidrinas enantioméricamente enriquecidas son muy importantes en química fina y farmacéutica.⁴⁹ Los métodos más generales para la síntesis asimétrica de cianhidrinas se basan en la adición de una fuente de cianuro a aldehídos de acuerdo con dos estrategias catalíticas: (a) activando el aldehído con un ácido de Lewis quiral y (b) activando la fuente de cianuro con una base de Lewis o de Brønsted quiral.

En 2001 nos planteamos la posibilidad de utilizar un catalizador bifuncional que, además de ser un ácido de Lewis, también fuera portador de un grupo amino en su estructura con el fin de activar a los dos reactivos en un complejo ternario.⁵⁰ Para ello se eligieron ligandos con estructura de binol con sustituyentes dialquilaminometil en las posiciones 3 y 3' a los que denominamos binolams.⁵¹ Los grupos hidroxilo pueden coordinarse al metal, en este caso el aluminio, de forma covalente formado alcoholatos, y además permitirían la recuperación del ligando por extracción ácido-base dado su carácter netamente básico. De todos los binolams preparados, el derivado de la dietilamina fue el más fácil de aislar y el más estable.

La cianosililación de aldehídos se pudo llevar a cabo con el complejo derivado del binolam y del cloruro de dimetilaluminio (Esquema 7). Así se adicionó el cianuro de trimetilsililo de forma altamente enantioselectiva tanto a aldehídos aromáticos como alifáticos.^{52,53} La presencia de Ph_3PO fue crucial y de acuerdo con los cálculos DFT se propuso un estado de transición en el que dicho aditivo se coordinaría al aluminio y el grupo amino terciario captaría el protón del HCN, por lo que funcionaría como base de Brønsted (Figura 3A).

El mismo catalizador fue capaz de promover la cianofosforilación de los mismos aldehídos a temperatura ambiente y en ausencia de aditivos, en tiempos de reacción más cor-



Esquema 7. Cianaciones de aldehídos catalizadas por (S)-binolamAlCl.

tos y con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema 7).^{54,55} En este caso la existencia de un fuerte efecto no lineal sugiere que la especie catalítica es el complejo monómero en equilibrio con especies dimeras u oligómeras inactivas. De las dos posibles rutas (a) cianación seguida de fosforilación o (b) cianofosforilación directa, los estudios computacionales (HF/6-31G*) apoyaron la primera que fue la que dio lugar a barreras de energía más bajas y está de acuerdo con la presencia de trazas de HCN en el cianofosfonato de etilo (Figura 3B).

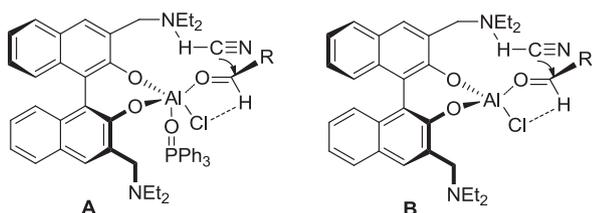


Figura 3. Complejos ternarios correspondientes a la cianosililación (A) y cianofosforilación (B).

La cianoformilación de aldehídos se pudo realizar usando cianoformiato de metilo, a temperatura ambiente (Esquema 7).^{56,57} En este caso los excesos enantioméricos no son tan altos como en la cianofosforilación. Sin embargo, los cianocarbonatos fueron los únicos derivados que son configuracionalmente estables en medio ácido, por lo que pueden ser sometidos a hidrólisis para dar los α-hidroxiácidos y a alcoholisis para dar los α-hidroxiésteres. El derivado de binolam con configuración *S_a* conduce a las cianhidrinas *R* y viceversa. Por otro lado, el tratamiento con ácido clorhídrico acuoso 6 M, permitió la recuperación del ligando binolam.

Algunos ejemplos representativos de la aplicación de las cianhidrinas preparadas a la síntesis de diversos productos naturales fueron: los amidoalcoholes naturales (-)-aegelina y (-)-tembamida, un intermedio del ácido coriólico, así como la feromona del gusano de la harina *Tenebrio molitor* L. También se prepararon las cianhidrinas que son intermedios para la síntesis de productos de interés por su actividad biológica como el clopidogrel, el esfenvalerato, y la epotilona A (Figura 4).^{58,59}

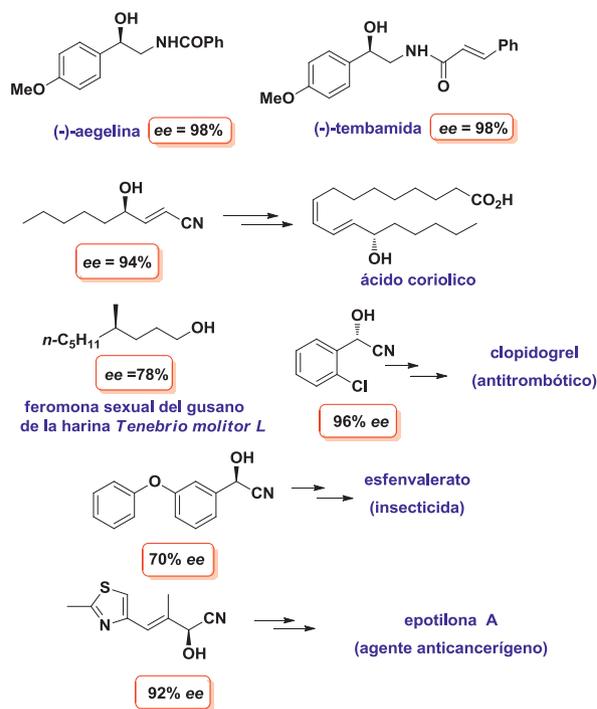
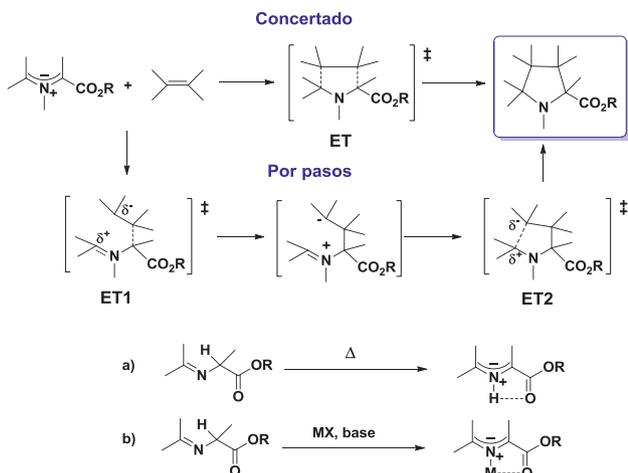


Figura 4. Síntesis de cianhidrinas y derivados.

Podemos concluir que en estas reacciones de cianación enantioselectiva, el diseño de un complejo formado por el binolam de la dietilamina y aluminio demostró ser altamente eficiente en reacciones de cianación de aldehídos aromáticos y alifáticos con altos rendimientos químicos y ópticos, siendo posible la recuperación del ligando quiral.

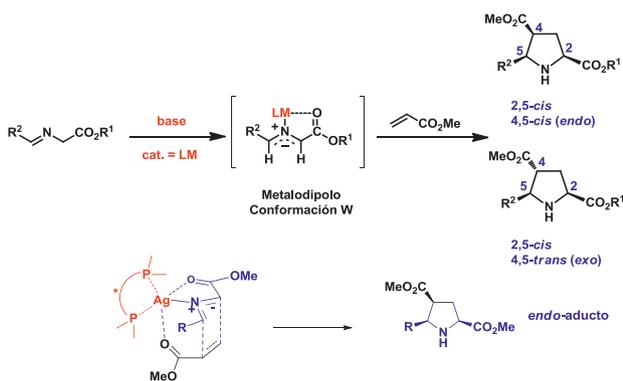
Complejos metálicos quirales. Complejos de plata y oro con ligandos fosforados en cicloadiciones 1,3-dipolares

El concepto de cicloadición 1,3-dipolar (1,3-DC) es debido a Huisgen; que, en 1963, lo definió como una cicloadición [$\pi 4s + \pi 2s$] supra-supra entre una especie denominada 1,3-dipolo y un alqueno o alquino denominado dipolarófilo, que reaccionan a través de un estado de transición aromático de 6 electrones.⁶⁰ Los iluros de azometino estabilizados por un grupo carboxilato son dipolos especialmente importantes ya que se preparan fácilmente a partir de iminoésteres derivados de α-aminoácidos y dan lugar a prolina altamente sustituidas, pudiéndose generar en una sola operación sintética hasta cuatro estereocentros en el anillo de cinco miembros. Son procesos controlados por el HOMO del dipolo y el LUMO del dipolarófilo, si se trata de un proceso concertado, y por la polaridad del enolato y de la olefina deficiente de electrones si se trata de un proceso por pasos (Esquema 8). Los iluros de azometino estabilizados han de generarse *in situ*, generalmente a partir de iminoésteres, bien mediante un proceso térmico de desplazamiento 1,2-prototrópico o mediante una base para llevar a cabo la enolización y una sal metálica que favorece la coordinación intramolecular. El último proceso es el que transcurre en condiciones más suaves y permite controlar la geometría del dipolo (Esquema 8).



Esquema 8. Mecanismo de la cicloadición 1,3-dipolar y formación de iluros de azometino estabilizados.

En el ejemplo representativo de la reacción 1,3-dipolar entre un metalodipolo y un ester acrílico, el control de la diastereoselectividad 2,5 viene determinado por la geometría del dipolo. Así el metalodipolo puede presentar cuatro conformaciones posibles de las cuales la W es la más estable. Esta conformación da lugar a los diastereoisómeros 2,5-*cis*. La configuración relativa 4,5 viene determinada por la aproximación *endo/exo* de los dos componentes. Así, el *endo*-cicloadducto es el que tiene una relación 4,5-*cis*, mientras que en el *exo*-cicloadducto la relación es 4,5-*trans*. Podemos apreciar que la aproximación *endo* está favorecida en el caso de los metalodipolos, ya que en este caso el metal plata puede coordinarse al grupo carbonilo del dipolarófilo, que en este caso es el acrilato de metilo (Esquema 9).



Esquema 9. Diastereoselectividad en las cicloadiciones 1,3-dipolares de metalodipolos y acrilato de metilo.

A pesar de que es posible controlar los aspectos regio y estereoquímicos utilizando una base y una sal metálica, no fue hasta el año 1991 cuando se utilizaron sales de cobalto y de manganeso con 2-aminoalcoholes como catalizadores quirales, pero en cantidades estequiométricas.⁶¹ Tuvo que transcurrir una década hasta que fue posible llevar a cabo la reacción enantioselectiva utilizando cantidades subestequiométricas de un catalizador quiral. El grupo de Zhang

describió por primera vez la reacción dipolar de iminoésteres de glicina con maleato de dimetilo, utilizando 3% mol del complejo formado in situ entre AgOAc y una ferrocenildifosfina quiral, diisopropiletilamina como base, en tolueno a 0 °C.⁶² Los correspondientes cicloadductos, que son prolina altamente sustituidas, se obtuvieron mayoritariamente con configuración *endo* y con excesos enantioméricos comprendidos entre un 52 y un 97%. En los años siguientes, numerosos grupos desarrollaron nuevos catalizadores basados en sales de Ag y ligandos bidentados y también de Cu(I) y Cu(II) con difosfinas y ligandos P,N y P,S. Otro metales como Zn(II), Ni(II) y Ca(II), normalmente con ligandos quirales dinitrogenados, han sido menos utilizados en esta reacción 1,3-DC de iminoésteres derivados de α -aminoácidos.^{63,64} Normalmente se obtienen los aductos *endo* mayoritariamente, y sólo en el caso de los metalodipolos de Cu se observa en algunos casos, por ejemplo con la *N*-fenilmaleimida como dipolarófilo, la formación mayoritaria de los aductos *exo*.

El grupo de GlaxoSmithKline (GSK) describió en 2005 la primera generación⁶⁵ y, posteriormente, la segunda⁶⁶⁻⁶⁸ y tercera generaciones, de una serie de prolina (Figura 5), derivadas de la 1,3-DC de iminoésteres con acrilatos con potente actividad como inhibidores del virus de la hepatitis C (VHC). Estas prolina bloquean la ARN-polimerasa ARN-dependiente del virus, y la última molécula (GSK 625433) ha mostrado una actividad muy potente selectivamente contra la polimerasa del HCV de genotipo 1a y 1b.⁶⁹ Del análisis retrosintético de la unidad de prolina se puede deducir que pueden sintetizarse mediante una 1,3-DC *endo*. En el año 2005 fue cuando nos propusimos llevar a cabo la síntesis diastereoselectiva^{70,71} y también la enantioselectiva de este tipo de compuestos mediante reacciones 1,3-DC de iluros de azometino estabilizados catalizadas por complejos de Ag(I) quirales.

Dado que los aminoácidos α -sustituidos presentan una mayor congestión estérica en el estado de transición de la cicloadición 1,3-dipolar, se pensó en utilizar un ligando monodentado fosforado que fuera accesible y de probada eficiencia en catálisis asimétrica. Por ello, se eligieron los fosforamiditos derivados de binol. Ligandos monodentados como éstos no se habían usado en este tipo de cicloadiciones dipolares. Las reacciones de optimización indicaron que el complejo de perclorato de plata con el fosforamidito S_a,R,R en relación 1:1 dio los mejores resultados dando lugar a la prolina enantiopura de configuración *S* (Esquema 10). Se estudió el rango de aplicación con diferentes iminoésteres

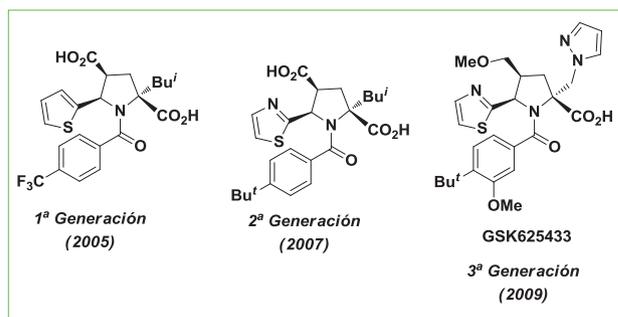
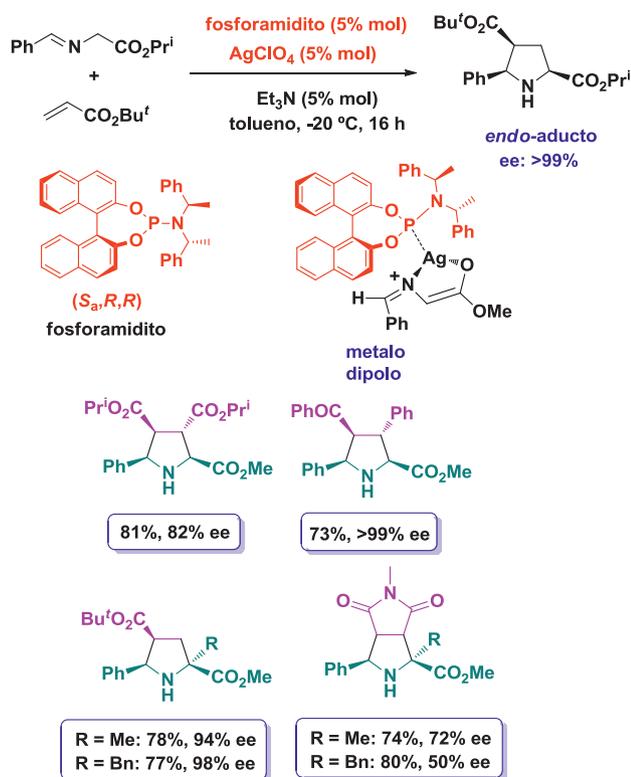


Figura 5. Candidatos desarrollados por GlaxoSmithKline como inhibidores de polimerasa del virus de la hepatitis C.

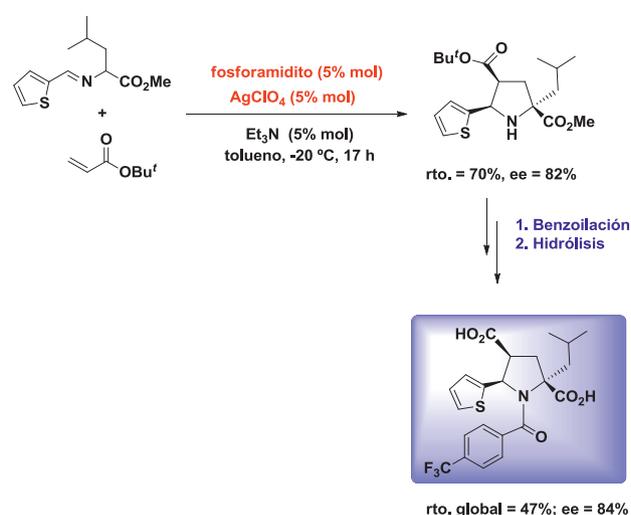


Esquema 10. 1,3-DC asimétricas catalizadas por (*S_a*,*R,R*)-fosforamidito·AgClO₄ y Et₃N en tolueno.

res de aminoácidos y dipolarófilos. En todos los casos, se obtuvieron los cicloaductos *endo* con resultados excelentes (Esquema 11). Con ello se demostró que estos tipos de complejos fosforamidito-plata eran catalizadores versátiles para las cicloadiciones 1,3-dipolares de iluros de azometino.⁷²⁻⁷⁴ Los cálculos DFT (B3LYP/LanL2DZ&6-31G*+ΔZPVE) para la cicloadición con acrilato de *tert*-butilo indicaron que la reacción era por pasos siendo la adición, y que el aducto *endo* era 10 kcal/mol más bajo en energía que el *exo*, debido a que es en el *endo* donde se produce la interacción entre la plata y el dipolarófilo. De los dos posibles estados de transición *endo* la diferencia de energía es de 5 kcal/mol, lo que justifica los resultados experimentales.

Este proceso se aplicó a la síntesis del agente antiviral inhibidor de la polimerasa del VHC de primera generación. La prolina precursora se preparó mediante este procedimiento de catálisis asimétrica usando leucina como aminoácido de partida. Esta etapa clave transcurre con un 70% de rendimiento y un 82% de ee. Transformaciones sencillas posteriores conducen al antiviral en un 47% de rendimiento global y un 84% de ee (Esquema 11).⁷⁴

Continuamos con la síntesis del inhibidor de la hepatitis C de segunda generación, obteniendo resultados muy pobres con los complejos de fosforamidito tanto de plata como de oro. Decidimos utilizar binap como ligando, cuya eficiencia en forma de complejos de plata había sido muy alta pero solamente en cicloadiciones con *N*-metilmaleimida y H1,2-bis(fenilsulfonil)etileno.^{75,76} Por ello se pensó en utilizar otros complejos derivados del ligando privilegiado binap tanto con plata como con oro(I). El uso de los complejos catiónicos de



Esquema 11. Síntesis enantioselectiva del inhibidor del VHC de primera generación.

oro(I), se justifica porque formaría complejos lineales con distancias más largas que la plata, con lo cual serían capaces de acomodar más fácilmente todos los componentes de la cicloadición en el estado de transición. No obstante, en este caso hay que enfrentarse a la aun menor oxofilia del Au frente a la Ag, de ahí que apenas se conozcan ejemplos en los que se utilicen complejos quirales de Au en cicloadiciones 1,3-dipolares. Solo el grupo de Toste ha utilizado los complejos Cy-Segphos·(AuOBz)₂ en 1,3-DC utilizando iluros de azometino mesoiónicos (munchnonas) que dan lugar a los *exo*-cicloaductos con buenos rendimientos y enantioselectividades.^{77,78} Decidimos abordar este proceso utilizando complejos de binap y de cloruro de oro con una relación 1:1 y 1:2 y diferentes carboxilatos de plata para generar los complejos catiónicos de oro. De todos los complejos ensayados, el complejo 1:1 binap·AuTFA, que es un dímero, dio los cicloaductos *endo* con buenos rendimientos y enantioselectividades; la reacción del complejo binap·AgTFA también dio prácticamente los mismos resultados (Esquema 12).^{79,80} Respecto a la naturaleza de los complejos de Au, encontramos que habían sido preparados y caracterizados por métodos espectroscópicos y por difracción de rayos X por el grupo de Puddephatt.⁸¹ Dado que el complejo 1:1 (S)-binap trifluoroacetato de oro(I) es dímero, estudiamos los efectos no-lineales que resultaron ser positivos tanto con los datos experimentales como con los cálculos computacionales.

Los cálculos sobre la geometría de los complejos de binap con Au y Ag con el iluro del bencilidenglicinato de metilo se llevaron a cabo a un nivel de teoría ONIOM(B3LYP/LanL2DZ:UFF) (Figura 6).⁸⁰

El catión Ag⁺ resultó ser tetraédrico y estar coordinado al átomo de P del binap y al O y al N del iluro, quedando bloqueada la cara (2*Re*,5*Si*) (Figura 6A). En el caso del complejo monómero de Au, este catión se encuentra unido al P del binap y al N del iluro. En este caso, la distancia Au-O es 0,3 Å mayor que en el complejo de Ag (Figura 6B). Esta coordinación tan débil hace que el dipolo esté más alejado del metal y que el ataque al dipolarófilo se realice indistintamente por las

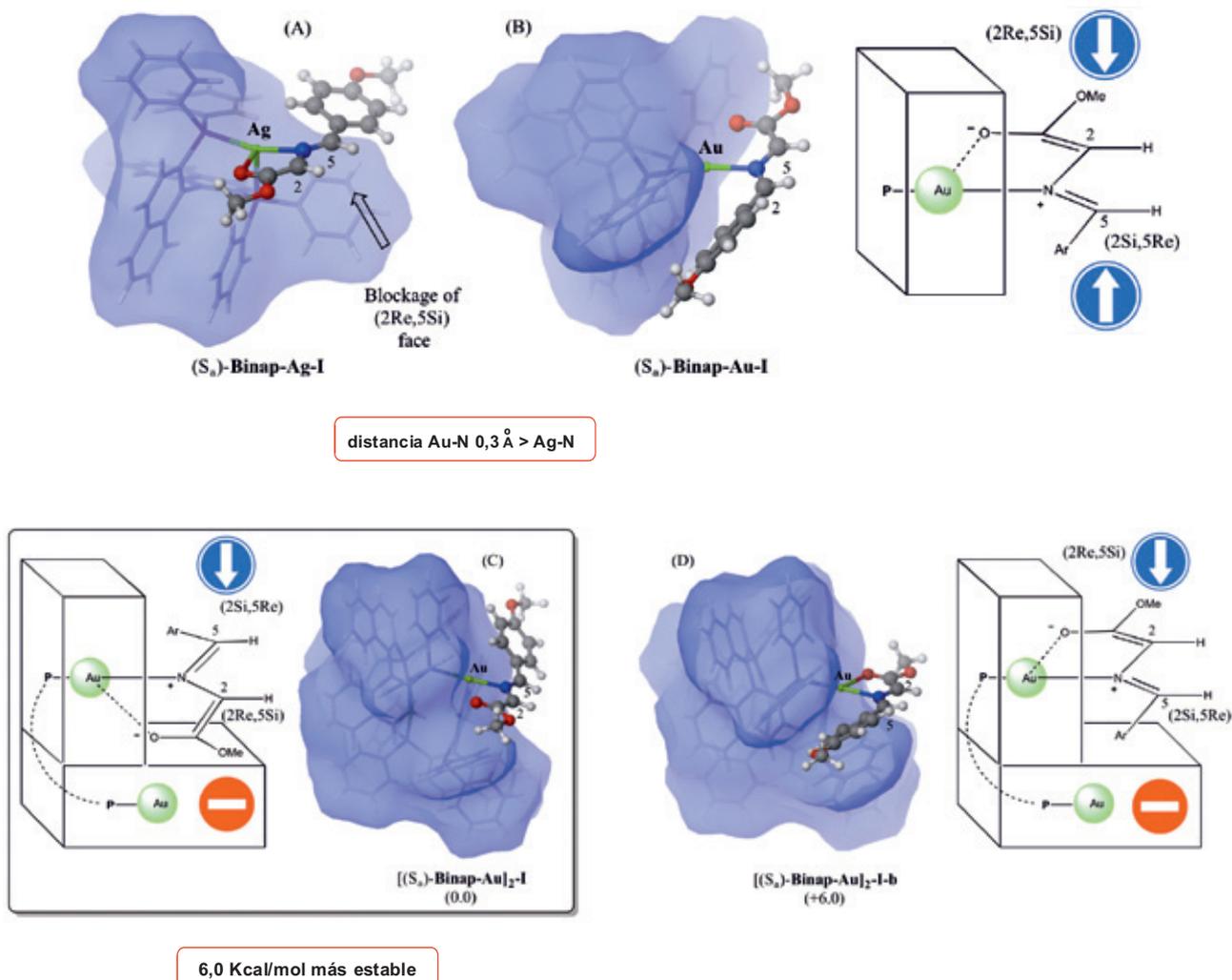


Figura 6. Metalodipolos de Ag y Au del bencilidenglicinato de metilo. Figura tomada de la referencia 80.

dos caras proquirales. En el caso del complejo homodímero, es justamente la otra unidad del complejo binap·AuTFA la que bloquea la cara inferior y, curiosamente, la conformación de la izquierda (Figura 6C) es 6 kcal/mol más estable que la de la derecha (Figura 6D), explicando la aproximación del dipolarófilo para dar el aducto con la configuración que resulta experimentalmente (Figura 6C).

Se llevaron a cabo cicloadiciones con diferentes iminoglicinatos y dipolarófilos como maleimidias, 1,2-bis(fenilsulfonil)etileno, chalcona y nitroestireno observándose en general resultados ligeramente superiores en el caso del complejo [(S)-binap·AuTFA]₂ que con el de AgTFA. También el complejo de Au resultó ser superior al de Ag en la cicloadición dipolar de aminoácidos α -sustituídos. Los resultados más destacables se obtuvieron al llevar a cabo la síntesis del inhibidor del VHC de segunda generación. En el caso del complejo homodímero de Au se obtuvo la prolina correspondiente con un 99% de ee mientras que el de plata dió lugar al aducto con solo un 40% de ee. Transformaciones posteriores nos permitieron aislar el inhibidor en un 63% de rendimiento global y enantioméricamente puro (Esquema 13).⁸²

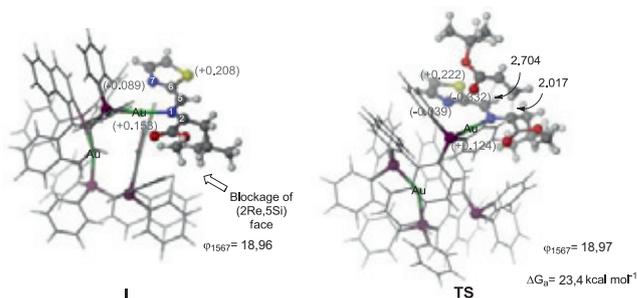
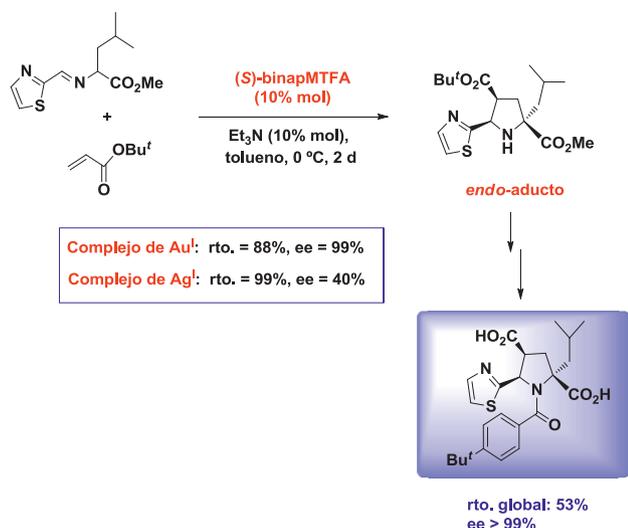


Figura 7. Metalodipolo de Au y ET de la 1,3-DC del esquema 13. Figura tomada de la referencia 82.

Los cálculos DFT a un nivel de teoría ONIOM(B3LYP/LanL2DZ:UFF) sobre la cicloadición anterior catalizada por [(S)-binap·AuTFA]₂, indicaron que el dipolo I se encuentra mono-coordinado al átomo de Au a través del N imínico (Figura 7).⁸¹ El estado de transición (TS) indica que la cicloadición es concertada pero asincrónica, siendo la distan-



Esquema 13. Síntesis enantioselectiva del inhibidor del VHC de segunda generación.

cia del nuevo enlace C – C (2,017 Å) de la etapa de adición de Michael más corta que la del enlace C – C (2,704 Å) de la reacción Mannich final. También se observa una cierta interacción estabilizante entre el átomo de Au y el N del tiazol. Esta interacción corrige la conformación plana del iluro de azometino, minimizando el posible impedimento estérico con el *tert*-butilo del acrilato.

Conclusiones

Cabe resaltar que en nuestras aportaciones en catálisis asimétrica homogénea se ha tratado de conseguir procesos sostenibles. En el campo de la organocatálisis se han diseñado catalizadores quirales fácilmente accesibles, capaces de trabajar en condiciones suaves y incluso en agua y sin disolventes. Estos compuestos han podido ser recuperados fácilmente bien por filtración o por extracción ácido-base. Los procesos estudiados han permitido la síntesis de α -aminoácidos, aldoles, cicloalquenos, γ -nitrocetonas o nitroésteres, y succinimidas enantioméricamente enriquecidos. En el campo de la catálisis con complejos metálicos, se han elegido ligandos recuperables tipo binolam en el caso de los derivados de aluminio y ligandos fosforados privilegiados fácilmente accesibles en el caso de los metales nobles, en ambos casos usando metales poco contaminantes. Estos procesos catalíticos han permitido la síntesis de cianhidridinas y prolinas enantioméricamente enriquecidas. Todas estas investigaciones nos han permitido conocer diferentes aspectos y posibilidades de la catálisis asimétrica que nos acercan a los resultados de los procesos enzimáticos, aunque todavía estamos muy lejos de alcanzar los niveles de precisión y de control que tienen lugar en los seres vivos.

Agradecimientos

Quiero agradecer en primer lugar a todos mis colaboradores por sus contribuciones, especialmente a lo largo de los últimos 25 años en la Universidad de Alicante y también

a los grupos que han llevado a cabo los cálculos teóricos. El desarrollo de nuestras investigaciones en química básica no hubiera sido posible sin la financiación de los diferentes Ministerios y Agencias nacionales así como de la Generalitat Valenciana y de la Universidad de Alicante a los cuales estamos muy agradecidos. Finalmente quiero agradecer a la Real Academia de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales por haberme aceptado como académica de número.

Bibliografía

1. Para definiciones de terminología estereoquímica ver: E. L. Eliel, S. H. Wilen en *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons, New York, **1994**.
2. G. Bredig, K. Fajans, *Ber. Dtsch. Chem. Ger.* **1908**, *41*, 752.
3. Y. Shibata, Y. Tanaka, S. Goda, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1931**, *6*, 210.
4. W. S. Knowles, M. J. Sabacky, B. D. Vineyard, D. J. Weinkauff, *J. Am. Chem. Soc.* **1975**, *97*, 2567.
5. T. P. Dang, H. B. Kagan, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1971**, 481.
6. A. Miyashita, A. Yasuda, H. Tanaka, K. Toriumi, T. Ito, T. Souchi, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.
7. K. Tani, T. Yamagata, S. Otsuka, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, T. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 600.
8. K. Tani, T. Yamagata, S. Akutagawa, H. Kumobayashi, T. Taketomi, H. Takaya, A. Miyashita, R. Noyori, S. Otsuka, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5208.
9. T. Ota, H. Takaya, M. Kitamura, K. Nagai, R. Noyori, *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 3174.
10. R. Noyori, T. Ohkuma, M. Kitamura, H. Takaya, N. Sayo, H. Kumobayashi, S. Akutagawa, *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 5856.
11. T. Katsuki, K. B. Sharpless, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 5974.
12. U. Eder, R. Wiechert, G. Sauer, German Patent DE 2014757, 1971; *Chem. Abstr.* **1972**, *76*, 14180.
13. Z. G. Hajos, D. R. Parrish, German Patent DE 2102623, 1971; *Chem. Abstr.* **1972**, *76*, 59072.
14. B. List, R. A. Lerner, C. F. Barbas III, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 2395.
15. K. A. Ahrendt, C. J. Borths, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 4243.
16. Datos de la página: <http://bit.ly/1gbgCcu>, visitada el 12/03/2014.
17. *Asymmetric Catalysis on Industrial Scale*, Eds., H. U. Blaser, H.-J. Federsel, Wiley-VCH, Weinheim, **2010**.
18. U. H. Dolling, P. Davis, E. J. J. Grabowski, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 446.
19. M. J. O'Donnell, W. D. Bennett, S. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 2353.
20. C. Nájera, *Synlett* **2002**, 1388.
21. R. Chinchilla, P. Mazón, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 3277.
22. R. Chinchilla, P. Mazón, C. Nájera, *Adv. Synth. Catal.* **2004**, *346*, 1186.
23. R. Chinchilla, P. Mazón, C. Nájera, *Molecules* **2004**, *9*, 349.
24. G. Guillena, R. Kreiter, R. van der Coevering, R. J. M. Klein Gebbink, G. van Koten, P. Mazón, R. Chinchilla, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3705.

25. R. Chinchilla, P. Mazón, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 927.
26. R. Chinchilla, C. Nájera, P. Mazón, F. J. Ortega, *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2603.
27. G. Guillena, M. C. Hita, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 729.
28. D. Gryko, B. Kowalczyk, L. Zawadzki, *Synlett* **2006**, 1059.
29. S. Guizzetti, M. Benaglia, L. Pignataro, A. Puglisi, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 2754.
30. G. Guillena, M. C. Hita, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1027.
31. G. Guillena, M. C. Hita, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1493.
32. G. Guillena, M. C. Hita, C. Nájera, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 1272.
33. B. Rodríguez, T. Rantanen, C. Bolm, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 6924.
34. G. Guillena, M. C. Hita, C. Nájera, S. F. Vióñez, *Tetrahedron: Asymmetry* **2007**, *18*, 2300.
35. G. Guillena, M. C. Hita, C. Nájera, S. F. Vióñez, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5963.
36. G. Guillena, C. Nájera, S. F. Vióñez, *Synlett* **2008**, 3031.
37. B. Bradshaw, G. Etxebarria-Jardi, J. Bonjoch, S. F. Vióñez, G. Guillena, C. Nájera, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 2482.
38. B. Bradshaw, G. Etxebarria-Jardi, J. Bonjoch, S. F. Vióñez, G. Guillena, C. Nájera, *Org. Synth.* **2011**, *88*, 330.
39. S. F. Vióñez, G. Guillena, C. Nájera, B. Bradshaw, G. Etxebarria-Jardi, J. Bonjoch, *Org. Synth.* **2011**, *88*, 317.
40. A. Bañón-Caballero, G. Guillena, C. Nájera, *Green Chem.* **2010**, *12*, 1599.
41. A. Bañón-Caballero, G. Guillena, C. Nájera, E. Faggi, R. M. Sebastián, A. Vallribera, *Tetrahedron* **2013**, *69*, 1307.
42. D. Almaşi, D. A. Alonso, A. N. Balaguer, C. Nájera, *Adv. Synth. Catal.* **2009**, *351*, 1123.
43. D. Almaşi, D. A. Alonso, C. Nájera, *Adv. Synth. Catal.* **2008**, *350*, 2467.
44. A. Monge-Marcet, X. Cattoën, D. A. Alonso, C. Nájera, M. W. C. Man, R. Pleixats, *Green Chem.* **2012**, *14*, 1601.
45. *Science of Synthesis, Asymmetric Organocatalysis 2, Brønsted Base and Acid Catalysts, and Additional Topics*, Ed. K. Maruoka, Thieme, Stuttgart, **2012**.
46. D. Almaşi, D. A. Alonso, E. Gómez-Bengoa, C. Nájera, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 6163.
47. E. Gómez-Torres, D. A. Alonso, E. Gómez-Bengoa, C. Nájera, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 6106; *Synfacts* **2012**, *8*, 0100.
48. E. Gómez-Torres, D. A. Alonso, E. Gómez-Bengoa, C. Nájera, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 1434.
49. M. North, D. L. Usanov, C. Young, *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 5146.
50. M. Shibasaki, M. Kanai, S. Matsunaga, *Aldrichimica Acta* **2006**, *35*, 269.
51. Para una revisión sobre este tipo de ligandos, ver: C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2385.
52. J. Casas, C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2589.
53. J. Casas, C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá, *Tetrahedron* **2004**, *60*, 10487.
54. A. Baeza, J. Casas, C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 3143.
55. A. Baeza, C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá, *Chem. Eur. J.* **2005**, *11*, 3849.
56. J. Casas, A. Baeza, J. M. Sansano, C. Nájera, J. M. Saá, *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 197.
57. A. Baeza, J. Casas, C. Nájera, J. M. Sansano, J. M. Saá, *Eur. J. Org. Chem.* **2006**, 1949.
58. A. Baeza, J. Casas, C. Nájera, J. M. Sansano, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 3837.
59. A. Baeza, C. Nájera, J. M. Sansano, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1101.
60. R. Huisgen, *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1963**, *2*, 565.
61. P. Allway, R. Grigg, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 5817.
62. J. M. Longmire, B. Wang, X. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 13400.
63. C. Nájera, J. M. Sansano, M. Yus, *J. Braz. Chem. Soc.* **2010**, *21*, 377.
64. J. Adrio, J. C. Carretero, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 678.
65. G. Burton, T. W. Ku, T. J. Carr, T. Kiesow, R. T. Sarisky, J. Lin-Goerke, A. Baker, D. L. Earnshaw, G. A. Hofmann, R. M. Keenan, D. Dhanak, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *15*, 1553.
66. M. J. Slater, E. M. Amphlett, D. M. Andrews, G. Bravi, G. Burton, A. G. Cheasty, J. A. Corfield, M. R. Ellis, R. H. Fenwick, S. Fernandes, R. Guidetti, D. Haig, C. D. Hartley, P. D. Howes, D. L. Jackson, R. L. Harvest, V. L. H. Lovegrove, K. J. Medhurst, N. R. Parry, H. Price, P. Shah, O. M. P. Singh, R. Stocker, P. Thommes, C. Wilkinson, A. Wonacott, *J. Med. Chem.* **2007**, *50*, 897.
67. A. A. Agbodjan, B. E. Cooley, R. C. B. Copley, J. A. Cornfield, R. C. Flanagan, B. N. Glover, R. Guidetti, D. Haigh, P. D. Howes, M. M. Jackson, R. T. Matsuoka, K. J. Medhurst, A. Millar, M. J. Sharp, M. J. Slater, J. F. Toczko, S. Xie, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 3094.
68. R. C. Flanagan, S. Xie, A. Millar, *Org. Process Res. Develop.* **2008**, *12*, 1307.
69. C. Nájera, J. M. Sansano, *Org. Biomol. Chem.* **2009**, *7*, 4567.
70. C. Nájera, M. G. Retamosa, J. M. Sansano, *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 1985.
71. C. Nájera, M. G. Retamosa, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 5038.
72. C. Nájera, M. G. Retamosa, J. M. Sansano, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6055.
73. C. Nájera, M. G. Retamosa, J. M. Sansano, Patente Española: P200800908, 2008.
74. C. Nájera, M. G. Retamosa, M. Martín-Rodríguez, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 5622.
75. C. Nájera, M. G. Retamosa, M. J. M. Sansano, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 4025.
76. M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, P. R. R. Costa, E. Crizanto de Lima, A. G. Dias, *Synlett* **2010**, 962.
77. A. D. Melhado, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12638.
78. A. D. Melhado, G. W. Amarante, Z. J. Wang, M. Luparia, F. D. Toste, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 3517.
79. M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, *Tetrahedron: Asymmetry* **2010**, *21*, 1184.
80. M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 14224.
81. C. A. Wheaton, M. C. Jennings, R. J. Puddephatt, *Z. Naturforsch.* **2009**, *64b*, 1469.
82. M. Martín-Rodríguez, C. Nájera, J. M. Sansano, A. de Cózar, F. P. Cossío, *Beilstein J. Org. Chem.* **2011**, *7*, 988.