DEPARTAMENTO DE QUÍMICA ORGÁNICA

ADICIONES ENANTIOSELECTIVAS A GRUPO CARBONILO CATALIZADAS POR LIGANDOS DE TIPO HIDROXIAMIDA

ALICIA MARCO ALEIXANDRE

UNIVERSITAT DE VALENCIA
Servei de Publicacions
2008

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a Valencia el dia 15 de Febrer de 2008 davant un tribunal format per:

- D. Jaime Primo Lillo
- Dª. Ana María Costero Nieto
- D. Miguel Cardá Usó
- D. Santiago de la Moya Cerero
- Dª. Luz Cardona Prósper

Va ser dirigida per:
D. José Ramón Pedro Llinares
D. Gonzalo Blay Llinares

©Copyright: Servei de Publicacions
Alicia Marco Aleixandre

Depòsit legal:
I.S.B.N.:978-84-370-7070-4
Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Artes Gráficas, 13 bajo
46010 València
Spain
Telèfon: 963864115

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

FACULTAT DE QUÍMICA

DEPARTAMENT DE QUÍMICA ORGÀNICA

ADICIONES ENANTIOSELECTIVAS A GRUPO CARBONILO CATALIZADAS POR LIGANDOS DE TIPO HIDROXIAMIDA

Tesis Doctoral

Alicia Marco Aleixandre

València, 2008

Memoria presentada para optar al grado
de Doctor en Ciencias Químicas

Alicia Marco Aleixandre

DIRECTORES

Dr. D. José Ramón Pedro Llinares **Dr. D. Gonzalo Blay Llinares**

Als meus pares

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar, quiero expresar mi gratitud a mis directores, el Dr. D. José Ramón Pedro Llinares y el Dr. D. Gonzalo Blay Llinares, sin los cuales la realización de este trabajo no hubiera sido posible, tanto por los conocimientos que me han transmitido como por su apoyo a lo largo de estos años.

A los profesores que integran el grupo de investigación, por sus consejos y la importante ayuda que me han ofrecido.

Y al Ministerio de Educación y Ciencia por la financiación de esta tesis.

También quiero expresar mi gratitud al Prof. Dr. Ben Feringa y al Prof. Dr. Adri Minnaard, por la calurosa acogida en su prestigioso grupo de investigación en la Rijksuniversiteit Groningen. Al igual que a todos mis compañeros junto a los que tuve la gran oportunidad y el placer de trabajar durante mi estancia en el grupo.

Als meus companys de laboratori Santi, Belén, Eva, Víctor, Carlos i Ana; i a tots els meus amics i amigues que han contribuït molt especialment en aquest treball, per la seua amistat i ajuda.

A la meua família, en especial a la meua germana Analía, el suport de la qual m'ha ajudat de manera incondicional en tot allò que ha estat al seu abast. I, sobretot, als meus pares, per ensenyar-me que la perseverància i l'esforç són el camí per a aconseguir els objectius, i als qui no podré agrair mai prou la seua ajuda, paciència i dedicació. Tot el que sóc és gràcies a ells.

I un últim agraïment molt especial per a Robert, per la seua comprensió i espera, i, sobretot, per l'estima i recolçament que em dóna, amb els quals visc cada dia amb un somriure en la cara.

ÍNDICE

ÍNDICE 1

ABREVIATURAS 5

1. INTRODUCCIÓN 9

2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS 11

2.1. REACCIONES ENANTIOSELECTIVAS DE ALQUILACIÓN DE ALDEHÍDOS 11

2.1.1. Ligandos con grupos aminoalcohol 11
2.1.2. Ligandos con grupos hidroxi-piridina e hidroxi-imina 21
2.1.3. Ligandos con grupos sulfonamida 26
2.1.4. Ligandos con grupos oxazolina y otros ligandos nitrogenados 36
2.1.5. Ligandos de tipo TADDOL y BINOL 38
2.1.6. Ligandos de tipo polimérico 43

2.2. REACCIONES ENANTIOSELECTIVAS DE ALQUILACIÓN DE α-CETOÉSTERES 48

2.3. REACCIONES ENANTIOSELECTIVAS DE ALQUINILACIÓN DE ALDEHÍDOS 56

2.3.1. Ligandos con grupos aminoalcohol 57
2.3.2. Ligandos con grupos hidroxi-piridina e hidroxi-imina 64
2.3.3. Ligandos con grupos sulfonamida 66
2.3.4. Ligandos con grupos oxazolina y otros ligandos nitrogenados 68
2.3.5. Ligandos de tipo BINOL 71

3. OBJETIVOS 79

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN 81

4.1.ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIETILCINC A ALDEHÍDOS CATALIZADA POR LIGANDOS DE TIPO OXALAMIDA Y MALONAMIDA.... 81

4.1.1. Síntesis y caracterización de ligandos de tipo oxalamida y derivados ... 83
4.1.1.1. Síntesis y caracterización de los ligandos **L1-L3** 83
4.1.1.2. Síntesis y caracterización de los ligandos **L4** y **L5**..... 87
4.1.1.3. Síntesis y caracterización del ligando **L6** 89
4.1.1.4. Síntesis y caracterización de los ligandos **L7** y **L8**..... 89
4.1.1.5. Síntesis y caracterización del ligando **L9** 91
4.1.1.6. Síntesis y caracterización del ligando **L10** 92

4.1.2. Adición enantioselectiva de dietilcinc a aldehídos 93
4.1.2.1. Naturaleza del ligando..... 93
4.1.2.2. Influencia de la temperatura..... 96
4.1.2.3. Influencia del Ti(*i*-OPr)$_4$ 97
4.1.2.4. Adición lenta del sustrato..... 98
4.1.2.5. Alcance y limitaciones de la reacción..... 98
4.1.2.6. Consideraciones mecanísticas y estereoquímica 101

4.2. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE REACTIVOS DE DIALQUILCINC A ALDEHÍDOS CATALIZADA POR LIGANDOS DE TIPO MANDELAMIDA. 103

4.2.1. Síntesis y caracterización de ligandos de tipo mandelamida (L11-L16) 105

4.2.2. Adición enantioselectiva de dietilcinc a aldehídos 108
4.2.2.1. Naturaleza del ligando y del aditivo 108
4.2.2.2. Naturaleza del disolvente..... 110
4.2.2.3. Influencia de la temperatura..... 110
4.2.2.4. Alcance y limitaciones de la reacción..... 112

4.2.3. Adición enantioselectiva de dimetilcinc a aldehídos..... 114
4.2.3.1. Naturaleza del ligando y del aditivo 114
4.2.3.2. Influencia de la temperatura y del disolvente 116
4.2.3.3. Alcance y limitaciones de la reacción..... 117

4.2.4. Consideraciones mecanísticas y estereoquímica 119

4.3. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIMETILCINC A α-CETO-ÉSTERES CATALIZADA POR LIGANDOS DE TIPO MANDELAMIDA..... 123

4.3.1. Síntesis de los α-cetoésteres de partida 124
4.3.1.1. Síntesis de α-cetoésteres mediante reacción de transesterificación... 125
4.3.1.2. Síntesis de α-cetoésteres mediante reacción de reactivos de Grignard con oxalato de dietilo..... 126
4.3.1.3. Síntesis de α-cetoésteres mediante reacción de esterificación de α-cetoácidos 127
4.3.1.4. Síntesis de α-cetoésteres mediante formación de cianhidrinas 128

4.3.1.5. Síntesis de α-cetoésteres mediante formación de oxonitrilos..... 128
4.3.2. Adición enantioselectiva de dimetilcinc a α-cetoésteres..... 129
4.3.2.1. Naturaleza del ligando..... 129
4.3.2.2. Influencia de la temperatura..... 131
4.3.2.3. Influencia del grupo éster..... 132
4.3.2.4. Estudio de la carga del ligando y reactivo 133
4.3.2.5. Adición lenta de reactivo y uso de aditivos 133
4.3.2.6. Alcance y limitaciones de la reacción..... 134
4.3.2.7. Consideraciones mecanísticas y estereoquímica 136

4.4. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE ALQUINOS TERMINALES A ALDEHÍDOS CATALIZADA POR LIGANDOS DE TIPO MANDELAMIDA. 138

4.4.1. Adición enantioselectiva de fenilacetileno a aldehídos 139
4.4.1.1. Naturaleza del ligando..... 139
4.4.1.2. Influencia de la temperatura y modo de preparación del reactivo 140
4.4.1.3. Influencia de la relación entre reactivos y sustrato 142
4.4.1.4. Alcance y limitaciones de la reacción..... 143
4.4.2. Adición enantioselectiva de otros alquinos terminales a aldehídos..... 147
4.4.2.1. Adición enantioselectiva de 4-fenil-1-butino a aldehídos 147
4.4.2.2. Adición enantioselectiva de 3,3-dimetil-1-butino (*terc*-butilacetileno) a aldehídos..... 148
4.4.2.3. Adición enantioselectiva de etiniltrimetilsilano a aldehídos 151

5. PARTE EXPERIMENTAL..... 153

5.1. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIETILCINC A ALDEHÍDOS CATALIZADA POR LIGANDOS DE TIPO OXALAMIDA Y MALONAMIDA..... 157

5.1.1. Preparación y caracterización de los ligandos de tipo oxalamida y derivados (L1-L10)..... 157
5.1.2. Adición enantioselectiva de dietilcinc a aldehídos 165
5.1.2.1. Procedimiento general..... 165
5.1.2.2. Caracterización de los productos de reacción 165

5.2. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE REACTIVOS DE DIALQUILCINC A ALDEHÍDOS CATALIZADA POR LIGANDOS DE TIPO MANDELAMIDA. 169

5.2.1. Preparación y caracterización de ligandos de tipo mandelamida (L11-L16) 169
5.2.1.1. Procedimiento general para la síntesis de las mandelamidas **L11-L16** 169
5.2.1.2. Caracterización de las mandelamidas **L11-L16**..... 169
5.2.2. Adición enantioselectiva de dietilcinc a aldehídos 172

5.2.2.1. Procedimiento general 172
5.2.2.2. Caracterización de los productos de reacción 172
5.2.3. Adición enantioselectiva de dimetilcinc a aldehídos 174
5.2.3.1. Procedimiento general 175
5.2.3.2. Caracterización de los productos de reacción 175

5.3. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIMETILCINC A α-CETO-ÉSTERES CATALIZADA POR LIGANDOS DE TIPO MANDELAMIDA 180

5.3.1. Síntesis y caracterización de los α-cetoésteres de partida 180
5.3.1.1. Síntesis y caracterización de los α-cetoésteres **10c** y **10d** 180
5.3.1.2. Síntesis y caracterización de los α-cetoésteres **10e-10g, 10i** y **10k-10l** 181
5.3.1.3. Síntesis y caracterización del α-cetoéster **10m** 183
5.3.1.4. Síntesis y caracterización del α-cetoéster **10h** 183
5.3.1.5. Síntesis y caracterización del α-cetoéster **10j** 184
5.3.2. Adición enantioselectiva de dimetilcinc a α-cetoésteres 185
5.3.2.1. Procedimiento general 185
5.3.2.2. Caracterización de los productos de reacción 186

5.4. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE ALQUINOS TERMINALES A ALDEHÍDOS CATALIZADA POR LIGANDOS DE TIPO MANDELAMIDA. 192

5.4.1. Procedimiento general 192
5.4.2. Caracterización de los productos de reacción 192
5.4.3. Determinación de la estereoquímica del producto 14a. Síntesis del carbamato 15 209

6. CONCLUSIONES 211

7. BIBLIOGRAFÍA 215

ABREVIATURAS

AA	aminoácido
AcOEt	acetato de etilo
AcOH	ácido acético
AL	ácido de Lewis
Amb.	ambiente
Ar	arilo
BINOL	1,1'-bis(2-naftol)
BL	base de Lewis
Bn	bencilo
Bu	butilo
c	concentración (g/100 mL)
CGL	Cromatografía gas-líquido
CCF	Cromatografía de capa fina
cm^{-1}	$centímetro^{-1}$
col.	colaborador/es
Cp	ciclopentadienilo
Cy	ciclohexilo
d	doblete
d.a.	doblete ancho
DAIB	(-)-3-*exo*-(dimetilamino)isoborneol
DCC	*N*, *N*'-diciclohexilcarbodiimida
dd	doble doblete
ddd	doble doble doblete
DiMPEG	poli(etilenglicol)dimetiléter
DMAP	4-(dimetilamino)piridina
DMF	*N*, *N*-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DMSO-d_6	dimetilsulfóxido deuterado
dq	doble cuadruplete
e.e.	exceso enantiomérico

EM	espectrometría de masas
eq.	equivalente/s
Et	etilo
eV	electrón voltio/s
FAB	Fast atom bombardment
g	gramo/s
h	hora/s
HMPA	hexametilfosforamida
HPLC	Cromatografía líquida de alta eficacia
HRMS	Espectro de masas de alta resolución
Hz	herzio/s
IE	impacto electrónico
i-Pr	isopropilo
IR	Infrarrojo
L	litro/s
M	Molar
m	multiplete
M^+	Ión molecular
Me	metilo
mg	miligramo/s
MHz	megaherzio/s
min.	minuto/s
mL	mililitro/s
MLn	metal-ligando
mm	milímetro/s
mmol	milimol/es
n-Bu	*n*-butilo
p.f.	punto de fusión
Ph	fenilo
ppm	partes por millón
q	cuadruplete
quint.	quintuplete
R	alquilo

RMN ^{13}C	Resonancia magnética nuclear de ^{13}C
RMN ^{1}H	Resonancia magnética nuclear de protón
RX	Rayos X
s	singlete
s.a.	singlete ancho
t	triplete
T	temperatura
TADDOL	α, α, α',α'-tetraaril-1,3-dioxolan-4,5-dimetanol
TBDMS	*terc*-butildimetilsililo
t-Bu	*terc*-butilo
td	triple doblete
Tf	trifluorometanosulfonilo
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsililo
Ts	tosilo (*p*-toluensulfonilo)
Å	Amstrong/s
[α]	rotación específica
δ	desplazamiento químico
μL	microlitro/s
υ	número de onda

1. INTRODUCCIÓN

La quiralidad de las moléculas orgánicas juega un papel esencial en áreas diversas, que van desde la Biología a la Ciencia de Materiales. La comunicación molecular en los sistemas biológicos emana de la quiralidad, de la misma manera que las propiedades terapéuticas de muchos fármacos son características de cada enantiómero. Las propiedades que exhiben los materiales ópticos y electrónicos dependen de conjuntos moleculares altamente ordenados, ordenación que, en muchos casos depende de la quiralidad.

Sin embargo, a pesar de la importancia de la quiralidad, la obtención de moléculas quirales en forma enantioméricamente pura ha permanecido extremadamente limitada hasta muy recientemente. Históricamente, los únicos métodos de obtención de compuestos enantioméricamente puros se limitaban a la utilización de las fuentes naturales ("chiral pool") y a las resoluciones de mezclas racémicas. Ha sido en las últimas décadas cuando se ha descubierto el enorme potencial de la síntesis orgánica para construir moléculas con una quiralidad definida. El desarrollo de nuevas reacciones que en una única etapa forman simultáneamente uno o varios enlaces carbono-carbono y uno o varios estereocentros con elevada estereoselectividad ha resultado crucial para la consecución de los desafíos planteados. No obstante, a pesar de los espectaculares avances en este campo, la síntesis de compuestos enantioméricamente puros sigue planteando una serie de problemas que requieren atención: enantioselectividad, eficiencia sintética y seguridad medio-ambiental y desarrollo sostenible.

Es en este contexto donde emerge la catálisis enantioselectiva, como un área tremendamente prometedora, de gran actualidad e intensa investigación. La posibilidad de usar una cantidad catalítica de compuestos enantioméricamente puros tiene un gran atractivo debido al bajo consumo de quiralidad y a la baja producción de residuos.[1]

Entre los catalizadores más prometedores para llevar a cabo estas reacciones enantioselectivas se encuentran los complejos de metales de transición con ligandos orgánicos quirales. Así lo demuestra el espectacular incremento de publicaciones producido en los últimos años. El diseño racional de nuevos catalizadores eficientes, versátiles y selectivos requiere un conocimiento estructural detallado del entorno del ión metálico, que adquiere especial relevancia cuando se pretenden procesos

enantioselectivos. Se abre así, en la frontera de la Química Orgánica e Inorgánica, un área interdisciplinar en la que confluyen los intereses y la actividad de muchos grupos de investigación procedentes de ambas especialidades, tanto a nivel nacional como internacional.[2]

Entre las transformaciones catalíticas enantioselectivas, que implican la formación de enlaces carbono-carbono, las adiciones nucleofílicas a compuestos carbonílicos[3] han atraído especial interés, y entre ellas la adición de reactivos organometálicos a aldehídos constituye un método muy valioso para la obtención de alcoholes secundarios ópticamente activos. Los reactivos organometálicos de cinc se comportan como reactivos nucleofílicos ideales para este fin, ya que son fáciles de preparar[3] y, a diferencia de los reactivos de Grignard y organolíticos, son compatibles con diferentes grupos funcionales. Su baja reactividad frente a electrófilos, que en principio pudiera parecer un inconveniente, constituye en realidad una ventaja, pues con el uso de aditivos quirales se pueden acelerar un gran número de reacciones de forma enantioselectiva. Consecuentemente, se han utilizado una gran cantidad de ligandos en las reacciones de adición de reactivos de cinc, especialmente dialquilcinc, a aldehídos[4] y esta reacción se ha convertido en una reacción típica para comprobar la eficacia de los diferentes tipos de ligandos.

Desde el año 1986, cuando Noyori introdujo el (-)-3-*exo*-(dimetilamino)isoborneol (DAIB),[5] el número de (dialquilamino)alcoholes diferentes utilizados ha crecido enormemente, y ahora no solamente se utilizan (dialquilamino)alcoholes, sino también dioles, aminotioles, oxazolinas, etc. Un progreso significativo se produjo cuando los grupos de Ohno[6] y Seebach[7] encontraron que la adición de alcóxidos de titanio producía complejos de titanio con una elevada actividad catalítica y que permitía la adición de dietilcinc a varios aldehídos con una elevada enantioselectividad en condiciones muy suaves. Desde entonces, se han realizado numerosos estudios sintéticos y se han utilizado una gran variedad de ligandos para las adiciones de dietilcinc.

2. ANTECEDENTES BIBLIOGRÁFICOS

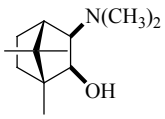
En este capítulo se presenta una panorámica de los ligandos utilizados en las reacciones enantioselectivas de alquilación de aldehídos y α-cetoésteres y de alquinilación de aldehídos, clasificados según sus grupos funcionales.

2.1. REACCIONES ENANTIOSELECTIVAS DE ALQUILACIÓN DE ALDEHÍDOS

2.1.1. LIGANDOS CON GRUPOS AMINOALCOHOL

La alquilación enantioselectiva de aldehídos con reactivos de dialquilcinc promovida por 1,2-aminoalcoholes es una de las reacciones más importantes en síntesis orgánica para la formación de enlaces carbono-carbono.

El (-)-3-*exo*-(dimetilamino)isoborneol (DAIB)[5] , ya indicado, es uno de los 1,2-aminoalcoholes que mejores resultados han dado (Figura 1). En presencia de 2 mol% de (-)-DAIB, tanto el dietilcinc como el dimetilcinc reaccionaron con benzaldehídos *para*-sustituídos para dar 1-arilpropanoles y 1-ariletanoles, respectivamente, con una enantioselectividad generalmente alta. También permitió la alquilación de aldehídos *α,β*-insaturados, y alifáticos con moderadas enantioselectividades.

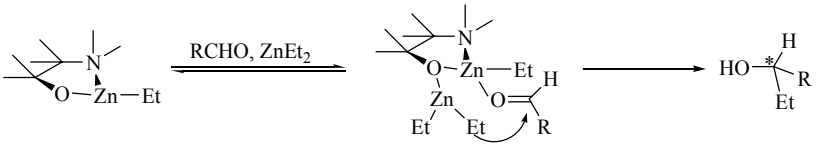


DAIB

Figura 1

Desde la introducción del DAIB, en los últimos años se ha estudiado la actividad catalítica de un buen número de 1,2-aminoalcoholes. En general, se ha comprobado que con estos ligandos se pueden utilizar disolventes como hexano, tolueno, diclorometano o dietiléter a temperatura ambiente, sin cambios significativos en el rendimiento y la enantioselectividad.[8]

Está generalmente aceptado, en este tipo de ligandos, que la especie activa desde el punto de vista catalítico es una especie tricoordinada de Zn, con el átomo metálico unido a O, N y un grupo alquilo. Esta especie coordina con el aldehído y con una segunda molécula de dialquilcinc, y es entonces cuando se produce la alquilación enantioselectiva del grupo carbonilo (Esquema 1).[9]



Esquema 1

El (-)-DAIB fue el primer ligando que mostró una elevada enantioselectividad para las adiciones de reactivos orgánicos de cinc. Sin embargo, el uso de este ligando está limitado a la utilización de determinados aldehídos aromáticos. En 1999, Nugent[10] modificó el ligando DAIB y preparó un derivado con un sustituyente de tipo morfolina (Figura 2), que exhibió una enantioselectividad mucho más general. Para la reacción de adición de dietilcinc con un buen número de aldehídos aromáticos y alifáticos los excesos enantioméricos observados variaron en el intervalo de 91-99%. No obstante, en el caso de aldehídos alifáticos con gran impedimento estérico se produjo una disminución del rendimiento. Este compuesto también catalizó la adición de dimetilcinc a *m*-metilbenzaldehído con un 95% de e.e., aunque el tiempo de reacción fue más largo.

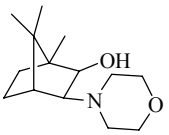


Figura 2

En 1991, el grupo de Soai descubrió que los *N*,*N*-dialquilderivados de norefedrina también eran ligandos eficientes para la adición asimétrica de Et_2Zn y Me_2Zn proporcionando alcoholes secundarios con excesos enantioméricos de hasta el

95%.[11] En particular la *N,N*-di-*n*-butil-norefedrina proporcionó una excelente selectividad en la adición de Me_2Zn a aldehídos alifáticos (Figura 3).

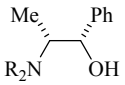


Figura 3

Pericàs utilizó aminoalcoholes sintéticos derivados a partir de epóxidos quirales preparados mediante reacciones de epoxidación de Sharpless o Jacobsen.[12] Estos ligandos presentaron las estructuras generales I-III y su naturaleza modular permitía una optimización rápida de las propiedades catalíticas para cada aplicación (Figura 4).

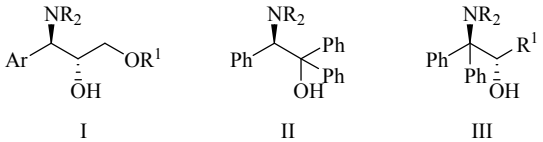
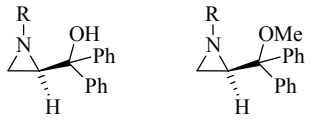


Figura 4

Los ligandos de estructura general II representan una importante alternativa respecto a otros descritos en la bibliografía para la adición de Et_2Zn y Ph_2Zn.[13] En particular, el 2-piperidino-1,1,2-trifeniletanol proporcionó excelentes enantioselectividades de hasta el 99%. En los ligandos de estructura general I, se observaron grandes diferencias en el comportamiento cinético de los ligandos dependiendo del volumen del grupo R^1.[14]

También se han sintetizado numerosos ligandos en los cuales la agrupación amina forma parte de un sistema cíclico. En este sentido, se han sintetizado y utilizado como ligandos en la adición asimétrica de dietilcinc a aldehídos aromáticos, tanto en disolución como en fase sólida,[15] una familia de diversas hidroxiaziridinas (Figura 5).



a R = H
b R = Me
c R = CH_2Ph
d R = $CHPh_2$
e R = fluorenil
f R = Ph_3C

Figura 5

Con un 5% molar de ligando en tolueno a temperatura ambiente se obtuvieron rendimientos entre 24-99 %, y unos excesos enantioméricos entre 12-95 %.

Martens y colaboradores[16] describieron un ligando en el cual el grupo amina formaba parte de un sistema cíclico de cuatro miembros (Figura 6). Este catalizador requirió la adición de *n*-BuLi, para llevar a cabo la reacción de dietilcinc a aldehídos aromáticos y dar los correspondientes (*S*)-alcoholes con unos excesos enantioméricos entre 94-100%. Sin embargo, con aldehídos alifáticos las enantioselectividades fueron más bajas.

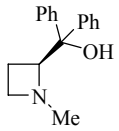


Figura 6

Muy pronto se descubrió que los ligandos de cinco miembros derivados de la prolina (Figura 7) mostraban enantioselectividades muy elevadas y altos rendimientos para las adiciones de dietilcinc a aldehídos bajo condiciones suaves de reacción.[17] Los sustituyentes tanto en el nitrógeno como en el carbinol constituyeron un factor importante en el control de la estereoquímica de la reacción, obteniéndose los mejores resultados cuando R^1 = Me, R^2 = Ph y R^3 = Ph (100% e.e.). Con este mismo ligando se obtuvieron resultados algo inferiores en la adición de dimetilcinc a aldehídos.

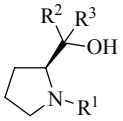


Figura 7

Otro ejemplo de ligandos, donde la amina forma parte de un anillo de cinco miembros, fue desarrollado por Masaki y col. En este caso, se estudió el uso de compuestos pirrolidínicos en las adiciones de dietilcinc a benzaldehído (Figura 8)[18]. Los compuestos con una agrupación amina terciaria mostraron una buena reactividad y enantioselectividad para determinados aldehídos aromáticos (70-90% e.e.). Sin embargo, los ligandos con una amina secundaria y con simetría C_2 dieron lugar a enantioselectividades mucho más bajas (10-53%).

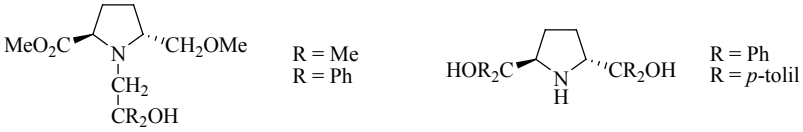


Figura 8

Un análogo bicíclico de la prolina fue utilizado por Martens y col. en la preparación de una serie de aminoalcoholes bicíclicos para su utilización en las adiciones asimétricas de reactivos de orgánicos de cinc (Figura 9).[19] Después de ensayar con distintos sustituyentes, tanto en el nitrógeno como en el carbono que soporta el grupo hidroxilo, se comprobó que cuando $R^2 = R^3 = Ph$ se obtenían los mejores resultados, con excesos enantioméricos de hasta el 100% en la reacción de adición de dietilcinc a aldehídos aromáticos. Sin embargo para algunos aldehídos alifáticos las enantioselectividades no fueron tan elevadas.

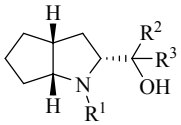


Figura 9

Recientemente, se han utilizado distintos compuestos, en los cuales la amina forma parte de un anillo de seis miembros. Estos ligandos se obtuvieron a partir de la *trans*-4-hidroxi-L-prolina para su utilización como ligandos en la reacción de adición de dialquilcinc a aldehídos (Figura 10).[20] El compuesto con R^1 = Bn y R^2 = $OCPh_3$ fue el más efectivo para la adición de dietilcinc a aldehídos aromáticos (98% e.e.), mientras que en el caso de aldehídos alifáticos los mejores resultados se obtuvieron cuando R^1 = *t*-Bu y R^2 = OH.

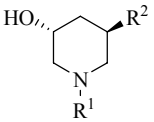
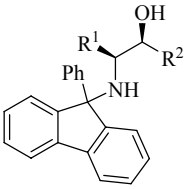


Figura 10

Otros ejemplos diferentes de ligandos de tipo 1,2-aminoalcoholes, los constituyen una serie de compuestos con una agrupación *N*-fluorenilo (Figura 11), que fueron estudiados por Paleo, en el año 2000,[21] para la adición de dietilcinc a aldehídos. De entre estos ligandos, los que mostraron mejor actividad catalítica y enantioselectividad (de hasta un 97% e.e.) fueron los ligandos que incorporaban un grupo voluminoso en el estereocentro del carbinol (R^2 = *t*-Bu) y un grupo pequeño como sustituyente en α al nitrógeno (R^1 = Me). Esta alta enantioselectividad se observó tanto para aldehídos aromáticos como alifáticos.



R^1 = Me, Me_2CHCH_2
R^2 = Ph, ferrocenil, 1-naftil, 2-naftil, *t*-Bu, Ph_3C

Figura 11

También se han utilizado algunos 1,3-aminoalcoholes quirales como ligandos para la síntesis asimétrica catalizada por iones metálicos.[22]

Una clase importante de estos aminoalcoholes son los aminoalquilnaftoles, preparados por primera vez por Betti a principios del siglo XX (Figura 12).[22]

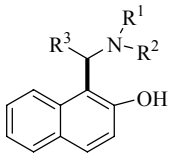


Figura 12

Más tarde, se comprobó que estos aminoalcoholes catalizaban la adición enantioselectiva de reactivos de dialquilcinc a aldehídos. Los aminoalquilnaftoles derivados de aldehídos heteroaromáticos (R^3 = heterociclo) presentaron estereoselectividades bajas, mientras que los ligandos con sustituyentes R^3 aromáticos dieron mejores resultados que los ligandos con R^3 alifáticos. Las aminas terciarias condujeron a estereoselectividades más elevadas que las aminas primarias y secundarias, especialmente en el caso de aminas cíclicas (R^1-R^2 = $(CH_2)_n$). Con estos ligandos la adición de dietilcinc a aldehídos dio el correspondiente alcohol con rendimientos entre 91-96% y excesos enantioméricos entre 73-99%.

Otro tipo de 1,3-aminoalcoholes se basan en la estructura de cis-decalina e incorporan una amina cíclica de seis miembros. Las *cis*-decalinas proporcionan un esqueleto flexible para la construcción de una amplia variedad de ligandos quirales (Figura 13).[23]

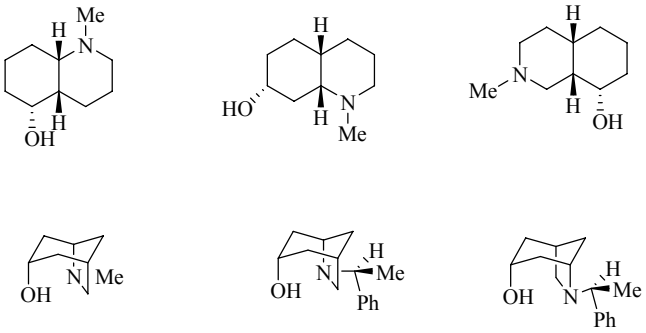


Figura 13

Estudios preliminares con cálculos PM3 indicaban que estos ligandos podían dar selectividades elevadas en la adición asimétrica de reactivos orgánicos de cinc a benzaldehídos. Sin embargo sólo dieron una selectividad moderada, entre 6-72 % de

e.e. para la adición de Et_2Zn a benzaldehído y entre un 4-70 % de e.e. para la adición de Me_2Zn, con conversiones, en general, bastante bajas. Por lo tanto los cálculos PM3 no dan resultados adecuados para anticipar la selectividad de la alquilación asimétrica de aldehídos utilizando este tipo de ligandos, en contraste con los *β*-aminoalcoholes. Para este tipo de aminoalcoholes parecen más adecuados los cálculos MP2.[23]

La agrupación aminoalcohol también puede formar parte de estructuras más complejas, tales como carbohidratos, binaftilos, ferrocenos o complejos de η^6-areno-cromo.

Partiendo de *α*-D-xilosa, Cho y Kim sintetizaron una serie de aminoalcoholes (Figura 14) los cuales se utilizaron como ligandos para catalizar la adición de dietilcinc a benzaldehído.[24]

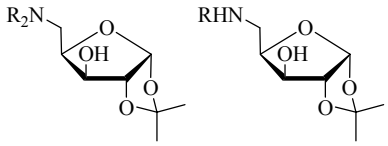


Figura 14

Entre los diferentes ligandos *N*,*N*-dialquil sustituídos, el que mostró una mayor enantioselectividad fue aquel en el que R = Me, mientras que los ligandos en los que R era un grupo voluminoso, como un grupo isopropilo o bencilo, dieron excesos enantioméricos muy bajos. Diversos ligandos en los cuales la amina era cíclica mostraron enantioselectividades elevadas, obteniéndose el mayor exceso enantiomérico con el ligando con un sustituyente morfolina (96% de e.e.). Los ligandos *N*-monoalquilados dieron excesos ligeramente inferiores, de hasta un 82%, para la reacción de adición de dietilcinc a benzaldehído.

Bringmann y Breuning resolvieron los atropoisómeros de distintas biaril lactonas por reacción con el (1*R*)-mentol.[25] Los dos enantiómeros fueron convertidos después en aminoalcoholes enantioméricamente puros (*S*) y (*R*) (Figura 15). Estos compuestos con quiralidad axial resultaron ser excelentes ligandos para la reacción de adición de dietilcinc a aldehídos. En presencia de un 2% molar del enantiómero *R* la reacción de aldehídos aromáticos, aldehídos *α*,*β*-insaturados, y heptanal con dietilcinc,

a 20 ºC y en hexano como disolvente, procedió con unos excesos entre 84-98% y unos rendimientos entre 88-98%.

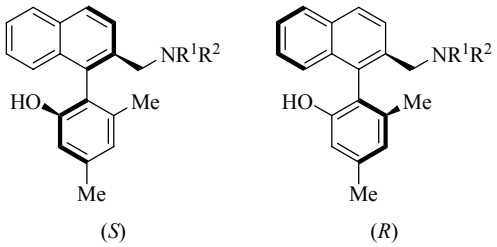


Figura 15

Vyskocil y col. utilizaron una serie de aminoalcoholes sobre esqueleto de binaftilo (Figura 16) para la adición de dietilcinc a aldehídos.[26] En presencia de *n*-BuLi se obtuvieron excesos enantioméricos entre 62-88%, mientras que en ausencia de *n*-BuLi las enantioselectividades fueron menores.

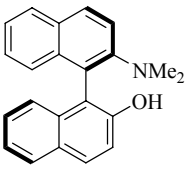


Figura 16

La quiralidad plana de los compuestos de tipo ferroceno, su estructura voluminosa única, y su inercia química han atraído siempre la atención de muchos investigadores. En este sentido, se han desarrollado un gran número de ligandos quirales sobre estructura de ferroceno para la catálisis asimétrica. Así, Watanabe y col. estudiaron la utilización de distintos aminoalcoholes sobre un esqueleto de ferroceno (Figura 17) para la reacción de adición de dietilcinc a determinados aldehídos aromáticos.[27] Entre los aldehídos aromáticos examinados, el *o*-ftaldehído dio el mejor e.e. (89 %). Estos ligandos también catalizaron la reacción de dimetilcinc a aldehídos, obteniéndose un e.e. del 98% en el caso del benzaldehído.

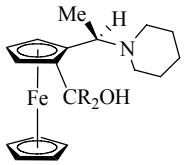


Figura 17

El compuesto 8-*N*,*N*-bis(ferrocenilmetil)aminomentol (Figura 18), obtenido por condensación del (-)-aminomentol con ferrocenocarbaldehído seguido por *N*-alquilación con ioduro de (ferrocenilmetil)trimetilamonio y reducción posterior, también catalizó la alquilación enantioselectiva de aldehídos.[28]

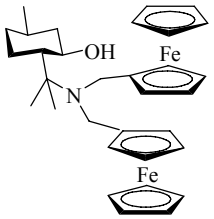
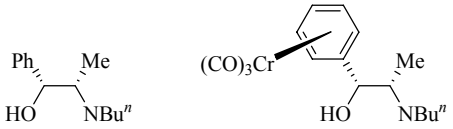


Figura 18

Se comprobó que la catálisis con este ligando no era efectiva si el catalizador no se pretrataba con bromuro de metilmagnesio. Para la adición de dietilcinc con el benzaldehído se obtuvo un 87 % de rendimiento y un 95 % de exceso enantiomérico. Este ligando también fue eficaz con otros sustratos aromáticos, alifáticos y organometálicos con rendimientos que variaron entre 70-90 % y excesos enantioméricos entre 68-95 %.[28]

Jones y col. transformaron aminoalcoholes quirales en complejos η^6-areno-cromo (Figura 19), por reacción con $Cr(CO)_6$ a reflujo de THF/dibutiléter (1:10).[29] Estos compuestos mostraron mayores enantioselectividades que los correspondientes aminoalcoholes quirales de partida para la reacción de dietilcinc con benzaldehído. Con el η^6- areno-cromo se obtuvo un 99% de e.e. mientras que para su correspondiente aminoalcohol se obtuvo un 94%. de e.e. El incremento de impedimento estérico y el efecto electrón-aceptor de $Cr(CO)_3$ se consideraron los responsables de este aumento en la enantioselectividad. Estos ligandos también exhibieron enantioselectividades

excelentes para la reacción de Et_2Zn, Me_2Zn y Bu_2Zn con aldehídos aromáticos y α,β-insaturados. Sus enantioselectividades para aldehídos alifáticos fueron algo menores pero aun así mucho más elevadas que las del ligando sin coordinar al Cr.[30]



Aminoalcohol de partida

Figura 19

2.1.2. LIGANDOS CON GRUPOS HIDROXI-PIRIDINA E HIDROXI-IMINA

Se han sintetizado un gran número de compuestos con la agrupación hidroxi-piridina, los cuales han sido utilizados como catalizadores en la reacción de adición asimétrica de alquilcinc a aldehídos. A continuación, se señalan algunos ejemplos representativos.

En 2002, el grupo de Lin sintetizó una serie de ligandos en los cuales la agrupación hidroxi-piridina se encontraba incorporada a un esqueleto carbonado de biciclo[3.3.0]octano (Figura 20). Utilizando 10 mol% de estos compuestos se obtuvieron buenos excesos enantioméricos en la reacción de adición de dietilcinc a aldehídos aromáticos en tolueno/hexano a 0 ºC.[31]

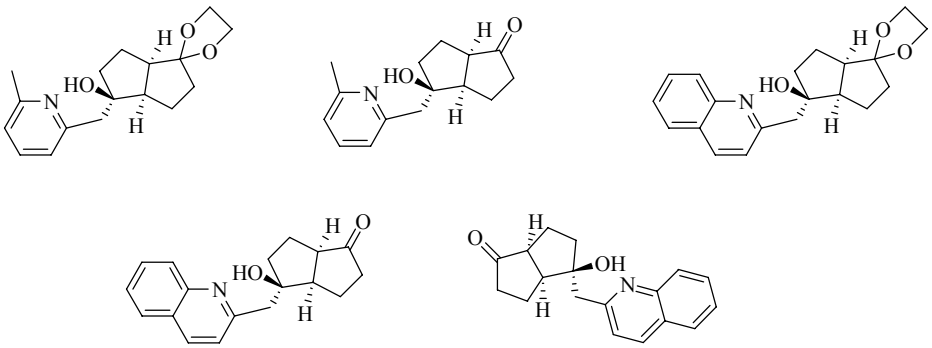


Figura 20

Los excesos enantioméricos variaron entre 63-78 % con los ligandos con la cetona protegida. Sin embargo, los ligandos con el grupo carbonilo libre fueron los que presentaron mejores resultados con excesos enantioméricos de hasta el 92 %, siendo más efectivo el derivado de piridina que el derivado de quinoleina. En cambio, con aldehídos alifáticos las enantioselectividades variaron entre moderadas y bajas.

En 2003, Zheng y col. prepararon una serie de ligandos quirales con la agrupación hidroxi-piridina que derivaban de la D-fructosa (Figura 21) y se utilizaron en la adición enantioselectiva de dietilcinc a aldehídos.[32]

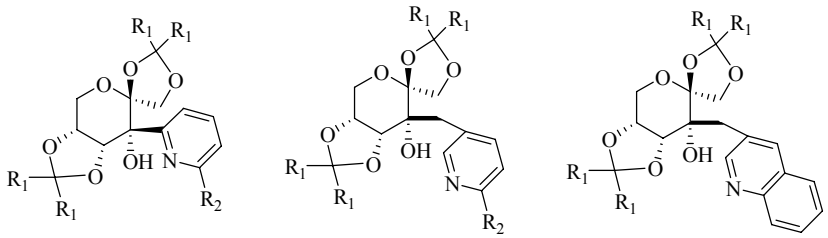


Figura 21

Los ligandos con mayor longitud de cadena entre N y O inducían mayor actividad y enantioselectividad. Con aldehídos aromáticos se obtuvieron excesos enantioméricos entre 34-83 %. En cambio, los aldehídos alifáticos dieron excesos enantioméricos bajos.

También, se han sintetizado dihidroxi-piridinas tridentadas quirales con simetría C_2, para su utilización como ligandos quirales en la reacción de adición de dietilcinc a benzaldehído (Figura 22). Estos compuestos se sintetizaron fácilmente a partir de las correspondientes dicetonas proquirales por reducción enzimática, con hidruros o por una alquilación estándar seguida de una resolución.[33]

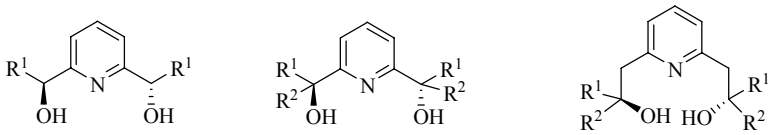


Figura 22

La enantioselectividad estuvo muy influenciada por el volumen de los sustituyentes alrededor del grupo hidroxilo. Los grupos más voluminosos dieron una mayor selectividad. Los alcoholes terciarios presentaron mejores resultados que los alcoholes secundarios. Sorprendentemente, la protección de uno de los grupos hidroxilo como metiléter también incrementó la enantioselectividad. Se comprobó que los ligandos bidentados equivalentes a estos tridentados tenían prácticamente las mismas propiedades catalíticas. En consecuencia, parece que sólo la mitad del ligando con simetría C_2 formaría parte del complejo, y que el segundo brazo ayudaría en la diferenciación de las dos caras enantiotópicas del aldehído.

Relacionadas con la estructura de algunas de las hidroxipiridinas bidentadas derivadas de la D-fructosa, se prepararon también ligandos con estructura de bis(hidroxipiridina) con simetría C_2 (Figura 23).[32]

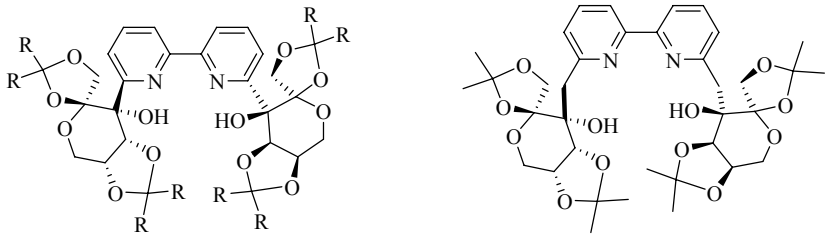


Figura 23

Al igual que con los ligandos bidentados la actividad y la enantioselectividad de estos ligandos dependieron de la separación entre N y O, aunque los resultados fueron ligeramente inferiores en el caso de las bis(hidroxipiridinas) con simetría C_2 que con las hidroxipiridinas monoméricas.

En 2005, Gao y col. introdujeron una serie de ligandos con simetría C_2 que contenían dos unidades binaftilo unidas por un puente 2,2'-bipiridilo (Figura 24).[34] Estos ligandos catalizaron la reacción de adición de dietilcinc a aldehídos aromáticos en ausencia de Ti(*i*-OPr)$_4$. Para la mayoría de aldehídos estudiados se observó que tanto el rendimiento como la enantioselectividad eran más bajos que para el benzaldehído, excepto en el caso del 1-naftilaldehído para el que se obtuvo el mejor e.e. (87%). Todas las reacciones requirieron de tiempos largos para completarse.

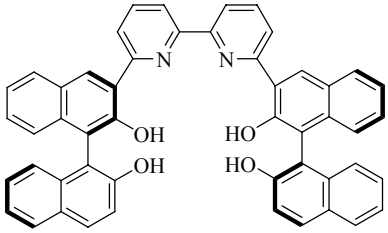
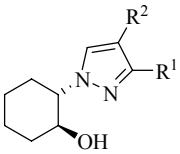


Figura 24

Otro tipo de ligandos relacionados con las hidroxipiridinas, derivan del *trans*-2-(pirazol-1-il)ciclohexanol (Figura 25). Estos compuestos se obtuvieron como racematos por reacción entre el pirazol y epoxiciclohexano a temperaturas elevadas. Una resolución cinética enzimática permitió obtenerlos en forma enantioméricamente pura.[35]



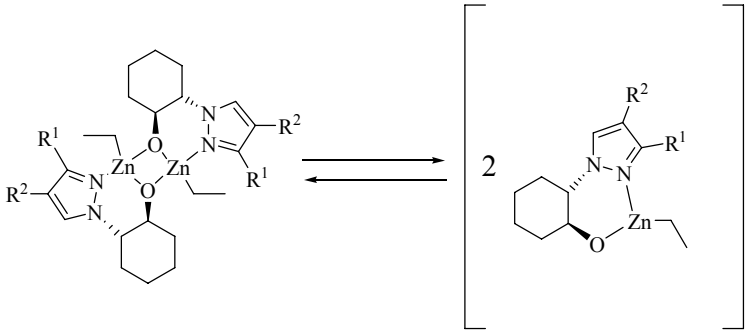
a R^1 = H, R^2 = H **b** R^1 = CH_3, R^2 = H **c** R^1 = H, R^2 = Br **d** R^1 = 2-C_5H_4N, R^2 = H

e R^1 = C_6H_5, R^2 = H **f** R^1 = C_6H_{11}, R^2 = H **g** R^1 = *t*-Bu, R^2 = H **h** R^1, R^2 = $(CH_2)_3$

i R^1, R^2 = $(CH_2)_4$ **j** R^1, R^2 = $(CH_2)_5$

Figura 25

Para el ligando con el pirazol no sustituido se observaron excesos enantioméricos bajos (35 %) en la reacción de adición de Et_2Zn a benzaldehídos. También se comprobó con este ligando la formación de alcohol bencílico como producto secundario resultante de la reducción del grupo carbonilo. Este hecho fue debido a la lentitud de la reacción de adición como consecuencia de la formación de un complejo de cinc dinuclear muy estable (Esquema 2).



Esquema 2

La introducción de grupos voluminosos en el pirazol desestabilizaba este dímero, aumentando la concentración del monómero y también la reactividad, la quimioselectividad y la estereoselectividad.

Por su relación estructural con las hidroxi-piridinas se pueden incluir en este apartado las hidroxi-iminas. Así, ligandos quirales tipo salen, como el utilizado por Cozzi y col. en 1996, catalizaron la reacción de dietilcinc a aldehídos con e.e. de hasta el 77% (Figura 26). Los mejores resultados se observaron cuando se utilizó tolueno como disolvente y la adición del aldehído se realizaba a bajas temperaturas.[36] Más recientemente, Cozzi y Kotrusz consiguieron desarrollar la adición enantioselectiva de dimetilcinc con este mismo ligando utilizando Cr (I) como ácido de Lewis y obteniendo una elevada enantioselectividad para aldehídos aromáticos, alifáticos estéricamente impedidos y α,β-insaturados.[37]

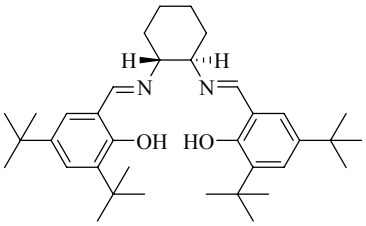


Figura 26

En 2004, Rozenberg y Bräse utilizaron en la reacción de adición asimétrica de dietilcinc a benzaldehído, ligandos de tipo hemisalen (Figura 27).[38] Comprobaron que

en este tipo de ligandos, las enantioselectividades no fueron muy elevadas, obteniéndose los mejores resultados cuando R = Me (60% e.e.) o R = Ph (65% e.e.).

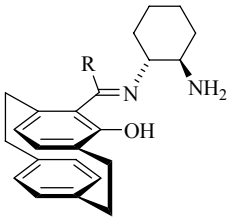


Figura 27

2.1.3. LIGANDOS CON GRUPOS SULFONAMIDA

Las sulfonamidas se encuentran entre los ligandos más utilizados y estudiados, y que mejores resultados dan en las reacciones de adición asimétrica de dialquilcinc a aldehídos. Esta amplia utilización se debe fundamentalmente a tres razones:

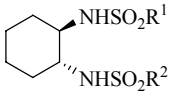
(1) Las sulfonamidas se pueden preparar fácilmente a partir de una gran variedad de aminas quirales y cloruros de sulfonilo fácilmente asequibles.

(2) La acidez de las sulfonamidas (pK_a = 7-11) es mucho mayor que la de un alcohol (pK_a = 16-18), factor muy importante porque aumenta la acidez del ácido de Lewis.

(3) La rotación alrededor del enlace S-N podría estar restringida en el complejo metálico quiral, dando lugar a la formación de un entorno rígido y efectivo alrededor del ion metálico.

Dentro de este grupo se pueden considerar tres tipos de ligandos: bis(sulfonamidas), hidroxisulfonamidas y cetosulfonamidas.

En 1992, el grupo de Ohno utilizó las primeras bis(sulfonamidas) como ligandos en la reacción de adición de dietilcinc a aldehídos. Estos compuestos derivaban del *trans*-1,2-diaminociclohexano y presentaban simetría C_2 (Figura 28).[6]



a $R^1 = \alpha\text{-}C_{10}H_7$
b $R^1 = Me$
c $R^1 = n\text{-}C_8H_{17}$
d $R^1 = CF_3$
e $R^1 = n\text{-}C_4F_9$

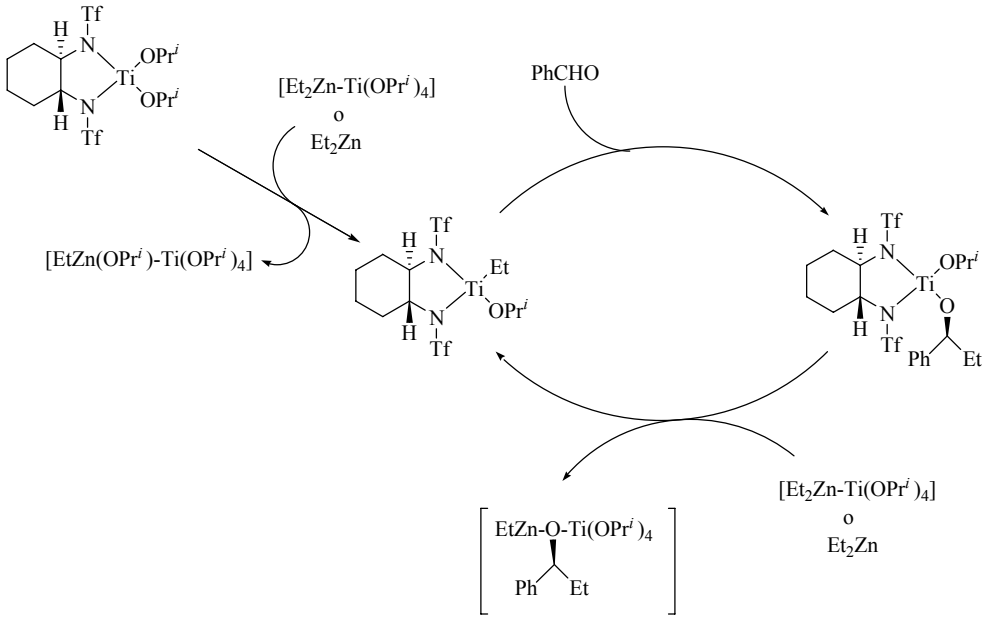
Figura 28

Los ligandos que dieron los mayores excesos enantioméricos fueron los que presentaron sulfonamidas fluoradas en su estructura, activos incluso en cantidades tan bajas como 0,2 % mol. También se observó que la utilización de un exceso de dietilcinc daba lugar a enantioselectividades más elevadas. Estos resultados podrían estar de acuerdo con la suposición de que las especies etil-titanio formaran compuestos poliméricos de estructura compleja dependiendo de la proporción de dietilcinc y Ti(*i*-PrO)$_4$.

Utilizando los ligandos fluorados en un 0,2 % mol, 1,2 equivalentes de Et_2Zn y 1,2 equivalentes de Ti(*i*-PrO)$_4$ se obtuvieron excesos enantioméricos que variaron entre 71-99%,[39] obteniéndose buenos resultados tanto con aldehídos alifáticos como aromáticos.[39b] La adición de Me_2Zn, bajo las condiciones de reacción anteriores, condujo a los productos deseados con enantioselectividades inferiores a las obtenidas con Et_2Zn. Sin embargo, más tarde, se comprobó que la utilización de Ti(*t*-OBu)$_4$, u otros alcóxidos de Ti(IV) voluminosos relacionados, como co-catalizadores en lugar de Ti(*i*-OPr)$_4$, provocaba una espectacular mejora de la enantioselectividad en la adición de dimetilcinc a determinados aldehídos.[40]

Basándose en estos resultados, Ohno y col. propusieron para esta reacción el siguiente mecanismo, representado en el esquema 3.[6]

A pesar de que las estructuras de las especies activas no están claras, se supone que la especie clave en este sistema es un reactivo quiral de etiltitanio, el cual reaccionaría con un aldehído para formar un dialcóxido de titanio que con Et_2Zn-Ti(*i*-OPr)$_4$ (o dietilcinc) regeneraría la especie clave, estableciendo así el ciclo catalítico.



Esquema 3

También se han utilizado análogos de las bis(sulfonamidas) anteriores con átomos de fósforo, como fosforamidas, tiofosforamidas[41] y selenofosforamidas[42] (Figura 29). Estos ligandos en presencia de 1,4 equivalentes de Ti(*i*-OPr)$_4$ catalizaron la adición de dietilcinc a aldehídos con excesos enantioméricos de hasta el 83% para las fosforamidas, mientras que con las tiofosforamidas y las selenofosforamidas se obtuvieron excesos enantioméricos más bajos de hasta el 50 % y 73 %, respectivamente.

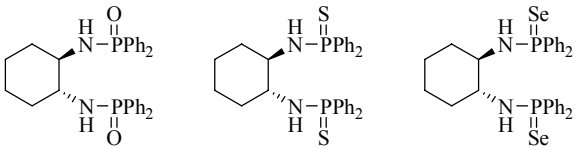
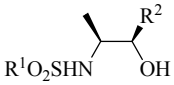


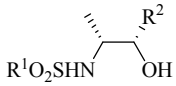
Figura 29

A la vista de la elevada eficiencia de los aminoalcoholes por un lado y de las bis(sulfonamidas) por otro se comenzaron a ensayar los *N*-tosilaminoalcoholes.[43]

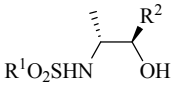
Con este objetivo, Katsuki y col. prepararon una serie de ligandos de tipo hidroxi-sulfonamida que resultaban de la modificación del (1*R*, 2*R*)-2-(*p*-metoxifenilsulfonamino)-1-fenilpropanol (Figura 30).[44]



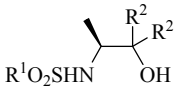
a $R^1 = p\text{-}CH_3C_6H_4$, $R^2 = 2,4,6\text{-}(CH_3)_3C_6H_2$
b $R^1 = p\text{-}CH_3C_6H_4$, $R^2 = H$
c $R^1 = CH_3$, $R^2 = 2,4,6\text{-}(CH_3)_3C_6H_2$
d $R^1 = CF_3$, $R^2 = 2,4,6\text{-}(CH_3)_3C_6H_2$
e $R^1 = p\text{-}CH_3OC_6H_4$, $R^2 = 2,4,6\text{-}(CH_3)_3C_6H_2$
f $R^1 = 2,4,6\text{-}(CH_3)_3C_6H_2$, $R^2 = 2,4,6\text{-}(CH_3)_3C_6H_2$



a $R^1 = p\text{-}CH_3C_6H_4$, $R^2 = C_6H_5$
b $R^1 = p\text{-}CH_3OC_6H_4$, $R^2 = C_6H_5$



a $R^1 = p\text{-}CH_3C_6H_4$, $R^2 = C_6H_5$



a $R^1 = p\text{-}CH_3C_6H_4$, $R^2 = C_6H_5$

Figura 30

Los ligandos que derivaban de aminoalcoholes monosustituidos en C_1 funcionaron mejor que los ligandos no sustituídos o disustituídos en esa posición. La estructura del grupo sulfonilo también fue importante, de manera que un grupo tosilo tenía el tamaño adecuado, mientras que otros grupos, con mayor o menor volumen, disminuían las inducciones asimétricas. Los grupos sulfonilo electrón-deficientes también disminuyeron la inducción asimétrica, mientras que los grupos con elevada densidad electrónica, como el metoxibencenosulfonilo, dieron lugar a un ligero incremento de los excesos enantioméricos. Los mejores resultados para la adición de Et_2Zn a aldehídos (e.e. 97 %) se obtuvieron con $R^1 = p\text{-}CH_3OC_6H_4$ y $R^2 = C_6H_5$ en diclorometano a 0 ºC, en presencia de hidruro cálcico. Las reacciones de adición a aldehídos aromáticos α,β-insaturados también transcurrieron con elevadas enantioselectividades.

A partir de ligandos relacionados con los anteriores, se sintetizaron una serie de compuestos diméricos $[TiL^*X_2]_2$ donde H_2L^* = (1*R*,2*S*)-2-(4-metilbencenosulfonilamino)-1,3-difenil-1-propanol y X = *i*-OPr, NMe_2 o *t*-OBu (Figura 31) que se utilizaron para las adiciones asimétricas de dietilcinc a benzaldehído

en presencia de un exceso de Ti(*i*-OPr)$_4$, dando muy buenas enantioselectividades (de hasta 96,3% de e.e.).[45]

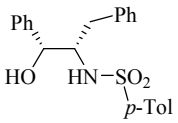


Figura 31

También relacionados con los anteriores, pero de naturaleza tetradentada, fueron los ligandos preparados por Yus y col. a partir de cloruro de bencenodisulfonilo (o naftaleno disulfonilo) y el correspondiente aminoalcohol quiral en presencia de trietilamina (Figura 32).[46]

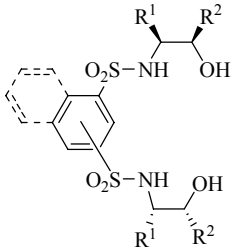
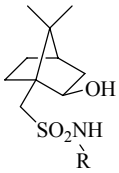


Figura 32

La adición enantioselectiva de dietilcinc a benzaldehído en ausencia de Ti(*i*-OPr)$_4$ con estos ligandos dio enantioselectividades pobres. Los mejores resultados se obtuvieron cuando los dos grupos sulfonilo estaban en disposición *meta* en el anillo aromático y los dos sustituyentes del aminoalcohol eran grupos fenilo. En cuanto al aldehído utilizado como sustrato, la presencia en el anillo aromático de grupos electrondonantes, neutros o ligeramente electronaceptores, tuvo una influencia insignificante en la enantioselectividad, mientras que los grupos fuertemente electronaceptores como el trifluorometilo o ciano dieron excesos enantioméricos más bajos. En los benzaldehídos *para*-sustituídos el carácter electrondador aumentó la enantioselectividad en la reacción de adición. El exceso enantiomérico en aldehídos alifáticos fue menor que en los aromáticos, y los tiempos de reacción también fueron

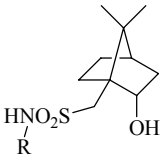
más largos. Se comprobó, también, que los dos centros estereogénicos jugaban un papel similar sobre la enantiodiscriminación.

Otra clase de ligandos introducidos por Yus y col.[47] de tipo hidroxisulfonamida estaban basados en la estructura del borneol con un alcohol de pK_a~16,5 y una sulfonamida de pK_a~8 (Figura 33).[47]



exo

a R = $PhCH_2$
b R = $(CH_2)_2N(CH_3)_2$
c R = $(CH_2)_2N(CH_2)_2O(CH_2)_2$
d R = But
e R = Ph
f R = 4-MeOPh
g R = (*R*)-$PhCH(CH_3)$
h R = (*S*)-$PhCH(CH_3)$



endo

a R = $PhCH_2$
b R = $(CH_2)_2N(CH_3)_2$
c R = $(CH_2)_2N(CH_2)_2O(CH_2)_2$
d R = But
e R = Ph
f R = 4-MeOPh
g R = (*R*)-$PhCH(CH_3)$
h R = (*S*)-$PhCH(CH_3)$

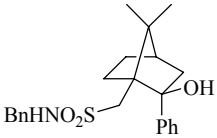


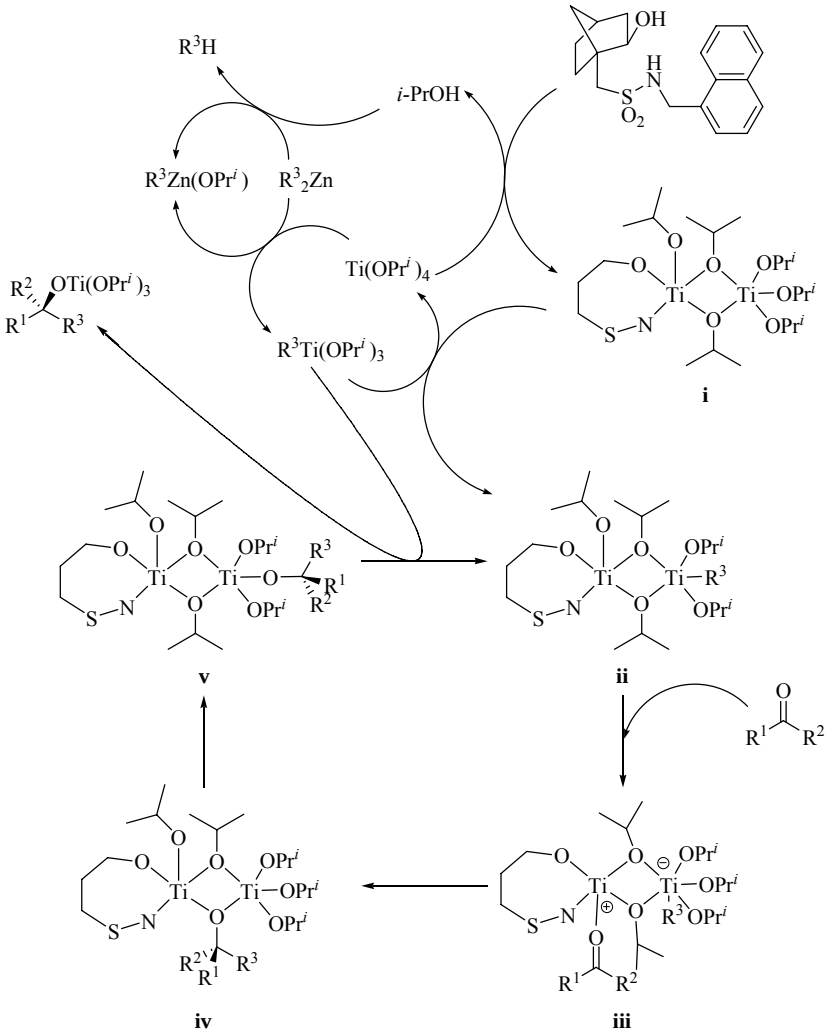
Figura 33

Estos ligandos presentaron las siguientes ventajas: (1) eran ligandos fácilmente accesibles (ambos enantiómeros), (2) se utilizaban temperaturas próximas a la temperatura ambiente y (3) el catalizador podía ser reutilizado sin pérdida de actividad.[48]

Diferentes estudios llevados a cabo con estos ligandos en la reacción de adición de Et_2Zn a aldehídos mostraron que el exceso enantiomérico aumentaba cuando se incrementaba la temperatura desde -35 ºC hasta 20 ºC, indicando que probablemente había un único mecanismo operante entre estas temperaturas. En cambio, a temperaturas superiores a 20 ºC el exceso enantiomérico disminuía, indicando a su vez que la reacción seguía un camino diferente, o que tenía lugar a través de más de un mecanismo. Curiosamente el ligando con el alcohol terciario dio diferentes enantiómeros a -35 ºC y a 20 ºC. Este hecho podría indicar la actuación de distintas especies activas a diferentes temperaturas. La reacción transcurrió de una manera

similar, tanto si se utilizaba como disolvente pentano, éter o THF, aunque el exceso enantiomérico disminuyó ligeramente si se utilizaba diclorometano.

Los ligandos *exo* dieron mejores resultados que los correspondientes ligandos *endo*. La presencia de grupos básicos en el ligando dio lugar a excesos enantioméricos prácticamente nulos. Esto podría deberse a que el centro básico del ligando reaccionaría con el centro metálico ácido, enmascarando el átomo de titanio. Los excesos enantioméricos fueron similares con aldehídos aromáticos y alifáticos,[47] y en el caso de las cetonas también dieron lugar a enantioselectividades bastante elevadas.

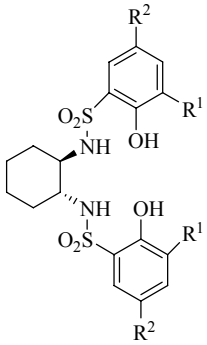


Esquema 4

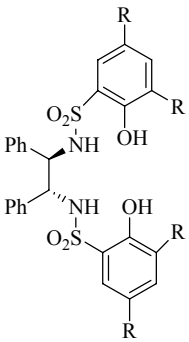
Basándose en los resultados experimentales y considerando los complejos catiónicos pentacoordinados de titanio como parte de las especies catalíticas activas,[49] se presentó un ciclo catalítico plausible para la reacción de adición de dialquilcinc al grupo carbonilo de cetona (Esquema 4).[48]

La reacción del isopropóxido de titanio con el ligando quiral daría especies dinucleares de titanio (**i**) que por intercambio de ligando con alguna especie de alquiltitanio, formada por reacción de dialquilcinc con Ti(*i*-OPr)$_4$,[39, 6] proporcionaría el precatalizador (**ii**). La adición del compuesto carbonílico a la esfera de coordinación del titanio más ácido en (**ii**) daría lugar a la especie catalítica (**iii**). La adición del grupo alquilo R^3 al compuesto carbonílico activado en el complejo anterior, para dar **iv** sería el paso determinante de la enantioselectividad en el ciclo catalítico. Entonces, intercambios sucesivos de ligando sobre los átomos de titanio renovarían el precatalizador (**ii**).

Otro tipo de ligandos con la agrupación hidroxi-sulfonamida se recoge en la Figura 34, en los cuales el grupo hidroxilo es de tipo fenólico. Puesto que los fenoles y las sulfonamidas son ácidas y sus aniones forman enlaces fuertes con metales de transición del grupo IV, la forma tetraaniónica del ligando puede unirse con el Ti(IV) formando una estructura helicoidal tetradentada que encapsula el metal dentro de un medio quiral, que controla la unión y la orientación del aldehído en el proceso catalítico asimétrico.[50]



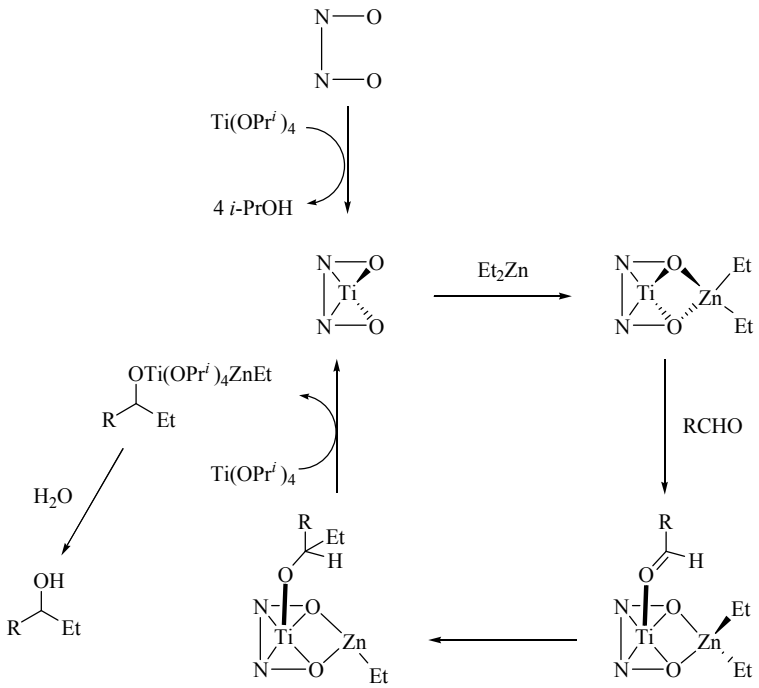
a R^1 = Cl, R^2 =Cl
b R^1 = Br, R^2 = Br
c R^1 = F, R^2 = F
d R^1 = H, R^2 = Cl
e R^1 = H, R^2 = Me
f R^1 = H, R^2 = Et
g R^1 = H, R^2 = *i*-Pr
h R^1 = H, R^2 = *p*-BrC_6H_4



a R = Cl
b R = Br
c R = F

Figura 34

Basado en los resultados experimentales con este tipo de ligandos, se propuso el siguiente mecanismo para la adición de Et_2Zn a aldehídos (Esquema 5).[50b]



Esquema 5

El primer paso implicaría un intercambio de cuatro moléculas de isopropóxido por el ligando sulfonamida produciendo isopropanol y el catalizador quiral, el cual reaccionaría con Et_2Zn para formar un complejo heterobimetálico altamente ordenado con puentes fenóxido. A continuación, el aldehído se coordinaría ocupando una de las posiciones axiales del Ti, el cual activaría el sustrato y aceleraría la reacción. Por último, el alcóxido quiral sería eliminado gracias al exceso de Ti(i-PrO)$_4$ dando un complejo metálico R'OZnEt-Ti(i-PrO)$_4$ y recuperando el catalizador.[50b]

La enantioselectividad se determinaría cuando el grupo etilo se transfiere del cinc al carbono del carbonilo. En el complejo bimetálico los dos anillos de benceno generarían el medio quiral diferenciando así las caras *Re* y *Si* del benzaldehído. La interacción entre la pared rígida y el anillo del benzaldehído desfavorecerían el complejo en que la cara *Re* del carbonilo se encuentra accesible. Así solo el enantiómero *S* se produciría con elevados excesos enantioméricos (Figura 35).[50b]

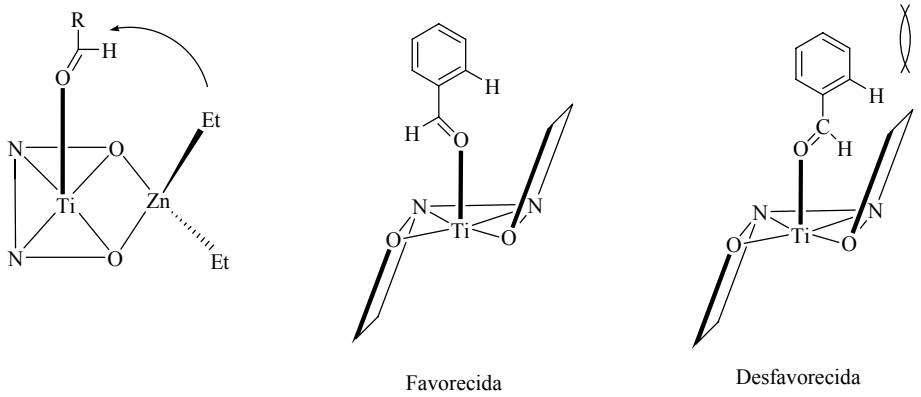


Figura 35

La sustitución en las posiciones 3 y 5 de los anillos bencénicos del ligando tenía un gran efecto sobre la enantioselectividad y la eficiencia del catalizador. El ligando derivado de la ciclohexanodiamina con $R^1 = R^2 = Cl$ fue el más efectivo. Este ligando se examinó con diferentes aldehídos y se vio que se obtenían enantioselectividades elevadas con aldehídos aromáticos, conjugados y α-sustituídos y algunos aldehídos alifáticos.[51]

Finalmente, dentro de este apartado se considerarán las cetosulfonamidas descritas por Uang y col. Estos autores describieron la síntesis de ligandos *trans*-1,2-bis(alcanforsulfonamido)ciclohexano con simetría C_2 basados en el sistema disulfonamida-Ti(*i*-PrO)$_4$-dialquilcinc (Figura 36), y los utilizaron en la alquilación enantioselectiva de aldehídos.[52]

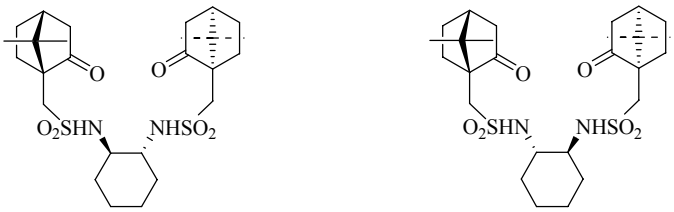


Figura 36

La reacción de adición de Et_2Zn con benzaldehído como sustrato fue bastante limpia, no observándose ningún subproducto. Con estos ligandos en hexano o tolueno

se obtuvieron los productos de adición con unos rendimientos entre 96-99 % y con unos excesos enantioméricos entre 73-81 %. En los benzaldehídos *para*-substituídos con sustituentes electrondadores se presentaron enantioselectividades más elevadas, mientras que con sustituyentes electronaceptores éstas disminuyeron. Para los benzaldehídos sustituidos en *orto*, la enantioselectividad fue significativamente menor, lo que pudo ser debido a una fuerte interacción estérica entre el sustituyente en *orto* y el ligando quiral. En THF los excesos enantioméricos mejoraron hasta el 91%. Los dos ligandos diastereoisoméricos dieron alcoholes con diferente configuración absoluta y enantioseletividades.

2.1.4. LIGANDOS CON GRUPOS OXAZOLINA Y OTROS LIGANDOS NITROGENADOS

Se han preparado ligandos con grupos oxazolina que también han sido utilizados para la catálisis con titanio (IV) en la reacción de adición asimétrica de dietilcinc a aldehídos. Dentro de este grupo se pueden destacar los ligandos de tipo bis-oxazolina tetradentados con simetria C_2, con dos átomos de nitrógeno de tipo oxazolina y otros dos de tipo amida, que se basan en la combinación de un diácido 1,2- o 1,3-dicarboxílico y una 2-aminometiloxazolina (Figura 37).[53]

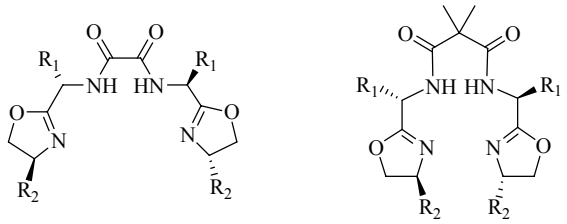


Figura 37

Los ligandos derivados del ácido oxálico dieron rendimientos elevados pero los excesos enantioméricos fueron muy bajos (4%). Con los ligandos derivados del ácido malónico se produjo un incremento significativo de los excesos enantioméricos (25-89%). Ahora bien, cabe señalar que si se utilizaban cantidades estequiométricas de titanio (IV) había una conversión más baja y una enantioselectividad inferior, lo cual es

contradictorio con los resultados obtenidos con la mayoria de sistemas que utilizan titanio (IV). No obstante, si se excluía totalmente el ácido de Lewis, la reacción tenía una conversión y enantioselectividad moderadas.

También se han utilizado diversos tipos de ligandos nitrogenados que catalizan la reacción de adición de dialquilcinc a grupos carbonilo, como los sintetizados por el grupo de Asami entre los años 1997[54] y 1998.[55] Estos ligandos contenían en su estructura varios átomos de nitrógeno, todos ellos de tipo amina, que resultaron efectivos en las adiciones de dialquilcinc a aldehídos (Figura 38). De los expuestos en la Figura 38, el ligando **c** fue el que exhibió la mejor enantioselectividad para la reacción de adición de dietilcinc a benzaldehído (95% de e.e.). Este compuesto también se utilizó para catalizar la reacción de varios aldehídos con dietilcinc, dimetilcinc y diisopropilcinc. Su enantioselectividad para la adición de Et_2Zn a aldehídos aromáticos y ciclohexanocarbaldehído (74-95% de e.e.) fue mucho mayor que para el cinamaldehído y aldehídos alifáticos lineales (59-66% de e.e.).

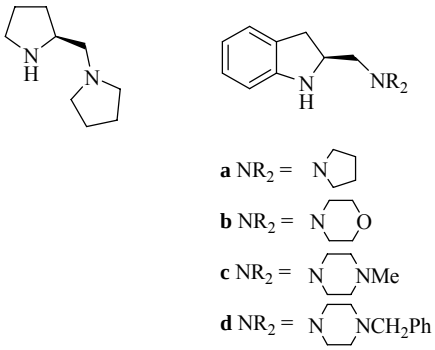


Figura 38

Otro ejemplo de ligandos que combinan varios átomos de nitrógeno fueron los descritos por Luis y col. en 2003. Este grupo de investigación sintetizó complejos de Ni (II) con ligandos que presentaban un átomo de nitrógeno de tipo amida y otro de tipo amina. Estos ligandos derivaban de α-aminoamidas sencillas y catalizaban eficientemente la reacción de adición de dietilcinc a benzaldehído dando el (*S*)-1-feniletanol como el enantiómero mayoritario en muchos casos (Figura 39).[56]

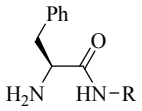


Figura 39

La naturaleza del sustituyente en el átomo de nitrógeno de la amida, jugó un papel determinante en la inducción asimétrica observada. Así los mejores resultados se obtuvieron cuando R = bencilo (94% de rendimiento y 97% de e.e.).

También se han desarrollado ligandos que combinan la presencia de átomos de nitrógeno y de azufre en sus estructuras. Así, Kellogg y col, prepararon diversos ligandos de tipo aminotiol y disulfuro a partir de la efedrina, que utilizaron en la reacción de adición de dietilcinc a benzaldehído (Figura 40).[57] Encontraron que el clorhidrato del tiol derivado de la *N*-metilefedrina y los disulfuros correspondientes exhibían buenas enantioselectividades (80-90% de e.e.).

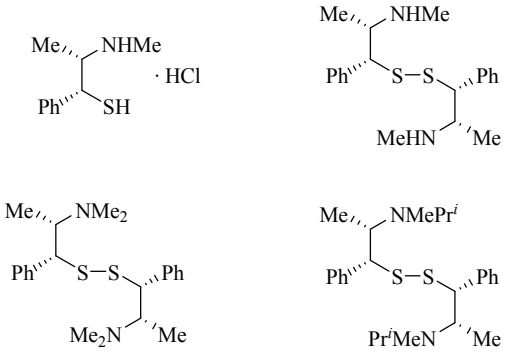


Figura 40

2.1.5. LIGANDOS DE TIPO TADDOL Y BINOL

En el año 1992, Seebach y col. introdujeron los compuestos de tipo TADDOL en la catálisis asimétrica. Los ligandos de tipo $\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$-tetraaril-1,3-dioxolan-4,5-dimetanoles (TADDOLes) se sintetizan a partir del (*R*,*R*) o (*S*,*S*) ácido tartárico. Según el aldehído o cetona que se utiliza para preparar el acetal las moléculas de TADDOL pueden tener simetría C_1 o C_2 (Figura 41).[58]

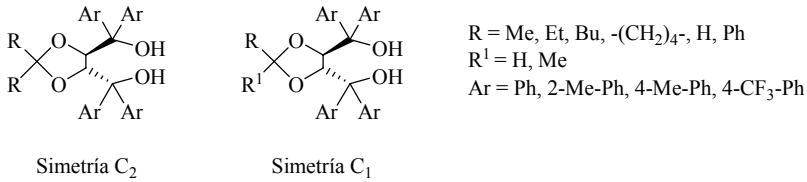
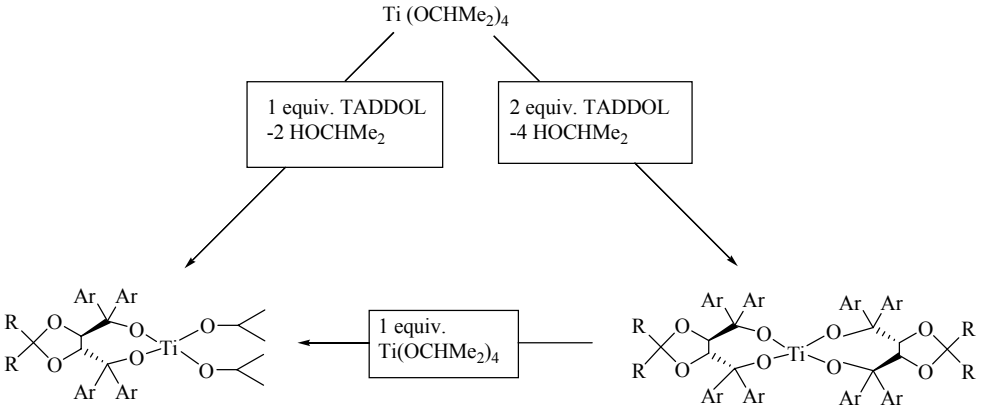


Figura 41

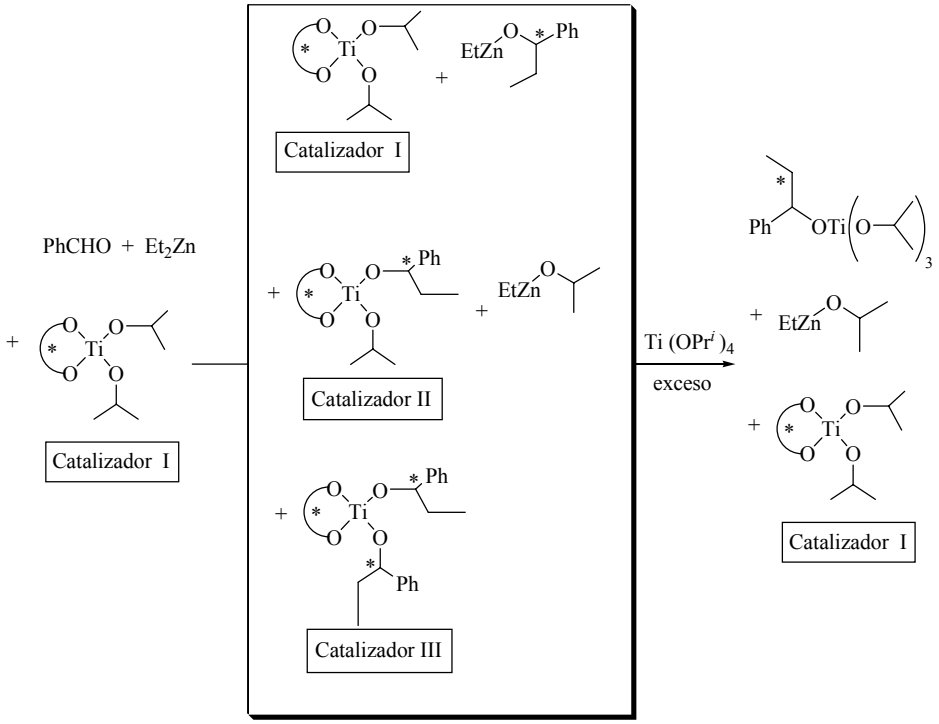
La reacción entre un TADDOL y Ti(*i*-PrO)$_4$ conduce a titanatos (Ti-TADDOLatos) en los que el titanio se coordina con el ligando por los dos átomos de oxígeno de los alcoholes formando un anillo de siete miembros.[59]



Esquema 6

La estructura de los TADDOLatos de Ti depende del número de equivalentes de Ti(*i*-OPr)$_4$ y del TADDOL[3] utilizado en su preparación (Esquema 6). El TADDOLato bicíclico, que es un sólido estable, puede transformarse en el monocíclico por reacción con un equivalente de Ti(*i*-PrO)$_4$.

Los TADDOLatos de Ti catalizan la adición de reactivos de dialquilcinc a aldehídos siguiendo el mecanismo que se describe en el esquema 7.



Esquema 7

Se observó que los TADDOLatos de Ti eran catalizadores más activos que el Ti(*i*-PrO)$_4$ y que la eficacia de la catálisis quiral se incrementaba al aumentar el volumen de los grupos arilo en el TADDOL, en el orden H<alquil<Ph<β-naftil. Esto se atribuyó al hecho de que debido al elevado impedimento estérico en el lugar de coordinación existe un rápido intercambio de ligandos sobre el Ti en los TADDOLatos, mientras que en el Ti(*i*-PrO)$_4$ el Ti adquiere un estado hexacoordinado estable por agregación o coordinación con átomos donadores, que ralentizan el intercambio de ligandos en relación a los TADDOLatos, tratándose por lo tanto de un caso claro de catálisis acelerada por el ligando.

Por otro lado, la enantioselectividad fue mayor utilizando cantidades subestequiométricas de complejo Ti-TADDOL (5-20% molar) y un exceso de Ti(*i*-PrO)$_4$ que utilizando solamente cantidades equimolares del complejo quiral, obteniéndose excesos enantioméricos superiores al 90%.[59] Esto podría explicarse asumiendo que a medida que la reacción avanza se formarían nuevos titanatos quirales

que contendrían los alcóxidos del producto (catalizadores II y III) que coexistirían en equilibrio con el complejo original (catalizador I) y podrían catalizar la reacción alterando la estereoselectividad. El exceso de Ti(*i*-PrO)$_4$ reaccionaría con estos catalizadores II y III -por intercambio de ligandos- para liberar los alcóxidos del producto y regenerar el catalizador I, lo que explicaría la mayor estereoselectividad con cantidades subestequiométricas de complejo quiral.

En algunos casos se pudo observar una inversión en la configuración del alcohol resultante, según se utilizaba Ti(*i*-PrO)$_4$ o no.[7]

Tomando como ejemplo los TADDOLes, Waldmann y Weigerding sintetizaron en 1994, diversos dioles derivados del biciclo[2.2.1]heptano y biciclo[2.2.2]octano con simetría C_1 y C_2 (Figura 42) que utilizaron como ligandos para la adición enantioselectiva de reactivos de dialquilcinc a aldehídos en presencia de Ti(*i*-PrO)$_4$.[60]

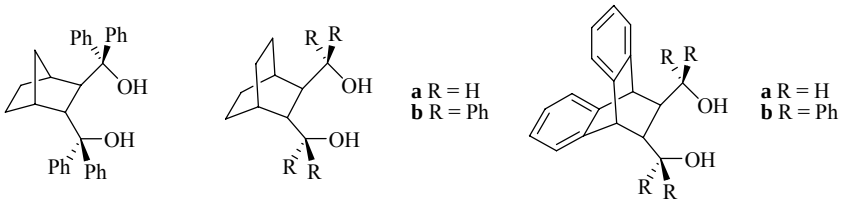
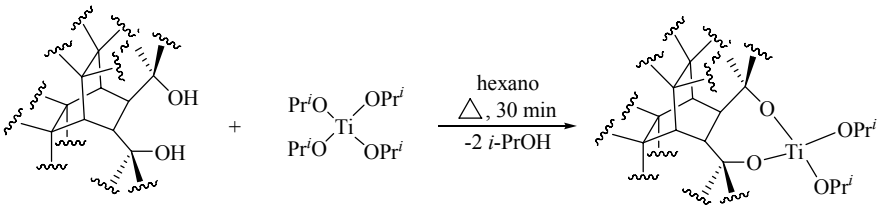


Figura 42

Los titanatos activos desde el punto de vista catalítico se prepararon a partir de estos dioles calentando con Ti(*i*-PrO)$_4$. De esta manera, el Ti se coordina a los oxígenos de los OH y se forma un anillo de siete miembros, parecido al de los TADDOLes (Esquema 8).



Esquema 8

Los ligandos más efectivos fueron aquellos en los que R = Ph, con los que se pudieron obtener alcoholes secundarios con excesos enantioméricos que variaron entre 64-87%. El ligando derivado del antraceno presentó una estereoselectividad marcadamente más baja, mientras que en presencia de los titanatos quirales primarios (R = H) la adición de alquilcinc a los aldehídos se aceleró, pero sin ninguna estereodiscriminación. Al igual que los TADDOLes, la presencia de dos sustituyentes estéricamente demandantes es crucial para obtener un alto nivel de estereoselección.

El mecanismo y la enantioselectividad de la adición de Et_2Zn a aldehídos catalizada por los titanatos quirales derivados de estos dioles, vienen determinados por los mismos factores que en el caso de los TADDOLes.

Utilizando estas mismas ideas, pero reemplazando los hidroxilos alcohólicos por fenólicos se desarrollaron una serie de ligandos quirales basados en el (*R*)- o (*S*)-1,1'-bis(2-naftol). Estos difenoles deben su quiralidad a la restricción de giro del enlace 1-1' (anisotropía). Para la reacción de alquilación de aldehídos con dietilcinc se utilizó el complejo quiral preparado por reacción del Ti(*i*-PrO)$_4$ y (*S*) o (*R*)-BINOL (Figura 43).[61]

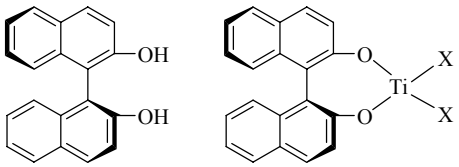
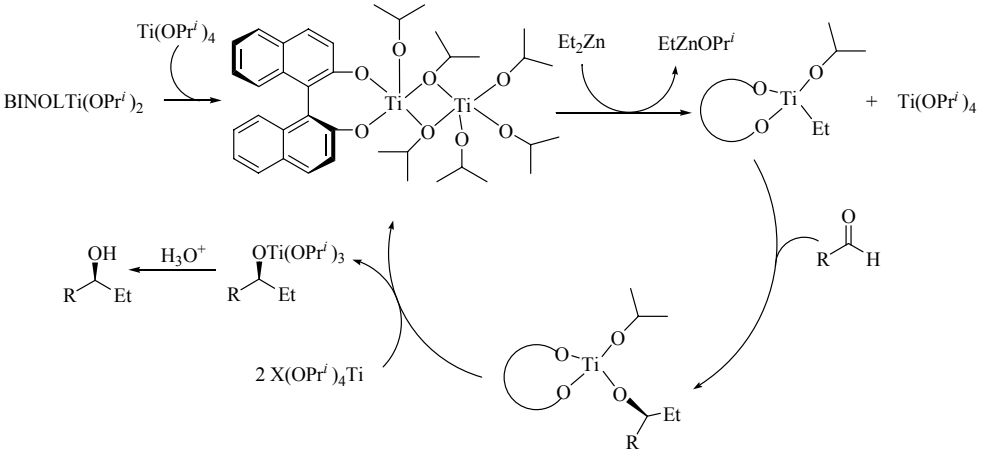


Figura 43

Los estudios llevados a cabo revelaron que la proporción de BINOL y Ti(*i*-PrO)$_4$ es un factor clave para la enantioselectividad. Se requería un exceso de Ti(*i*-PrO)$_4$ respecto de BINOL para que la reacción fuera catalizada eficientemente y también se necesitaba un exceso de Et_2Zn respecto de aldehído para obtener un mayor rendimiento. Las mejores condiciones utilizaban 10 mol% de BINOL, 1,2 equivalentes de Ti(*i*-PrO)$_4$, 3 equivalentes de Et_2Zn en tolueno y temperaturas comprendidas entre -30 ºC y 0 ºC. De esta manera, se obtuvieron excesos enantioméricos de hasta el 85%, para aldehídos saturados (a 0 ºC) y aldehídos insaturados (a -30 ºC).

Un ciclo catalítico plausible que se presentó para esta reacción se detalla en el esquema 9, aunque no se descartó la participación de otros complejos de Ti.[6] El paso que determinaría la enantioselectividad sería la adición de un complejo organometálico

de Ti al aldehído. El complejo resultante de este paso reaccionaría con Ti(*i*-PrO)$_4$ para dar un titanato del alcohol resultante y regenerar el catalizador quiral inicial. Eso explicaría la necesidad de un exceso de Ti(*i*-PrO)$_4$ al igual que pasó con los TADDOLatos.[61]



Esquema 9

Posteriormente, el sistema Ti(*i*-PrO)$_4$/Et$_2$Zn también se ha examinado con diferentes tipos de BINOLes parcialmente hidrogenados,[62] modificados[63] e incluso fluorados.[64]

2.1.6. LIGANDOS DE TIPO POLIMÉRICO

El uso de polímeros como catalizadores es siempre una opción muy atractiva, ya que permite una fácil recuperación y reutilización de los ligandos quirales que en muchas ocasiones son caros. Estos ligandos también permiten llevar a cabo las reacciones en un sistema de flujo continuo. Además, estas macromoléculas previenen la agregación de las especies activas, lo que permite una mejor actividad y un mayor tiempo de vida.[65]

Siguiendo estas ideas se han desarrollado polímeros que soportan catalizadores quirales para la adición de dietilcinc a benzaldehído (Figura 44). Un ejemplo de estos

catalizadores son los que utilizan una fase sólida y diferentes aminoalcoholes derivados de aminoácidos como fuente asequible de materiales de partida quirales.[66]

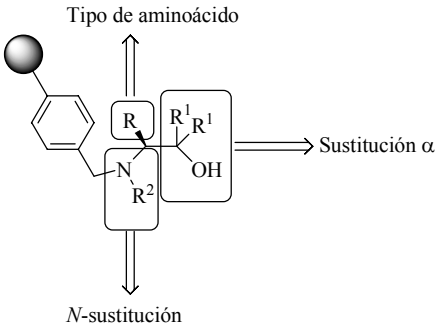
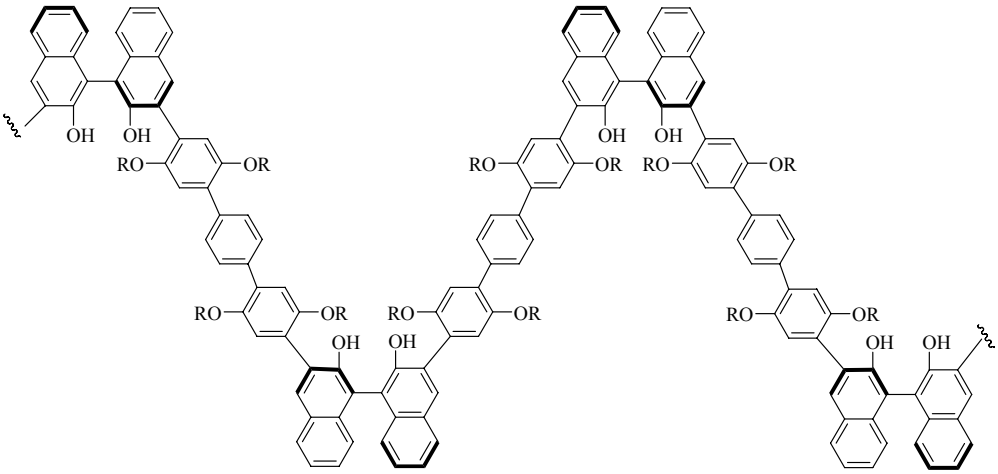


Figura 44

La naturaleza del aminoácido juega un papel muy importante en el resultado de la reacción. Los mejores resultados se obtienen con aminoácidos que derivan de la valina y la leucina. Los excesos enantioméricos variaron entre 5-80%, pero en general fueron bastante bajos.[66]

En muchos de los diferentes ligandos de este tipo que se han preparado, la enantioselectividad del catalizador soportado en el polímero suele ser menor que la correspondiente al catalizador monomérico.

También se han sintetizado catalizadores, en los que el ligando constituye la cadena principal del polímero. Este es el caso de los polibinaftoles indicados en la Figura 45, que fueron preparados utilizando la reacción de acoplamiento de Suzuki y se ensayaron en la reacción de adición enantioselectiva de dialquilcinc a aldehídos.[67] Este polibinaftol en particular, posee las unidades binaftilo separadas por varios grupos fenilo y presentó enantioselectividades elevadas (91-98% de e.e.) tanto en la adición de dietilcinc como de dimetilcinc para una amplia variedad de aldehídos.

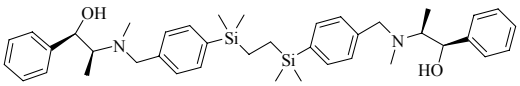


R = *n*-C_6H_{13}

Figura 45

Los compuestos dendrímeros, también han sido utilizados en catálisis asimétrica. Son macromoléculas que se bifurcan a partir de un átomo central, como si se tratara de las ramificaciones de un árbol, de manera que sus unidades periféricas se incrementan exponencialmente.

Existen muchos y diversos ejemplos. Aquí se señalan una serie de dendrímeros que contienen 2, 4 o 12 aminoalcoholes quirales unidos en un esqueleto flexible de carbosilano (Figura 46), que actúan como catalizadores eficientes en la adición enantioselectiva de dialquilcinc a aldehídos.[65]



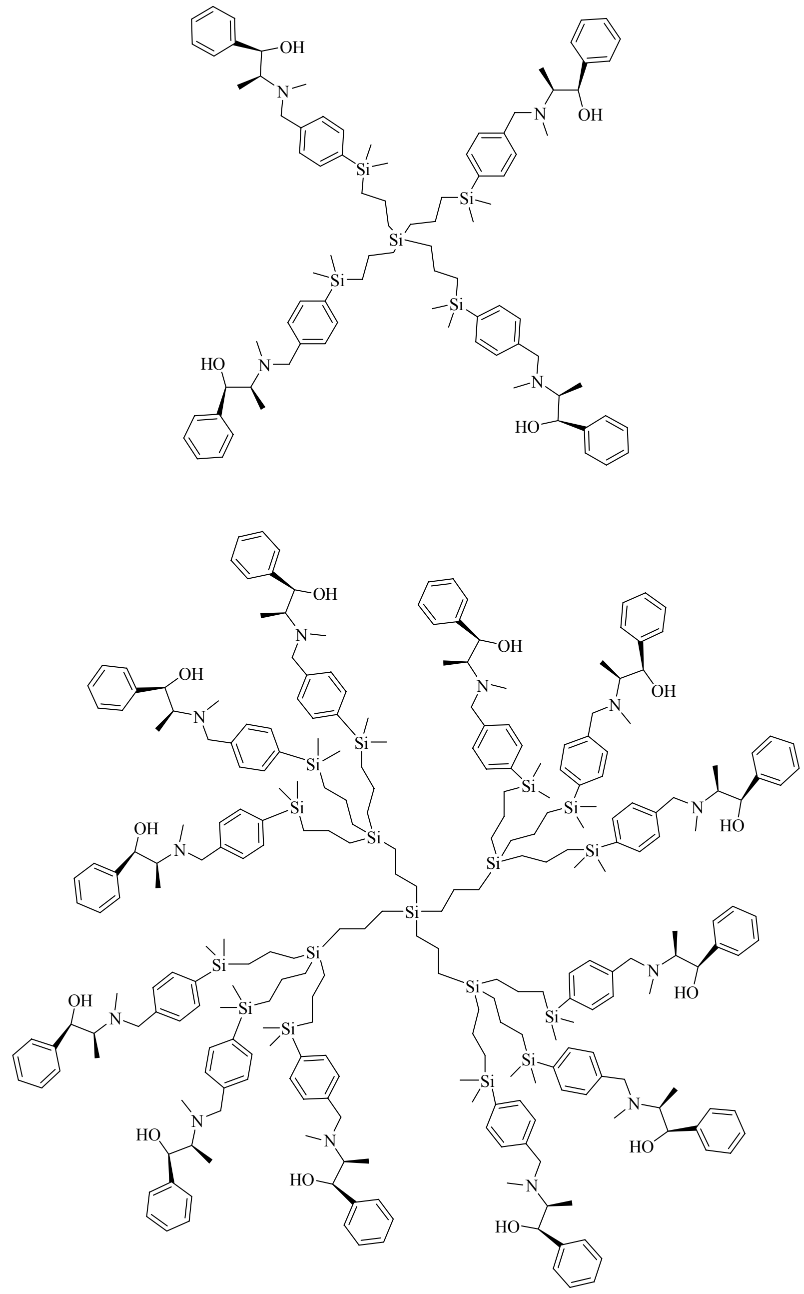


Figura 46

Finalmente se puede indicar, también, en este apartado los catalizadores quirales anclados a soportes inorgánicos. Un ejemplo de ellos lo aportaron Heckel y Seebach enlazando un ligando de tipo TADDOL a sílica gel porosa para preparar un complejo

de titanio sobre soporte sólido (Figura 47).[68] Este material catalizó la adición de dietilcinc a benzaldehído en tolueno a -20 ºC en presencia de un exceso de Ti(*i*-OPr)$_4$ dando el (*S*)-1-fenilpropanol con un 96% de exceso enantiomérico y un rendimiento del 95%. Las propiedades catalíticas de este catalizador heterogéneo fueron prácticamente las mismas que las del correspondiente catalizador homogéneo sin anclar.

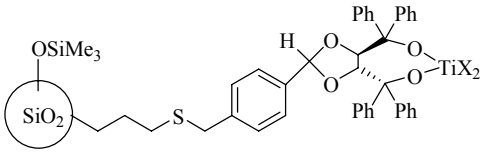
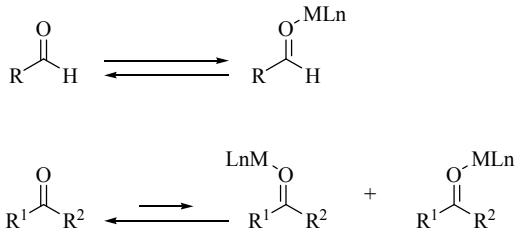


Figura 47

2.2. REACCIONES ENANTIOSELECTIVAS DE ALQUILACIÓN DE α-CETOÉSTERES

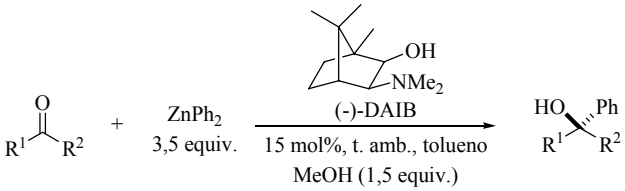
A pesar de los muchos progresos en síntesis asimétrica que se han logrado en los últimos años, la formación de centros estereogénicos cuaternarios mediante métodos catalíticos continúa siendo un gran desafío para la síntesis orgánica.[69] Las moléculas orgánicas ópticamente enriquecidas que contienen carbonos cuaternarios son importantes debido a su relevancia en la síntesis de compuestos biológicamente activos.[70]

En este contexto la adición de reactivos de dialquilcinc a cetonas se presenta como un procedimiento altamente atractivo para este propósito, ya que estos reactivos organometálicos se pueden preparar y almacenar fácilmente, y son compatibles con muchos grupos funcionales. Sin embargo, los catalizadores utilizados para llevar a cabo estas mismas reacciones de adición a aldehídos no suelen promover la misma reacción en el caso de las cetonas. El origen de esta diferencia radica en dos factores: la reactividad y la enantioselectividad. Los ácidos de Lewis se coordinan *sin* al hidrógeno del aldehído porque es la forma de unión más favorable desde el punto de vista estérico (Esquema 10). La unión *trans* al hidrógeno del aldehído provoca interacciones estéricas desfavorables entre el sustituyente alquilo y el ácido de Lewis. En el caso de las cetonas, sin embargo, la unión tiene que ser necesariamente *sin* a un grupo alquilo. Por tanto, no es de sorprender, que los aldehídos se coordinen a los ácidos de Lewis mucho mejor que las cetonas. Una lógica similar puede explicar también la disparidad de enantioselectividades observadas entre aldehídos y cetonas. Para conseguir buenas enantioselectividades, los catalizadores deben distinguir entre los pares de electrones solitarios del oxígeno del grupo carbonilo. En los aldehídos esta discriminación es inmediata, en cambio en las cetonas es más complicada debido a la similitud en el entorno que rodea los dos pares de electrones. Así pues, cabe esperar que los aductos isómeros formados entre las cetonas y los ácidos de Lewis den los productos de reacción con excesos enantioméricos más bajos que los aldehídos.[71]



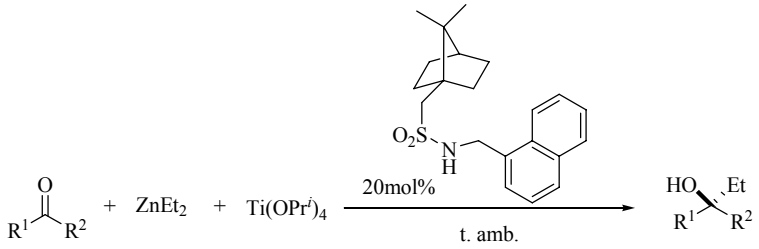
Esquema 10

Por todo ello, la adición asimétrica de grupos alquilo y arilo a cetonas está mucho menos desarrollada que las reacciones análogas con aldehídos. En 1998, Dosa y Fu describieron el primer ejemplo de este tipo de reacciones (Esquema 11).[72] En este importante estudio, los autores emplearon el ligando de Noyori (DAIB) en la adición de Ph_2Zn a cetonas. A pesar de que el uso de Ph_2Zn dio rendimientos bajos, un reactivo mixto de alcoxi fenil cinc, generado por la reacción de Ph_2Zn con metanol, incrementó los rendimientos y las enantioselectividades. En general, las enantioselectividades fueron muy buenas (72-91%) y los rendimientos oscilaron entre 53-91%.



Esquema 11

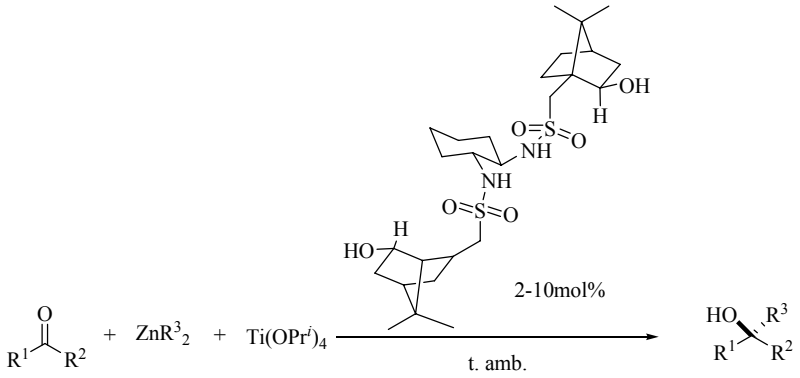
Prácticamente al mismo tiempo que Dosa y Fu, Ramón y Yus publicaron la primera adición asimétrica de grupos alquilo a cetonas.[48] Ramón y Yus emplearon una serie de ligandos de tipo hidroxisulfonamida derivados del alcanfor en combinación con $Ti(i\text{-}OPr)_4$ para promover la adición de reactivos de organocinc a cetonas (Esquema 12).[71]



Esquema 12

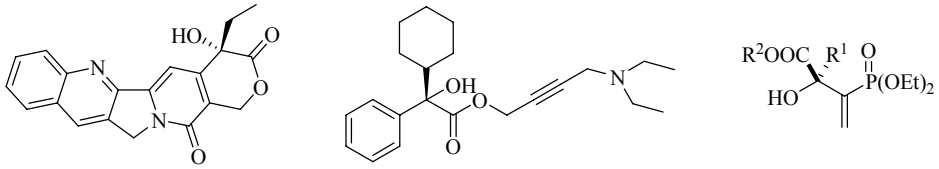
Los mejores resultados se obtuvieron con el ligando indicado en el Esquema 12. A pesar de que las enantioselectividades para algunos sustratos estaban alrededor del 90%, para otros sustratos la estereoselectividad fue baja. Además, se requerían entre cuatro y catorce días para completar la reacción con una carga de 20 mol% de catalizador.

Walsh[71, 73] y Yus[74] describieron independientemente la utilización de ligandos de tipo bis(sulfonamidas) con Ti(*i*-OPr)$_4$ para la adición asimétrica de grupos alquilo y fenilo a cetonas (Esquema 13). Los mejores resultados se obtuvieron con el ligando indicado en el Esquema 13 con enantioselectividades excelentes (70-99%) y con rendimientos bastante buenos para la mayoría de sustratos (24-99%). Posteriormente, Yus describió nuevos ligandos de tipo *trans*-1-sulfonilamino-2-isoborneolsulfonilaminociclohexano cuya estructura resultaría de sustituir una unidad de ácido canforsulfónico por un ácido arilsulfónico en el ligando del Esquema 13, que aumentó la enantioselectividad en la adición de reactivos de organocinc a cetonas.[75]



Esquema 13

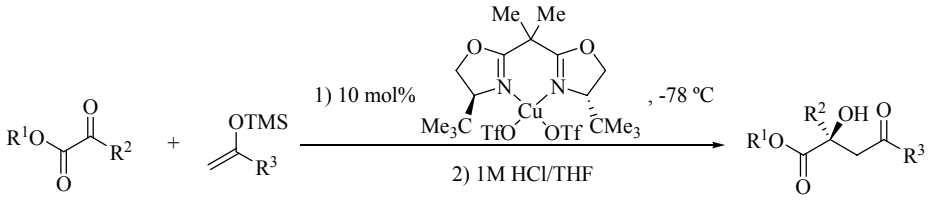
Por su parte, la adición de nucleófilos carbonados a α-cetoésteres conduce a α-hidroxiésteres con centros estereogénicos cuaternarios. Este tipo de compuestos también son precursores sintéticos versátiles de productos naturales y agentes medicinales.[76] Se pueden destacar el alcaloide antitumoral camptotecina, cuya síntesis ha atraído mucho la atención a lo largo de los años,[76a] la (*S*)-oxobutinina, un fármaco ampliamente prescrito para el tratamiento de la incontinencia urinaria,[76b] y los β-hidroxifosfonatos, interesantes como "building blocks" para la construcción de cadenas laterales de péptidos altamente impedidas (Figura 48).[76c]



Camptotecina **Oxobutinina** **β-Hidroxifosfonato**

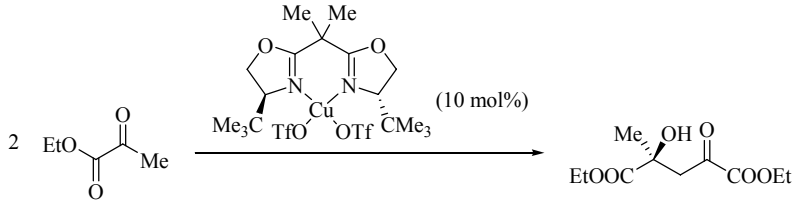
Figura 48

Aunque las adiciones diastereoselectivas de organometálicos a α-cetoésteres utilizando distintos auxiliares quirales han sido ampliamente estudiadas, el número de métodos catalíticos enantioselectivos es escaso, y en su mayoria se refieren a la utilización de nucleófilos blandos. En este sentido, se pueden citar diversos ejemplos que encontramos en la bibliografía. Evans, en 1999, utilizó un complejo quiral formado por el ligando de simetría C_2 (*S*, *S*)-*terc*-butil-bis(oxazolidina) y $Cu(OTf)_2$ como catalizador en la reacción aldólica enantioselectiva entre α-cetoésteres y enolsilanos (Esquema 14).[77] Los resultados, en general, una vez optimizada la reacción fueron muy buenos. Los excesos enantioméricos se encontraban en el intervalo de 86-99%, y los rendimientos también fueron bastante elevados (58-96%).



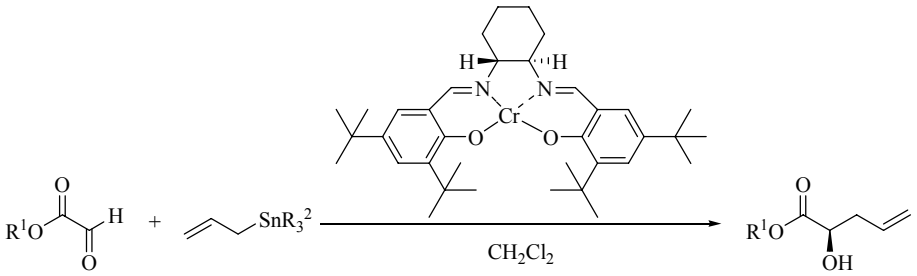
Esquema 14

Con este mismo tipo de complejo el grupo de Jorgensen desarrolló en el año 2000, la reacción asimétrica homoaldólica de piruvato de etilo obteniendo 2-hidroxi-2-metil-4-oxoglutarato de dietilo (Esquema 15).[78] Los excesos enantioméricos en general variaron bastante entre 16-96% y la mayoría se encontraban en los valores medios de dicho intervalo, mientras que los rendimientos oscilaron entre 70-80%.



Esquema 15

Finalmente citar que Jurczak, en 2004, utilizó un complejo tipo salen de Cr(III) como catalizador en la reacción de alilación del grupo aldehído de distintos glioxilatos de alquilo (Esquema 16).[79]



Esquema 16

Aunque los rendimientos fueron bastante buenos (61-90%), los excesos enantioméricos no fueron muy elevados (13-70%).

En lo que se refiere a la adición enantioselectiva de reactivos de dialquilcinc a α-cetoésteres, hasta la fecha, sólo se han descrito tres métodos. Esto es debido, sin lugar a dudas, a la dificultad de dicha reacción, derivada de la aparición de caminos de reacción competitivos. A diferencia de los aldehídos y las cetonas, la reacción no catalizada de Et_2Zn con α-cetoésteres es mucho más rápida, debido a que el propio sustrato puede actuar como ligando activando el reactivo de alquilcinc.[80] Así pues, el catalizador quiral debe proporcionar suficiente actividad, para que la reacción no catalítica y no enantioselectiva no pueda producirse en detrimento de la pureza óptica.

El primer ejemplo de adición enantioselectiva de reactivos de dialquilcinc a α-cetoésteres se debe a Kozlowski y col., quienes utilizaron complejos de salen-titanio como catalizadores, obteniendo buenos rendimientos de los productos de adición de dietilcinc, con excesos enantioméricos de hasta el 78% (Figura 49).[81]

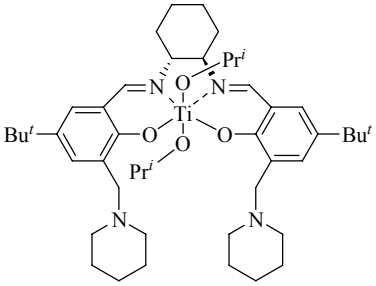


Figura 49

Shibasaki y col. también desarrollaron un sistema basado en un aminodiol derivado de la prolina (Figura 50). Con este sistema se obtuvieron enantioselectividades muy altas (hasta un 96%) para la adición de dimetilcinc, sin embargo, se requerían adiciones lentas de reactivo a bajas temperaturas (-20 ºC) y largos tiempos de reacción.[82] El dietilcinc fue completamente inerte en estas condiciones.

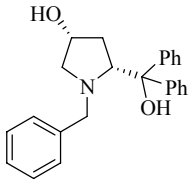


Figura 50

En los dos métodos mencionados arriba, la reacción no catalítica se minimiza utilizando catalizadores bifuncionales ácido de Lewis/base de Lewis (AL/BL) (Figura 51). Estos catalizadores proporcionan activación del sustrato por un centro metálico que actúa como ácido de Lewis y activación del reactivo nucleófilo mediante una parte del ligando que contiene un heteroátomo adecuadamente posicionado en el esqueleto del ligando, que actúa como base de Lewis. Esta doble activación da como resultado la aceleración de la reacción catalítica.

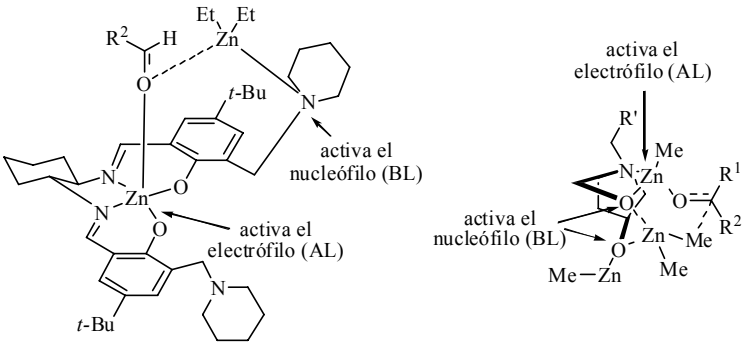


Figura 51

Muy recientemente, Hoveyda y col. describieron un método enantioselectivo catalizado por Al para la adición de dialquilcinc a α-cetoésteres. Estas transformaciones fueron promovidas en presencia de ligandos de tipo aminoácido. Se obtuvieron productos con altos rendimientos y excesos enantioméricos de hasta 95% (Figura 52).[83] En este caso, el uso de un aditivo de tipo base de Lewis mejoró significativamente la eficiencia y la enantioselectividad al aumentar la nucleofilia del reactivo de alquilcinc.

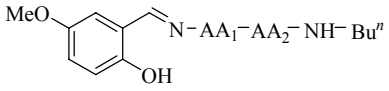
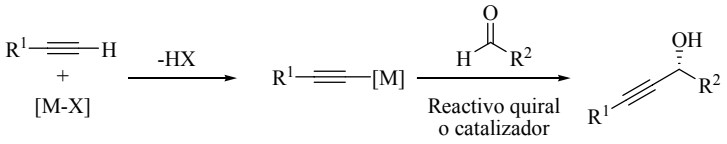


Figura 52

2.3. REACCIONES ENANTIOSELECTIVAS DE ALQUINILACIÓN DE ALDEHÍDOS

La acidez del protón de un alquino terminal facilita en gran medida la preparación de reactivos de alquinil-metal que pueden actuar como buenos nucleófilos carbonados. Entre las reacciones nucleofílicas de reactivos alquinil-metal, la adición a aldehídos es particularmente útil debido a que los alcoholes propargílicos ópticamente activos resultantes son "building blocks" muy versátiles para la síntesis de un amplio rango de moléculas orgánicas que incluyen productos naturales y farmacéuticos.[84] A pesar de que el método de preparación de alcoholes propargílicos más común es la reducción directa de alquinilcetonas, la alquinilación de aldehídos por reactivos organometálicos tiene una ventaja estratégica ya que forma un nuevo enlace C-C con la formación simultánea de un centro quiral (Esquema 17).



Esquema 17

Entre las adiciones asimétricas de alquinos a aldehídos la utilización de acetilenos de cinc ha sido la más estudiada. Esto se debe a que los acetilenos de cinc se pueden preparar in situ por la reacción de alquinos terminales con reactivos de alquilcinc o $Zn(OTf)_2$, los cuales son fácilmente asequibles. Además, los acetilenos de cinc pueden tolerar muchos grupos funcionales como ésteres, amidas, grupos nitro y nitrilos que son reactivos frente a organolíticos y reactivos de Grignard.

A diferencia de las adiciones catalíticas enantioselectivas de compuestos de dialquil- y dialquenilcinc a aldehídos, las cuales son promovidas por una gran variedad de catalizadores, los métodos para la alquinilación de aldehídos están bastante menos desarrollados debido al requerimiento de grandes cantidades (estequiométricas) de catalizador, las fuentes limitadas de reactivos, o la formación de cantidades considerables de subproductos alquilados.[85, 4] Por ello, las adiciones enantioselectivas catalíticas de reactivos alquinilmetálicos a aldehídos se han desarrollado solo

recientemente. Estas adiciones utilizan diferentes ligandos quirales que se considerarán a continuación.

2.3.1. LIGANDOS CON GRUPOS AMINOALCOHOL

En la adición asimétrica de reactivos de alquinilcinc a aldehídos, los aminoalcoholes quirales han sido los ligandos que más se han investigado. Estos compuestos se pueden preparar fácilmente a partir de aminoácidos quirales y otras fuentes. Los catalizadores quirales activos o los reactivos se generan normalmente in situ a partir de la reacción de los ligandos quirales con los precursores metálicos.

Así, en 1990, Soai y col. aportaron el primer ejemplo de adición catalítica asimétrica de un reactivo de alquinilcinc a aldehídos utilizando un aminoalcohol enantioméricamente puro (Figura 3).[86]

En sus experimentos, el reactivo de alquinilcinc se preparó calentando un alquino terminal con Et_2Zn en un disolvente orgánico.[87] El compuesto en el cual R = *n*-C_4H_9 (5 mol%) se utilizó para catalizar la reacción de benzaldehído con el reactivo de alquinilcinc derivado de fenilacetileno y Et_2Zn. A temperatura ambiente y en varios disolventes, los excesos enantioméricos de los alcoholes propargílicos obtenidos fueron inferiores a 34%, a pesar de que los rendimientos fueron elevados. El e.e. más elevado (43%) se obtuvo cuando la cantidad de ligando se aumentó hasta 20 mol%, aunque aumentos mayores redujeron los excesos enantioméricos. También ensayaron otros ligandos del mismo tipo (Figura 53) pero los resultados fueron comparables a los obtenidos con el ligando anterior e incluso inferiores. El pretratamiento de los ligandos con Et_2Zn antes de añadir el alquino y el aldehído redujo el e.e. del producto. Las reacciones de otros alquinos y aldehídos también dieron bajas enantioselectividades (< 25%).

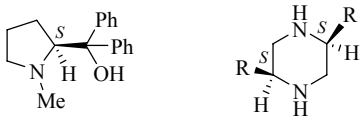


Figura 53

Li y col. utilizaron aminoalcoholes con un sustituyente fenilo en cada carbono quiral y una amina cíclica (Figura 54) que catalizaron la reacción de alquinos terminales con aldehídos aromáticos con excesos enantioméricos de hasta el 84% y rendimientos del 94%.[88] Estas reacciones fueron conducidas en presencia de 10 mol% del ligando y 1,2 equivalentes de Me_2Zn entre -20 ºC y -30 ºC. En ausencia de ligando no se observó reacción entre el fenilacetileno y el Me_2Zn a temperatura ambiente. La reacción del aminoalcohol y el Me_2Zn genera un complejo quiral de cinc y cataliza la formación de un reactivo de alquinilcinc que posteriormente se adiciona al aldehído. Prácticamente no se observó adición de metilo a aldehídos.

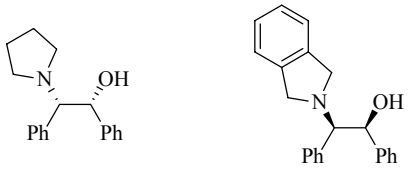
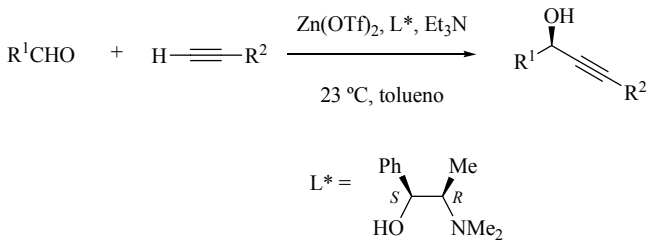


Figura 54

En el año 2000, Carreira y col. consiguieron elevadas enantioselectividades en las adiciones de alquinos a aldehídos. En un principio, usaron una cantidad estequiométrica de un aminoalcohol quiral, la *N*-metilefedrina para controlar la reacción enantioselectiva de alquinos terminales con aldehídos.[89]

En presencia de este aminoalcohol, $Zn(OTf)_2$ y Et_3N, obtuvieron alcoholes propargílicos con excesos enantioméricos de hasta el 99% a temperatura ambiente en adiciones de alquinos a una amplia variedad de aldehídos (Esquema 18). En estas reacciones, los reactivos alquinilantes fueron generados a partir de la reacción de alquinos terminales con $Zn(OTf)_2$ en presencia de la amina base. Se observaron enantioselectividades elevadas en las reacciones con diferentes alquinos alifáticos y benzaldehído, sin embargo otros aldehídos aromáticos no pudieron ser utilizados debido a la reacción de Canizzaro.[90]



Esquema 18

También se estudiaron con este ligando diferentes acetilenos como el 2-metil-3-butin-2-ol[91] y acetato propargílico.[92] Incluso se utilizó acetileno con éxito en las adiciones enantioselectivas a aldehídos en presencia de este aminoalcohol y $Zn(OTf)_2$.[93]

Posteriormente Anand y Carreira llevaron a cabo esta misma reacción de adición en presencia de cantidades catalíticas de *N*-metilefedrina y a 60 ºC en lugar de a temperatura ambiente.[90] En este proceso catalítico se utilizaron 20 mol% de $Zn(OTf)_2$, 20 mol% de *N*-metilefedrina, 50 mol% de Et_3N, 1,2 equivalentes de alquino y 1,0 equivalente de aldehído, y se llevó a cabo en tolueno a 60 ºC entre 2-24 horas. Es decir, se utilizaron cantidades catalíticas tanto de ligando quiral como de reactivo de cinc. Se obtuvieron elevadas enantioselectividades para la reacción de adición de varios alquinos con aldehídos alifáticos. Estas reacciones toleraron la presencia de aire y humedad, e incluso presentaron enantioselectividades elevadas en ausencia de disolvente. A causa de la reacción de Canizzaro, la reacción del benzaldehído bajo estas condiciones tuvo lugar con bajos rendimientos.

En 2002, Jiang y col. estudiaron el empleo de distintos aminoalcoholes, con estructura similar a los anteriores (Figura 55), en cantidades estequiométricas en la reacción de alquinilación asimétrica a aldehídos en presencia de $Zn(OTf)_2$ y Et_3N. Los rendimientos variaron entre moderados y elevados dependiendo del ligando utilizado, en cambio las enantioselectividades fueron excelentes, llegando a alcanzarse un 99% de e.e.[94] En la mayoría de las reacciones se utilizaron 1,1 equivalentes de ligando, 1,05 equivalentes de Et_3N, 1,2 equivalentes de alquino y 1 equivalente de aldehído en una disolución de tolueno a temperatura ambiente. Dicha reacción fue efectiva tanto con $Zn(OTf)_2$, $ZnCl_2$[95] y $Zn(ODf)_2$[94] obteniéndose rendimientos y enantioselectividades comparables en muchos casos.

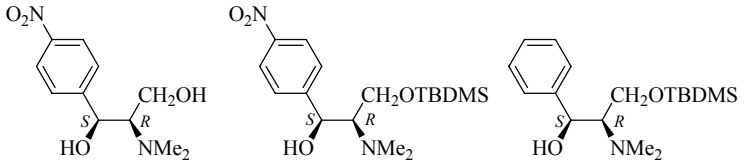


Figura 55

Braga y col. sintetizaron diversos aminoalcoholes con un puente disulfuro (Figura 56) que fueron ensayados como ligandos en las adiciones de alquinilcinc a aldehídos.[96] En estas reacciones el alquino se trató primero con Et_2Zn, posteriormente se añadió un 5-10 mol% de ligando en THF a una temperatura comprendida entre -20 ºC y -30 ºC, y finalmente se inyectó el aldehído. Este procedimiento dio los correspondientes alcoholes propargílicos con unos excesos enantioméricos moderados (de hasta 60%) y rendimientos bastante buenos (de hasta el 82%). El ligando con la agrupación oxazolina y un puente disulfuro fue el que dio lugar a los mejores resultados.

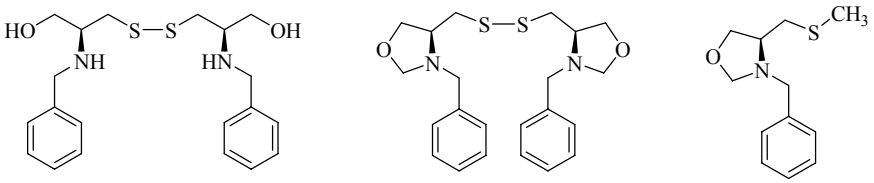
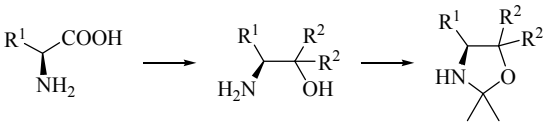


Figura 56

En el año 2005, Wang y col. desarrollaron ligandos de tipo oxazolidina derivados de aminoácidos naturales que resultaron más efectivos que los anteriores para la alquinilación enantioselectiva de aldehídos (Esquema 19).[97]



Esquema 19

En estas reacciones el ligando (10 mol%) se trató primero con el Et_2Zn en tolueno-éter a temperatura ambiente, posteriormente se añadió el fenilacetileno (14 mol%) y la adición del aldehído se llevó a cabo a 0 ºC. Se comprobó que la oxazolidina más impedida con el sustituyente bencilo (R^1) y los otros dos sustituyentes fenilo (R^2), dio las enantioselectividades más elevadas de entre los distintos ligandos sintetizados (de hasta 99% de e.e.), los rendimientos, en cambio, fueron más moderados (entre 66-78%).

En este mismo año, el grupo de Singaram estudió las adiciones enantioselectivas de reactivos de alquinilcinc a aldehídos aromáticos y alifáticos utilizando aminoalcoholes derivados de terpenos como ligandos quirales.[98] Entre los diferentes ligandos utilizados, el aminoalcohol (1*R*, 2*R*, 5*S*)-2-metil-5-(1-metiletenil)-2-(1-pirrolidinil)ciclohexanol derivado del limoneno (Figura 57) fue el que dio los mejores resultados. Sin embargo, los alcoholes propargílicos se obtuvieron con buenos rendimientos pero con enantioselectividades moderadas (de hasta un 60% de e.e.). En el procedimiento experimental, el fenilacetileno (1,2 equivalentes) se trató primero con Et_2Zn (1,1 equivalentes) a -20 ºC, para la formación del reactivo, a continuación se le añadió el ligando (10 mol%) y posteriormente, manteniendo siempre la temperatura de -20 ºC, se inyectó 1 equivalente del aldehído.

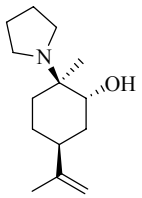


Figura 57

Basándose en el modelo de estado de transición propuesto por Noyori para la adición asimétrica de dietilcinc catalizada por aminoalcoholes[99] se propuso un estado de transición para la adición de reactivos de alquinilcinc a aldehídos usando el aminoalcohol anterior derivado del limoneno (Figura 58). Se observó que la selectividad facial estaba controlada por la amina y el C(1) del grupo metilo. La reacción inicial de dietilcinc con el grupo hidroxilo dio lugar a un ion cinc coordinado al par de electrones solitario de la amina para formar un anillo heterocíclico de cinco

miembros orientado diequatorialmente. En esta conformación, tanto el grupo isopropenilo como el grupo amino impiden la coordinación del aldehído de tal manera que tan solo la cara *Re* está disponible para la adición del grupo alquinilo.[98]

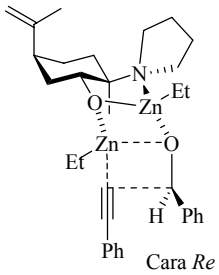


Figura 58

En el año 2006, el grupo de Davis y col. sintetizaron una serie de ligandos de tipo aminoalcohol, conformacionalmente restringidos, basados en unidades de carbohidratos, con los que llevaron a cabo la reacción de adición de acetilenos terminales a aldehídos mediada por $Zn(OTf)_2$ y con cantidades estequiométricas de dichos ligandos (Figura 59).[100] Cuando la reacción tenía lugar a temperatura ambiente, el rendimiento de la reacción era prácticamente nulo, en cambio cuando se llevó a cabo la reacción a 40 ºC y se utilizaron 1,1 equivalentes de $Zn(OTf)_2$, 1,2 equivalentes de ligando y 1,2 equivalentes de Et_3N se obtuvieron mejores rendimientos y enantioseletividades elevadas. El ligando que dio los mejores resultados fue el que poseía todos los sustituyentes en disposición ecuatorial. En general las enantioselectividades fueron elevadas, sin embargo los rendimientos fueron moderados en aldehídos alifáticos y en determinados aldehídos aromáticos. Los subproductos caracterizados sugirieron la existencia de reacciones competitivas que no parecían observarse previamente durante el transcurso de la reacción, como la de Tishchenko o la de Canizzaro. También estudiaron la posibilidad de realizar la reacción catalíticamente. De esta manera, utilizando 1,1 equivalentes de $Zn(OTf)_2$, 0,55 equivalentes de ligando y 1,2 equivalentes de Et_3N se obtuvieron resultados buenos para la adición de fenilacetileno a ciclohexanocarbaldehído.

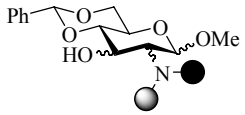


Figura 59

También en 2006, Trost y col. desarrollaron un sistema catalítico para la alquinilación de aldehídos aromáticos y α,β-insaturados utilizando un complejo dinuclear de cinc con un derivado de la prolina.[101] La optimización de la reacción mostró que el tolueno era el disolvente más apropiado y en presencia de 10 mol% de ligando se obtenían los mejores resultados (Figura 60).[101] Estas reacciones presentaron, en general, elevados rendimientos y excesos enantioméricos tanto para aldehídos aromáticos como para aldehídos α,β-insaturados. Sin embargo, cabe señalar que la alquinilación catalítica de aldehídos α,β-insaturados bajo las condiciones estándar de reacción depende, en gran medida, de la sustitución del aldehído. Así pues, la alquinilación de cinnamaldehído con TMS-acetileno fue altamente enantioselectiva (91% de e.e.), mientras que la alquinilación del *trans*-nonenal exhibió enantioselectividades pobres (36% de e.e.).

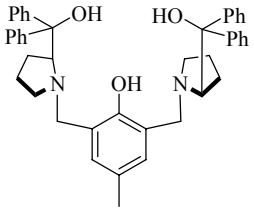
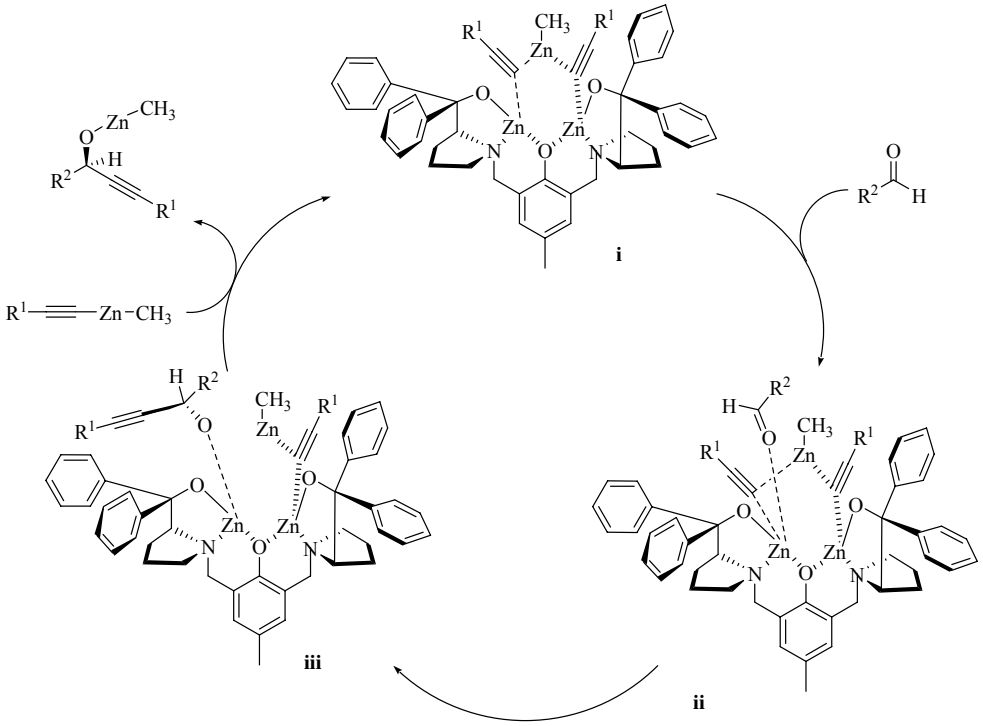


Figura 60

En el ciclo catalítico propuesto (Esquema 20), se coordinarían 2 equivalentes del reactivo de alquinilcinc al complejo catalítico y seguidamente se incorporaría el aldehído coordinándose a un átomo de Zn por el sitio más accesible estéricamente, lo cual formaría el intermedio **ii**. Una vez transferido el alquino, se liberaría el alcóxido del producto por transmetalación con una molécula de alquinilcinc y se reestablecería el ciclo catalítico.



Esquema 20

2.3.2. LIGANDOS CON GRUPOS HIDROXI-PIRIDINA E HIDROXI-IMINA

En el año 1991, el grupo de Falorni sintetizó un ligando de tipo piridina para catalizar la reacción de adición de (n-BuC≡C)$_2$Zn a benzaldehído (Figura 61).[102] Se observó que en dicha reacción, a 20 ºC y utilizando dietiléter como disolvente, se obtenía el alcohol propargílico resultante con un 16 % de e.e. y un 87% de rendimiento, después de 15 horas de reacción.

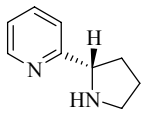


Figura 61

Unos años más tarde, Ishizaki y Hocino, también aportaron el uso de un ligando de tipo hidroxipiridina para catalizar la adición asimétrica de alquinilcinc a aldehídos (Figura 62).[103] En primer lugar, trataron el alquino terminal con Et_2Zn a reflujo de THF, de manera que se generara un reactivo de dialquinilcinc o alquiniletilcinc dependiendo del uso de 0,5 o 1 equivalentes de Et_2Zn, respectivamente. Al alquinilcinc generado in situ se le añadió el aldehído en presencia del ligando (10 mol%) a temperatura ambiente o a 0 ºC. Las enantioselectividades más elevadas se observaron cuando los grupos aromáticos del ligando eran voluminosos, como en el caso del α-naftilo. Así, este ligando catalizó la reacción de fenilacetileno con benzaldehído, ciclohexanocarbaldehído y pivalaldehído con unos excesos enantioméricos del 90, 91 y 95 %, respectivamente. Las reacciones del fenilacetileno y alquinos alifáticos con aldehídos alifáticos poco ramificados fueron las que dieron excesos enantioméricos mucho más bajos.

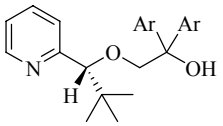


Figura 62

Dahmen, en 2004, evaluó ligandos de tipo cetimida derivados del [2, 2]-paraciclofano como catalizadores para la adición enantioselectiva de reactivos de cinc a aldehídos (Figura 63).[104]

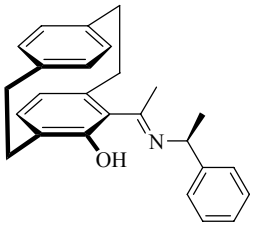


Figura 63

El reactivo se preparó in situ agitando a temperatura ambiente 1 equivalente de Me_2Zn y 1 equivalente de acetileno en presencia de 5 mol% de ligando durante 2-3

horas. Posteriormente, se añadió 1 equivalente de aldehído y se observó que los resultados de la reacción mejoraban con la adición del aditivo DiMPEG 2000 (poli(etilenglicol)dimetiléter) (2,5 mol%) utilizando tolueno como disolvente. Los resultados fueron muy buenos sobre todo para los aldehídos aromáticos, con excesos enantioméricos que variaron entre 80-98%, y con buenos rendimientos. Los aldehídos alifáticos también dieron lugar a buenos resultados en general aunque algo inferiores.

2.3.3. LIGANDOS CON GRUPOS SULFONAMIDA

Como se ha comentado con anterioridad, el grupo NH de las sulfonamidas es ácido debido a la elevada naturaleza electronaceptora del grupo sulfonilo. Por ello, a diferencia de los amiduros metálicos tradicionales ($M\text{-}NR_2$), el átomo de nitrógeno de la sulfonamida es débilmente electrondonante y los complejos de sulfonamida-titanio son ácidos de Lewis.[105]

Durante los últimos años, el grupo de Wang ha estado desarrollando diferentes tipos de hidroxisulfonamidas para utilizarlas como ligandos en la reacción en cuestión. En 2003, prepararon unas *β*-hidroxisulfonamidas obtenidas a partir de la L-fenilalanina (Figura 64), en los cuales la acidez de los grupos N-H y O-H facilitaba la formación de un complejo con el $Ti(i\text{-}OPr)_4$ en condiciones básicas. El ligando (20 mol%) se combinó con $Ti(i\text{-}OPr)_4$ (60 mol%) en un medio básico proporcionado por 3 equivalentes de Et_2Zn, y el complejo formado se utilizó como catalizador para la adición asimétrica de fenilacetileno (3 equivalentes) a aldehídos a temperatura ambiente.[106]

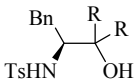


Figura 64

Los sustituyentes voluminosos y poco flexibles, como R = Ph, dieron bajas enantioselectividades, en cambio con sustituyentes mucho más flexibles, como R = Et, se obtuvieron enantioselectividades excelentes para aldehídos aromáticos (de hasta

98% de e.e.).[106] Igualmente, se observó que la adición de 5 mol% de MeOH a la reacción incrementaba la eficiencia del catalizador.[107]

En este mismo año, Wang y col. utilizaron otro ligando de tipo hidroxisulfonamida derivada del alcanfor para las adiciones enantioselectivas de alquinos a aldehídos (Figura 65).[108]

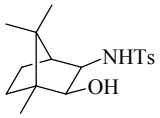


Figura 65

En este caso, también se requirió la utilización de Ti(*i*-OPr)$_4$ en una relación 4:1 respecto de la hidroxisulfonamida (0,1 equivalentes). Los mejores resultados se obtuvieron con la utilización de 3 equivalentes de Et_2Zn y 3 equivalentes de fenilacetileno a temperatura ambiente. Bajo estas condiciones la reacción procedió con enantioselectividades altas para los aldehídos aromáticos (de hasta 98% de e.e.) y buenas, aunque algo inferiores, para los alifáticos.[108]

En 2005, Wang presentó otro ejemplo de ligandos de tipo hidroxisulfonamida que utilizó también en la adición enantioselectiva de reactivos de alquinilcinc a aldehídos. En este caso se trataba de bis(sulfonamidas) con simetría C_2 (Figura 66).[109] El ligando y el Ti(*i*-OPr)$_4$ se añadieron en una proporción 1:6 (2 mol% : 12 mol%, respectivamente) mientras que de Et_2Zn y de fenilacetileno se inyectaron 3 equivalentes de cada uno. Se encontró que la reacción estaba fuertemente influenciada por el disolvente, de manera que las enantioselectividades eran mayores en tolueno > CH_2Cl_2> Et_2O > THF. Al igual que en otros casos anteriores, se observó que cuando R era un sustituyente voluminoso y poco flexible, como R = Ph, se presentaban bajas enantioselectividades, mientras que con sustituyentes más flexibles, como R = Et, se obtenían enantioselectividades mucho más elevadas. Con el ligando con sustituyentes R = Et, los excesos enantioméricos fueron buenos para los aldehídos aromáticos (hasta un 97% de e.e.). En cambio, cuando se utilizaron aldehídos alifáticos como sustratos, las enantioselectividades variaron de buenas a moderadas. Así por ejemplo, el cinamaldehído y el isobutilaldehído dieron 71% y 57% de e.e. respectivamente.

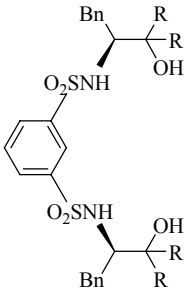


Figura 66

2.3.4. LIGANDOS CON GRUPOS OXAZOLINA Y OTROS LIGANDOS NITROGENADOS

En 2004, el grupo de Hou sintetizó diversos compuestos quirales de tipo 1,1'-N,O-ferrocenilo (Figura 67), que fueron ensayados como ligandos en la reacción de adición catalítica de fenilacetileno a aldehídos.[110]

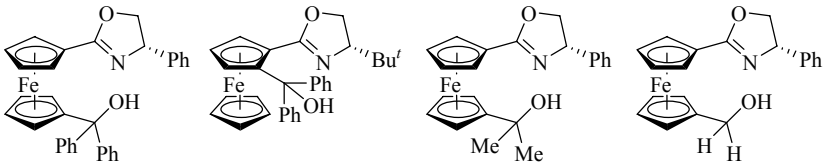
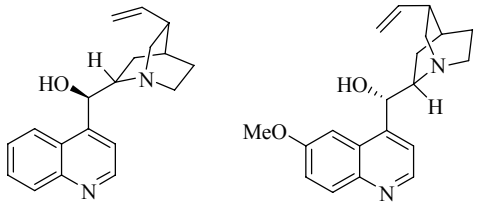


Figura 67

Los resultados mostraron que tanto el marco que rodea el anillo de oxazolina como la naturaleza de los sustituyentes en los anillos de ciclopentadienilo, tenían un gran impacto en el transcurso de la reacción. Así pues, se observó que cuando el grupo hidroximetilo se encontraba situado en el mismo anillo de ciclopentadienilo que el sustituyente oxazolina, se producía un marcado descenso en la enantioselectividad, y cuando se sustituían los grupos fenilo de la agrupación hidroximetilo por otros menos voluminosos como Me o H, también disminuían notablemente los excesos enantioméricos. De esta manera, el ligando que presentaba el anillo de oxazolina en un Cp y un sustituyente difenilhidroximetilo en el otro anillo de Cp fue el que mejores resultados dio a 0 ºC y en presencia de CH_2Cl_2 como disolvente. Utilizando de 10

mol% de este ligando, 2,4 equivalentes de fenilacetileno y 2,2 equivalentes de Et_2Zn, se llegaron a obtener excesos enantioméricos de hasta un 90% y, en general, tanto los aldehídos alifáticos como los aromáticos dieron buenos resultados.[110]

Los alcaloides cinconidina y quinidina fueron examinados para las adiciones de reactivos de alquinilcinc a aldehídos por Kamble y Singh (Figura 68).[111] Se encontró que la cinconidina (40 mol%) catalizó la reacción de adición del fenilacetileno (3 equivalentes) a aldehídos alifáticos y aromáticos con excesos enantioméricos que variaron entre 61-85 %. La reacción se llevó a cabo en presencia de 1 equivalente de Ti(*i*-OPr)$_4$ y 3 equivalentes Et_2Zn a -20 ºC utilizando CH_2Cl_2 como disolvente. Sin la presencia de Ti(*i*-OPr)$_4$ los excesos enantioméricos fueron muy bajos. La quinidina, dio un exceso enantiomérico menor para la reacción de adición del fenilacetileno a benzaldehído en presencia de Et_2Zn y Ti(*i*-OPr)$_4$ (45% de e.e.), obteniéndose también, un resultado más bajo en ausencia del ácido de Lewis (24% de e.e.).



Cinconidina Quinidina

Figura 68

Wang y col., realizaron un trabajo en 2005, en el que utilizaron derivados de aminoácidos naturales (20 mol%) que combinaron con Ti(*i*-OPr)$_4$ (2 equivalentes) y usaron como catalizadores en la adición asimétrica de acetiluros de cinc a aldehídos. Los reactivos de alquinilcinc fueron preparados in situ por reacción de 1,2 equivalentes de fenilacetileno con 2 equivalentes de Et_2Zn en presencia del ligando y el Ti(*i*-OPr)$_4$, utilizando tolueno como disolvente.[112] De entre los diferentes aminoácidos analizados, los que mejores resultados dieron fueron aquellos que derivaban de la L-prolina, y en especial el ligando en el cual la amina se encontraba sustituída por un grupo tosilo (Figura 69), con este ligando se obtuvieron para los aldehídos aromáticos excesos enantioméricos elevados; en cambio para los aldehídos alifáticos los excesos enantioméricos fueron bastante bajos en general.

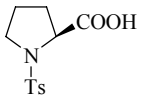


Figura 69

En este mismo año, Du y col. descubrieron la síntesis de una serie de ligandos quirales de tipo tris(β-hidroxiamida) con simetría C_3 via reacción del cloruro del ácido 1, 3, 5-bencenotricarboxílico y aminoalcoholes ópticamente puros, y su utilización como catalizadores en la alquinilación enantioselectiva de aldehídos (Figura 70).[113] Esta reacción estuvo fuertemente influenciada tanto por la cantidad de Ti(i-OPr)$_4$ añadido como por el disolvente utilizado. Así pues, se observó que cuando se reducía gradualmente la proporción de ligando/Ti(i-OPr)$_4$ de 1:6 a 1:1, la enantioselectividad disminuía drásticamente, estableciéndose la mejor proporción entre 1:6-1:7. Con respecto al disolvente, cuando la reacción se llevó a cabo en tolueno, la enantioselectividad fue prácticamente nula por lo que se realizó un estudio en el que se determinó el mejor disolvente en una mezcla de hexano/diclorometano (v/v 1:4). La temperatura de la reacción en cambio no varió los excesos enantioméricos al pasar de temperatura ambiente a 0 ºC y a -15 ºC, por lo que se realizó a temperatura ambiente. En general, los resultados para la adición de fenilacetileno a aldehídos aromáticos y alifáticos fueron buenos, consiguiéndose excesos enantioméricos de hasta 92%. Sin embargo, acetilenos como el trimetilsililacetileno o el triisopropilsililacetileno no funcionaron en estas condiciones.

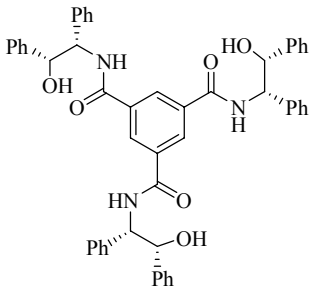
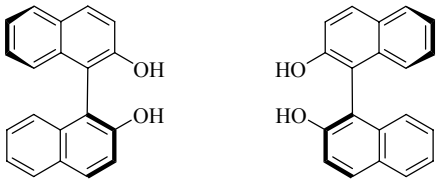


Figura 70

2.3.5. LIGANDOS DE TIPO BINOL

Los compuestos derivados del 1, 1'-binaftilo con quiralidad axial han encontrado amplias aplicaciones en muchos procesos asimétricos, especialmente en el campo de la catálisis asimétrica.[114] Entre los numerosos 1,1'-binaftilos ópticamente activos, el 1,1'-bi-2-naftol [(*S*) o (*R*)-BINOL] (Figura 71) es el compuesto más barato y accesible. Las combinaciones de BINOL enantioméricamente puro con varios iones metálicos han exhibido propiedades catalíticas remarcables como ácidos de Lewis en muchas reacciones asimétricas orgánicas. Así, se ha comprobado que el BINOL y sus derivados dan lugar a enantioselectividades elevadas en las reacciones de adición de reactivos de alquinilcinc a aldehídos.



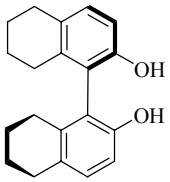
(*S*)-BINOL (*R*)-BINOL

Figura 71

Casi simultáneamente, en el año 2002, los grupos de investigación de Pu y Chan describieron de manera independiente la utilización de BINOL para las reacciones de adición asimétrica de reactivos de alquinilcinc. Encontraron que el BINOL en combinación con el Ti(*i*-OPr)$_4$ podía catalizar adiciones de alquinilcinc a aldehídos de forma altamente enantioselectiva.[115] Cada uno utilizó un precursor del reactivo de alquilcinc diferente y desarrolló procedimientos experimentales bastante diferentes.

Chan y col. estudiaron el BINOL y su derivado parcialmente hidrogenado H_8BINOL (Figura 72) para la reacción de adición de fenilacetileno a aldehídos.[115a] En sus experimentos, el fenilacetileno (1,3 equivalentes) se mezcló primero con Me_2Zn (1,2 equivalentes) en tolueno a 0 ºC. A esta disolución se le añadió una mezcla del ligando (20 mol%) con Ti(*i*-OPr)$_4$ (1,4 equivalentes) en THF, y posteriormente el aldehído. La mezcla de reacción se mantuvo a 0 ºC durante toda la noche antes de pararla con agua. En general, el H_8BINOL dio enantioselectividades mayores que el

(*R*)-BINOL bajo estas condiciones de reacción. Con este ligando se observaron enantioselectividades elevadas en los *para*- y *meta*-benzaldehídos, sin embargo para los benzaldehídos sustituídos en *orto* y los alifáticos la enantioselectividad no fue tan alta.



(*R*)-H_8BINOL

Figura 72

En un estudio posterior, observaron que utilizando *N*-tolilsulfonilefedrina (10 mol%) como co-catalizador se mejoraba la enantioselectividad del catalizador BINOL-Ti(*i*-OPr)$_4$ (Figura 73).[115b] Al mismo tiempo, encontraron que utilizando además fenol (10 mol%) como aditivo, se mejoraban también las propiedades catalíticas, especialmente para las adiciones de fenilacetileno a benzaldehídos *orto*-sustituídos y a aldehídos alifáticos.[115c]

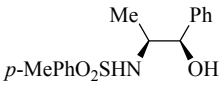


Figura 73

En el procedimiento desarrollado por Pu y col. para el uso del sistema BINOL-Ti(*i*-OPr)$_4$ como catalizador en las adiciones de reactivos de alquinilcinc a aldehídos aromáticos, se utilizó Et_2Zn en lugar de Me_2Zn para preparar el reactivo de alquinilcinc.[115d] Se utilizó una cantidad subestequiométrica de Ti(*i*-OPr)$_4$, siguiendo el procedimiento típico para este tipo de catálisis. El primer paso implicó el calentamiento de una disolución de fenilacetileno (2,2 equivalentes) y Et_2Zn (2 equivalentes) en tolueno a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 horas. Después se enfrió a temperatura ambiente y se combinó con (*S*)-BINOL (20 mol%),

CH_2Cl_2, Ti(*i*-OPr)$_4$ (50 mol%) y benzaldehído (1 equivalente). Después de 4 horas de reacción, el alcohol propargílico se obtuvo con un rendimiento del 77% y un exceso enantiomérico del 96%. Siguiendo este procedimiento, el fenilacetileno también se adicionó a benzaldehídos aromáticos con muy buenos resultados en todos los casos.[115d] El triisopropilacetileno también se usó para la adición a benzaldehído y mostró excelentes enantioselectividades (92% de e.e.).

Para conseguir también enantioselectividades elevadas en aldehídos alifáticos y α,β-insaturados con el sistema BINOL- Ti(*i*-OPr)$_4$-Et_2Zn, Pu y col. desarrollaron otro procedimiento un poco diferente al anterior. En éste, una disolución de fenilacetileno (4 equivalentes) y Et_2Zn (4 equivalentes) en tolueno se calentó a reflujo bajo atmósfera de nitrógeno durante 1 hora, hasta la aparición de un precipitado blanco. En este momento se combinó con (*S*)-BINOL (40 mol%), dietiléter y Ti(*i*-OPr)$_4$ (1 equivalente) secuencialmente y a temperatura ambiente. Entonces se añadió el aldehído (1 equivalente) y se agitó durante 4 horas más. De esta manera se consiguieron enantioselectividades elevadas tanto para aldehídos alifáticos impedidos, no-impedidos y α,β-insaturados.[115e]

Posteriormente, descubrieron que la adición de hexametilfosforamida (HMPA) permitió la generación del reactivo de alquinilcinc a temperatura ambiente manteniéndose las enantioselectividades elevadas en los alcoholes resultantes. Estas condiciones de reacción más suaves permitieron la utilización de alquinos con diferentes funcionalidades, con los que se obtuvieron, también, los distintos productos deseados con buenas enantioselectividades.[116]

Con respecto a la utilización de BINOL, cabe destacar que, recientemente, Shibasaki ha descrito la alquinilación asimétrica de aldehídos catalizada por un complejo de In(III)/BINOL.[117] En este procedimiento se añadió 10 mol% de $InBr_3$, 10 mol% de (*R*)-BINOL, y 50 mol% de Cy_2NMe en CH_2Cl_2 a 40 ºC. Esta combinación hizo posible la utilización de una amplia variedad tanto de sustratos como de alquinos con enantioselectividades elevadas.

Pu y col. también estudiaron el uso de derivados sustituídos del BINOL en las adiciones asimétricas de reactivos de organocinc. Observaron que los BINOLes 3, 3'-sustituídos por anillos arilo (Figura 74) daban enantioselectividades elevadas en las adiciones de reactivos de dialquilcinc a una amplia variedad de aldehídos.[118] Viendo los resultados obtenidos con los reactivos de dialquilcinc, prepararon diversos ligandos

de este tipo para ensayar su efectividad como catalizadores en la reacción de adición de alquinos terminales a aldehídos. Sin embargo, la mayoría de estos ligandos no presentaron buenos resultados como catalizadores de la reacción de fenilacetileno con benzaldehído tanto en presencia como en ausencia de Ti(*i*-OPr)$_4$.

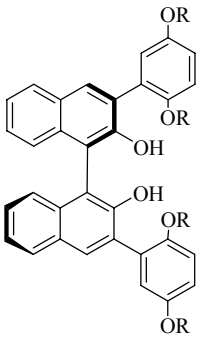


Figura 74

Finalmente, unos años más tarde, el grupo de Pu consiguió sintetizar un binaftilo, con sustituyentes *para*-fenilo en los grupos 3,3'-anisilo (Figura 75), que dio buenos resultados para la adición de reactivos de alquinilcinc a aldehídos. Este compuesto (20 mol%) catalizó la reacción de adición del fenilacetileno al benzaldehído en presencia de Et_2Zn (2 equivalentes) y Ti(*i*-OPr)$_4$ (1 equivalente) en THF a temperatura ambiente para dar el alcohol propargílico con un exceso enantiomérico de 80%.[119] El efecto estérico de los sustituyentes en la posición *para* de los grupos 3,3'-anisilo se investigó sustituyendo los fenilos por *t*-Bu y Me, y se comprobó que a medida que aumentaba el volumen del sustituyente los resultados obtenidos eran mejores.

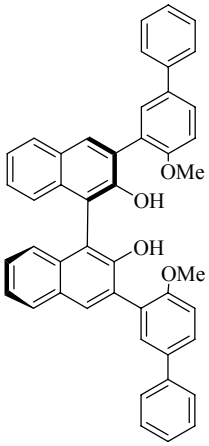


Figura 75

Así, se encontró que el ligando sustituido en *para* con los grupos voluminosos adamantilo (Figura 76), era un buen ligando para la reacción de adición del fenilacetileno a aldehídos.[120] Las reacciones se llevaron a cabo mediante la adición de Et_2Zn (2,0 equivalentes) a una disolución del ligando (10 mol%) en THF a temperatura ambiente. La mezcla se combinó con fenilacetileno (1,5 equivalentes) y benzaldehído (1 equivalente), obteniéndose el alcohol propargílico esperado con un rendimiento del 75% y un exceso enantiomérico del 84%. Este procedimiento se aplicó a la reacción de adición del fenilacetileno a otros aldehídos, obteniéndose enantioselectividades variables (80-94%) para las reacciones de adición a aldehídos aromáticos. En estas reacciones, el reactivo de alquinilcinc competía con el Et_2Zn, lo que provocó rendimientos más bajos en algunos casos.

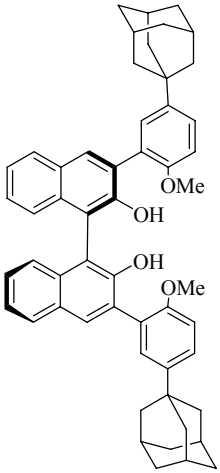


Figura 76

También se han utilizado ligandos que incorporan el sistema de BINOL combinado con otro tipo de estructuras. Un ejemplo de estos ligandos lo aportó Chan y col., en 2001, quienes sintetizaron una serie de ligandos en los cuales conjugaron estructuras de 1, 1'-binaftilo y de aminoalcohol (Figura 77).[121] Estos compuestos fueron usados como catalizadores en las adiciones de reactivos de alquinilcinc a aldehídos. Con 10 mol% de ligando se catalizó, con altas conversiones, la reacción de adición del fenilacetileno (2,4 equivalentes) a aldehídos aromáticos en presencia de Me_2Zn (2,2 equivalentes) a 0 ºC y en disolución de tolueno. El exceso enantiomérico más elevado (90%) se observó para la reacción del *o*-bromobenzaldehído, mientras que el resto de aldehídos aromáticos presentaron excesos enantioméricos que variaron entre 61-87%. Sin embargo, con aldehídos alifáticos se observaron enantioselectividades muy bajas.

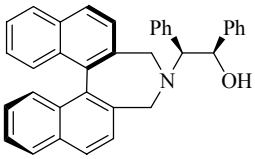


Figura 77

En 2004, Pu y col. sintetizaron diversos ligandos de tipo Salen sobre esqueleto de BINOL, de los cuales el representado en la Figura 78 fue el que dio los mejores resultados y catalizó la adición tanto de arilalquinos como de alquilalquinos a aldehídos aromáticos y alifáticos.[122] En esta ocasión se utilizaron 0,22 equivalentes de ligando junto con 2 equivalentes de Me_2Zn y 2 equivalentes de acetileno en disolución de tolueno a temperatura ambiente y no fue necesaria la adición de $Ti(i\text{-}OPr)_4$. Las enantioselectividades fueron buenas (entre 86-97 % de e.e.), como también lo fueron los rendimientos (entre 60-90 %).

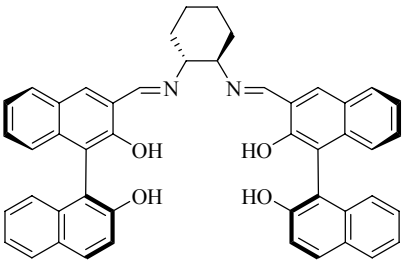


Figura 78

3. OBJETIVOS

A pesar de la amplia variedad de compuestos que se han utilizado como catalizadores en la adición de reactivos de alquil- y alquinilcinc al grupo carbonilo, la utilización de ligandos de tipo amida ha sido muy escasa. Sin embargo, las amidas proporcionarían una gran modularidad en la preparación de ligandos gracias a la amplia disponibilidad de ácidos y aminas, polifuncionales y/o quirales. Al mismo tiempo las amidas son fáciles de preparar y son resistentes tanto a la hidrólisis ácida como básica, y al ataque de nucleófilos.

De acuerdo con todas estas consideraciones, en la presente tesis se plantearon los siguientes objetivos:

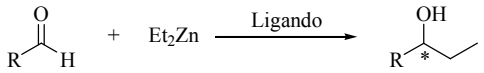
1.-Síntesis de ligandos con estructura de hidroxiamida.

a) Derivados del ácido oxálico o malónico, y diferentes 1,2-aminoalcoholes.

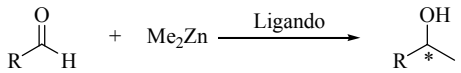
b) Derivados del ácido mandélico y diferentes aminas.

2.-Estudio de la capacidad de estos ligandos para inducir quiralidad en las siguientes reacciones de adición al grupo carbonilo.

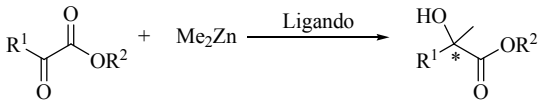
a) Adición enantioselectiva de dietilcinc a aldehídos.



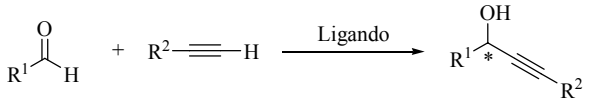
b) Adición enantioselectiva de dimetilcinc a aldehídos.



c) Adición enantioselectiva de dimetilcinc a α-cetoésteres.



d) Adición enantioselectiva de alquinos terminales a aldehídos.



4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

4.1. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIETILCINC A ALDEHÍDOS CATALIZADA POR LIGANDOS DE TIPO OXALAMIDA Y MALONAMIDA

A pesar de la gran cantidad de ligandos utilizados para llevar a cabo la adición enantioselectiva de dietilcinc a aldehídos, la preparación de muchos de ellos requiere secuencias sintéticas largas y tediosas, y en algunos casos incluso, la separación de la mezcla racémica.

La utilización de compuestos enantioméricamente puros, bien de origen natural o fácilmente preparados a partir de éstos ("chiral pool"), constituye una estrategia importante en la preparación de ligandos para catálisis asimétrica.

Los aminoalcoholes naturales como la efedrina u otros obtenidos por reducción de aminoácidos se encuentran entre los compuestos más utilizados con este fin.

Por otra parte, los diácidos tales como el oxálico, el malónico o sus derivados constituyen buenas plataformas para la construcción de ligandos multidentados con simetría C_2. Sus grupos carboxilo pueden reaccionar con múltiples compuestos quirales proporcionando un fácil acceso a ligandos multifuncionales quirales con una gran modularidad.[53a]

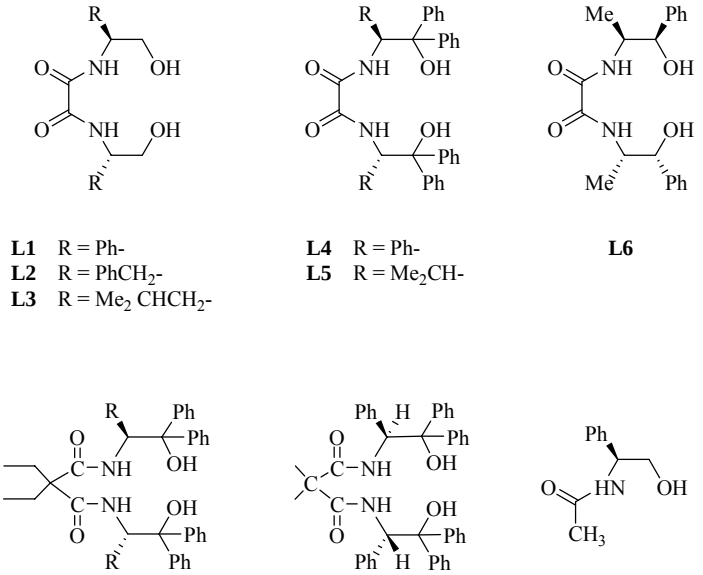
En este apartado se han sintetizado una serie de oxalamidas y malonamidas de bis(aminoalcoholes) derivados de aminoácidos naturales (Figura 79). Estos ligandos pueden actuar como ligandos tetradentados capaces de coordinarse a un centro metálico a través de los grupos hidroxilo y amido.

A excepción del ligando **L10**, todos ellos presentan un eje de simetría C_2.

Los ligandos **L1-L6** son diamidas del ácido oxálico (oxalamidas), los cinco primeros con aminoalcoholes derivados de aminoácidos naturales y el último (**L6**) que deriva de la *nor*-efedrina.

Por su parte los ligandos **L7-L9** son diamidas de ácidos 2,2-dialquilmalónicos (malonamidas). La relación 1,3- entre los dos grupos carbonilo comporta una mayor separación entre los grupos coordinantes que en el caso de las oxalamidas.

Finalmente el ligando **L10** es una acetamida, cuya preparación se llevó acabo para comparar su eficiencia con la de los ligandos anteriores.



L1 R = Ph-
L2 R = $PhCH_2$-
L3 R = Me_2 $CHCH_2$-

L4 R = Ph-
L5 R = Me_2CH-

L6

L7 R = Ph-
L8 R = Me_2CH-

L9

L10

Figura 79

Algunos de estos compuestos han sido sintetizados previamente y se han estudiado sus propiedades gelantes en varios disolventes orgánicos.[123] Se ha visto que estos compuestos pueden actuar como sistemas "inteligentes" en los que se puede controlar el proceso de gelación mediante estímulos externos, generalmente fotoestímulos.[123a] Estas propiedades podrían tener numerosas aplicaciones potenciales, como por ejemplo en sistemas de liberación controlada, sensores de luz, pH, endurecedores de materiales residuales líquidos, y en el transporte de líquidos peligrosos.[123c] Sin embargo, hasta ahora no se ha descrito su utilización como ligandos en catálisis asimétrica.

Así pues, se decidió investigar la eficiencia de estos ligandos en la adición de dietilcinc a aldehídos. Esta particular reacción de formación de enlaces carbono-carbono se ha llevado a cabo enantioselectivamente, como se ha visto, bajo la inducción asimétrica de diferentes ligandos.[4] En muchos casos, la reacción implica la participación de complejos de cinc con estos ligandos, aunque también se han utilizado catalizadores con titanio que han dado resultados muy efectivos y selectivos.[7, 13]

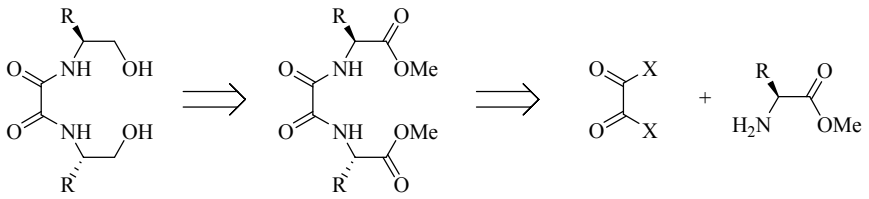
Además, la mediación con titanio de la adición de dietilcinc a aldehídos ya ha sido descrita previamente utilizando ligandos tetradentados, como es el caso de las hidroxisulfonamidas tetradentadas.[50, 51]

4.1.1. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LIGANDOS DE TIPO OXALAMIDA Y DERIVADOS

En general, la formación de la agrupación amida se llevó a acabo por reacción del correspondiente cloruro de ácido con un α-aminoéster o 1,2-aminoalcohol.

4.1.1.1. Síntesis y caracterización de los ligandos L1-L3

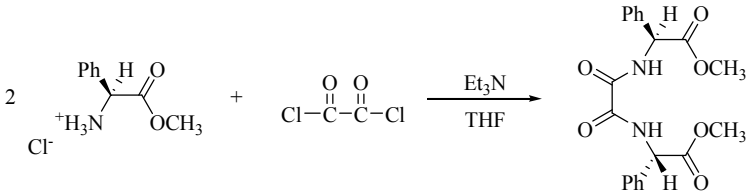
La síntesis de estos ligandos se llevó a cabo de acuerdo con el siguiente esquema retrosintético (Esquema 21) según el cual los precursores para estos ligandos son los correspondientes amidoésteres, los cuales pueden prepararse a partir del cloruro de oxalilo y los correspondientes α-aminoésteres de α-aminoácidos naturales.



Esquema 21

Para la síntesis de los ligandos **L1-L3** se prepararon los amidoésteres **1-3** respectivamente.

El compuesto **1** se obtuvo por reacción del cloruro de oxalilo con 2 equivalentes de clorhidrato del (*S*)-fenilglicinato de metilo (Esquema 22).



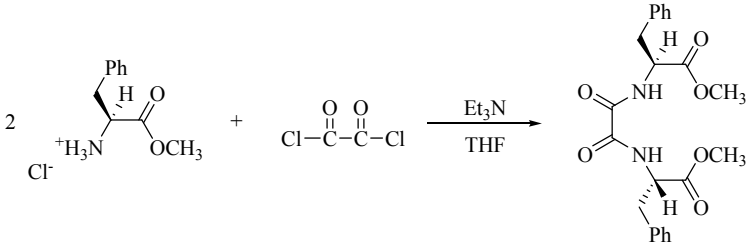
1

Esquema 22

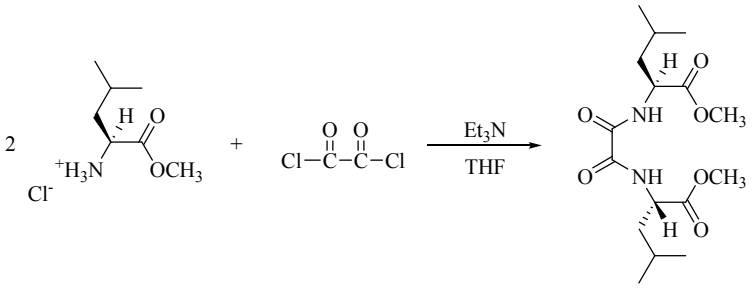
La reacción se llevó a cabo en THF a 0 ºC en presencia de cuatro equivalentes de Et_3N necesarios para neutralizar dos protones del clorhidrato y dos protones que se desprenden como consecuencia de la reacción de sustitución. El clorhidrato de trietilamina que se forma es insoluble en THF y se puede separar fácilmente de la mezcla por filtración. La eliminación del disolvente a presión reducida permitió obtener el compuesto **1** prácticamente puro con un rendimiento cuantitativo.

El espectro de RMN ^{1}H en $CDCl_3$ del compuesto **1** indicó la existencia de un protón de amida a δ 8,22 ppm (d, J = 7,6 Hz), protones de un anillo aromático a δ 7,32 ppm (m), el protón de CH unido a N que soporta el grupo fenilo a δ 5,49 ppm (d, J = 7,6 Hz) y un singlete que integra tres protones que corresponden al grupo metoxilo del éster a δ 3,73 ppm (s). Debido a la simetría C_2 de la molécula, las dos partes en las que queda dividida por el eje de simetría son equivalentes. El espectro de RMN ^{13}C también indicó la presencia de un grupo carbonilo de éster a δ 170,0 ppm y un grupo carbonilo de amida a δ 158,4 ppm. En el espectro de IR se observó la existencia de un grupo N-H (3293 cm^{-1}), una banda de carbonilo de éster (1747 cm^{-1}), una banda de carbonilo de amida (1660 cm^{-1}), una señal de N-C=O (1511 cm^{-1}), y una banda de C-O-C (1209 cm^{-1}).

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **1** se prepararon los compuestos **2** y **3** a partir de cloruro de oxalilo y los clorhidratos del (*S*)-fenilalaninato de metilo o del (*S*)-leucinato de metilo respectivamente (Esquema 23), los cuales se caracterizaron mediante las técnicas usuales.



2

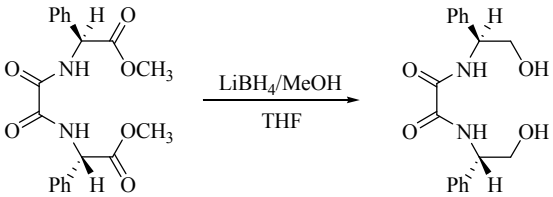


3

Esquema 23

La obtención de los ligandos **L1-L3** con estructura de bis(hidroxioxalamida) se llevó a cabo a partir de los correspondientes ésteres **1-3**, mediante reducción del grupo éster a alcohol sin afectar a la amida. En los tres casos, la reacción se realizó por tratamiento con borohidruro de litio modificado con metanol.[124]

Así, por ejemplo, por tratamiento de **1** con 2,6 equivalentes de borohidruro de litio y 2,6 equivalentes de metanol en THF se obtuvo el ligando **L1** (Esquema 24).



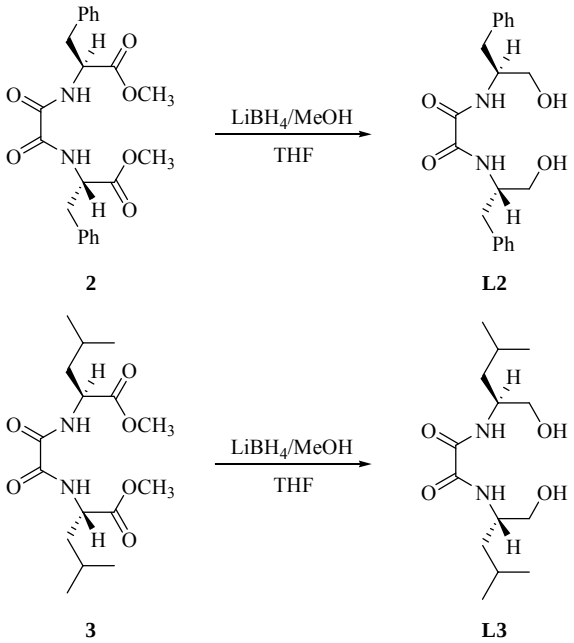
1 **L1**

Esquema 24

A pesar de que la reacción transcurrió limpiamente (CCF) la baja solubilidad del ligando en los disolventes orgánicos habituales y la capacidad gelificante del mismo dificultó su purificación, obteniéndose un rendimiento bajo del 53%.

El espectro de RMN ^{1}H en DMSO-d_6 del ligando **L1** mostró que se mantenía la señal de amida a δ 9,00 ppm (d, *J* = 8,7 Hz), el anillo aromático se presentaba entre δ 7,4-7,3 ppm (m), la señal del grupo hidroxilo apareció a δ 4,98 ppm (t, *J* = 5,6 Hz), el protón sobre carbono quiral a δ 4,86 ppm (m) y los dos protones de CH_2 a δ 3,65 ppm (m). En el espectro de RMN ^{13}C apareció únicamente señal de carbonilo de amida a δ 159,5 ppm no observándose señal asignable a carbonilo de éster. Se observó, en cambio, señal de CH_2 en la zona de C-O a δ 63,6 ppm. En el espectro de IR se comprobó la existencia de bandas de tensión O-H (3293 cm^{-1}); una banda de N-H (3293 cm^{-1}); una señal de carbonilo C=O (1644 cm^{-1}) y una banda N-C=O (1521 cm^{-1}).

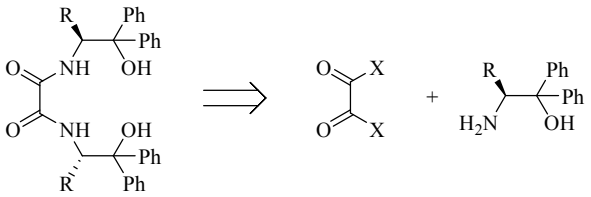
Los ligandos **L2** y **L3** se obtuvieron siguiendo este mismo procedimiento con rendimientos del 69% y 23% respectivamente (Esquema 25). Ambos ligandos mostraron datos espectroscópicos acordes con su estructura.



Esquema 25

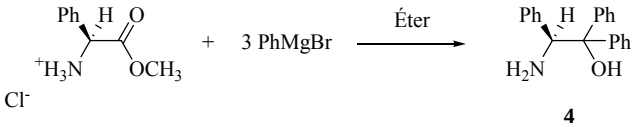
4.1.1.2. Síntesis y caracterización de los ligandos L4 y L5

La síntesis de los ligandos **L4** y **L5**, que se caracterizan por presentar dos grupos fenilo sobre el carbono que soporta el grupo hidroxilo, se llevó a cabo por reacción entre cloruro de oxalilo y los correspondientes aminoalcoholes (Esquema 26).



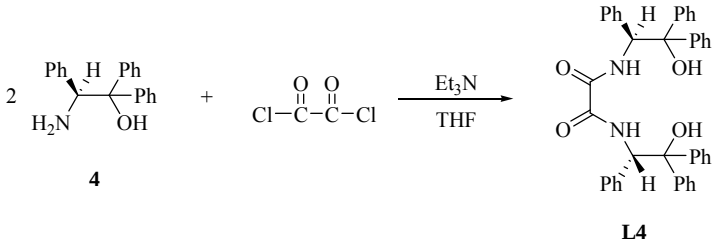
Esquema 26

Para la síntesis del ligando **L4** se requería (2*S*)-1,1,2-trifenilaminoetanol (**4**). A pesar de que este compuesto se encuentra disponible comercialmente, se decidió prepararlo, siguiendo un procedimiento descrito en la literatura, [125] por reacción entre el clorhidrato del (*S*)-fenilglicinato de metilo con un exceso de bromuro de fenilmagnesio (Esquema 27).



Esquema 27

La síntesis del ligando **L4** se llevó a cabo haciendo reaccionar dos equivalentes del aminoalcohol **4** con un equivalente de cloruro de oxalilo en presencia de dos equivalentes de trietilamina en THF a 0º C (Esquema 28). El tiempo de reacción fue de dos horas obteniéndose un rendimiento cuantitativo.

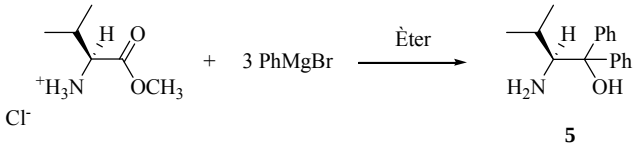


Esquema 28

En el espectro de RMN ^{1}H en DMSO-d$_6$ del ligando **L4** se observó la señal correspondiente del N-H de la amida a δ 9,42 ppm (d, *J* = 9,8 Hz), los 15 protones aromáticos a δ 7,50 ppm (2H, d, *J* = 7,2 Hz), entre δ 7,39-7,21 ppm (5H, m) y entre δ 7,16-6,96 ppm (8H, m), y el protón del carbono estereogénico a δ 5,85 ppm (d, *J* = 9,8 Hz). En el espectro de RMN ^{13}C se observó la señal del grupo carbonilo de amida a δ 159,0 ppm. En el espectro de IR se comprobó la presencia de la banda de tensión O-H (3411 cm^{-1}), la banda de N-H (3344 cm^{-1}), la banda del carbonilo de la amida (1645 cm^{-1}) y la banda de N-C=O (1511 cm^{-1}).

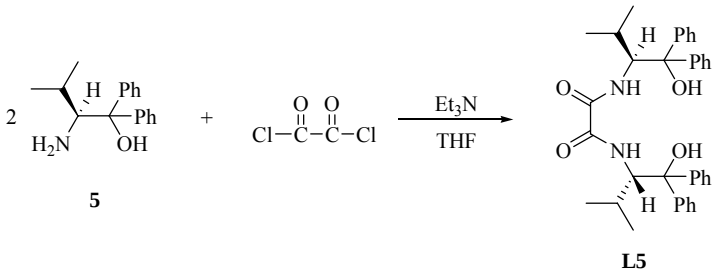
La síntesis del ligando **L5** se llevó a cabo de la misma manera que la del ligando **L4**.

En primer lugar se preparó el (2*S*)-2-amino-1,1-difenil-3-metilbutanol (**5**) por reacción entre el clorhidrato del (*S*)-valinato de metilo y un exceso de bromuro de fenilmagnesio siguiendo el mismo procedimiento descrito para la preparación de **4**. La reacción transcurrió a 0 ºC con un rendimiento del 42% (Esquema 29).



Esquema 29

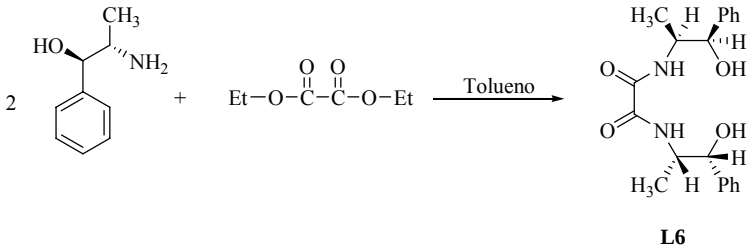
La síntesis del ligando **L5** se llevó a cabo haciendo reaccionar dos equivalentes del aminoalcohol **5** con un equivalente de cloruro de oxalilo en presencia de dos equivalentes de trietilamina obteniéndose un rendimiento del 70% (Esquema 30). El producto mostró datos espectroscópicos acordes con su estructura.



Esquema 30

4.1.1.3. Síntesis y caracterización del ligando L6

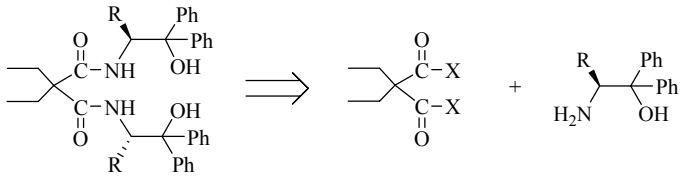
A diferencia de las síntesis de los ligandos de tipo oxalamida anteriores, en los que se utilizaba cloruro de oxalilo, el ligando **L6** se preparó por reacción de un equivalente de oxalato de etilo con dos equivalentes de *L*(-)-*nor*-efedrina a reflujo de tolueno (82% de rendimiento), siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía[126] (Esquema 31). El compuesto **L6** mostró características físicas y espectrales coincidentes con las descritas en la bibliografía.



Esquema 31

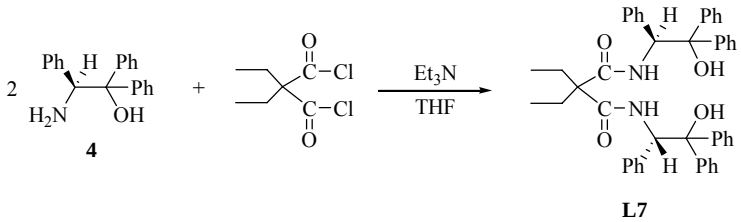
4.1.1.4. Síntesis y caracterización de los ligandos L7 y L8

Los ligandos **L7** y **L8** se prepararon a partir del cloruro de dietilmalonilo y los aminoalcoholes correspondientes de acuerdo con el análisis retrosintético indicado en el Esquema 32.



Esquema 32

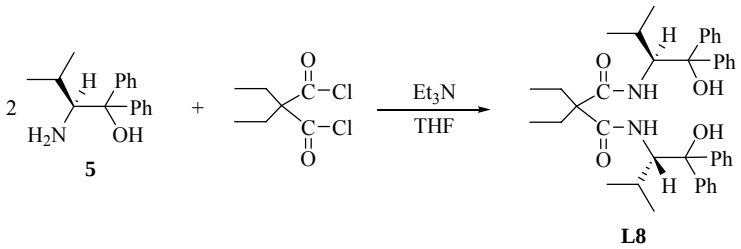
La síntesis del ligando **L7** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento análogo al utilizado en la síntesis de los ligandos **L4** y **L5**. Así, se hizo reaccionar el cloruro de dietilmalonilo, disponible comercialmente, con dos equivalentes de (2*S*)-1,1,2-trifenilaminoetanol **4** y dos equivalentes de trietilamina en THF a 0 ºC, obteniéndose el ligando **L7** con un rendimiento del 58% (Esquema 33).



Esquema 33

En el espectro de RMN ^{1}H en DMSO-d_6 del ligando **L7** se observó la señal correspondiente al N-H de amida a δ 9,02 ppm (d, *J* = 8,4 Hz), las señales correspondientes a los 15 protones aromáticos, el protón unido al carbono estereogénico a δ 5,86 ppm (d, *J* = 8,4 Hz) y por último las señales correspondientes al grupo etilo a δ 1,48 ppm (m) y a δ -0,04 ppm (t, *J* = 7,0 Hz). En el espectro de RMN ^{13}C cabe destacar el carbonilo de la amida a δ 171,8 ppm. En el espectro de IR se observó la banda de N-H (3426 cm^{-1}), la señal de O-H (3334 cm^{-1}), la banda del carbonilo de la amida (1644 cm^{-1}) y la banda de N-C=O (1496 cm^{-1}).

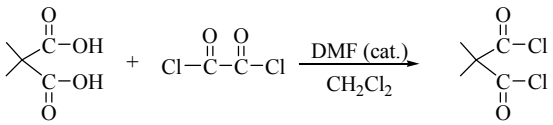
De manera similar se preparó el ligando **L8** con un rendimiento del 76% (Esquema 34), cuyos datos espectroscópicos corroboraron su estructura.



Esquema 34

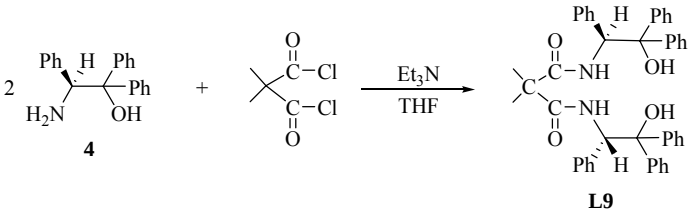
4.1.1.5. Síntesis y caracterización del ligando L9

Este ligando se preparó por reacción entre el cloruro de dimetilmalonilo y trifenilaminoetanol **4**. A diferencia del cloruro de dietilmalonilo que es comercial, el cloruro de dimetilmalonilo se preparó por reacción de ácido dimetilmalónico con cloruro de oxalilo en presencia de DMF (Esquema 35).[127]



Esquema 35

El cloruro obtenido se hizo reaccionar con (*S*)-1,1,2-trifenilaminoetanol **4** dando el ligando **L9** de manera cuantitativa (Esquema 36).



Esquema 36

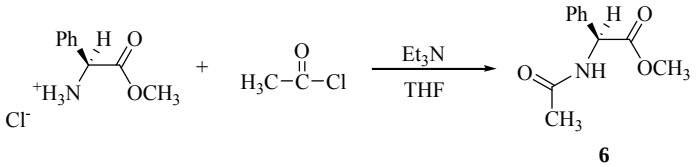
En el espectro de RMN ^{1}H en DMSO-d$_6$ del ligando **L9** se observó el protón de la amida a δ 7,98 ppm (d, *J* = 8,8 Hz), los 15 protones aromáticos a δ 7,54 ppm (2H, d,

J = 7,3 Hz), a δ 7,34 ppm (2H, t, *J* = 7,1 Hz), a δ 7,27 ppm (3H, m), entre δ 7,18-7,09 ppm (4H, m), a δ 7,03 ppm (2H, t, *J* = 7,7 Hz) y a δ 6,92 ppm (2H, d, *J* = 7,1 Hz), el protón del OH a δ 6,25 ppm (s), el protón unido al carbono quiral a δ 5,90 ppm (d, *J* = 8,7 Hz), y los tres protones del CH_3 del metilo a δ 0,81 ppm (s). El espectro de RMN ^{13}C también mostró el carbono de la amida a δ 172,9 ppm. En el espectro de IR se observó la banda de N-H (3421 cm^{-1}), la señal de O-H (3350 cm^{-1}), la banda del carbonilo de la amida (1644 cm^{-1}) y la banda de N-C=O (1490 cm^{-1}).

4.1.1.6. Síntesis y caracterización del ligando L10

Para la preparación del ligando **L10** se procedió de manera similar a la preparación de los ligandos **L1-L3**.

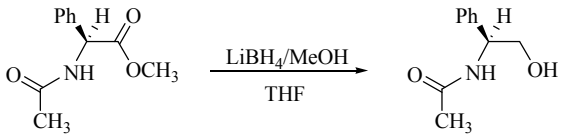
En primer lugar se acetiló el grupo amino del clorhidrato del (*S*)-fenilglicinato de metilo con cloruro de acetilo y dos equivalentes de trietilamina para dar el compuesto **6** con un rendimiento cuantitativo (Esquema 37).



Esquema 37

El espectro de RMN ^1H en $CDCl_3$ del compuesto **6** mostró los 5 protones aromáticos a δ 7,32 ppm (m), el protón de la amida a δ 6,52 ppm (s. ancho), el protón unido al carbono estereogénico a δ 5,57 ppm (d, *J* = 7,3 Hz), los protones del CH_3 del éster a δ 3,71 ppm (s) y los 3 protones del CH_3 de la acetamida a δ 2,01 ppm (s). Cabe señalar la presencia en el RMN ^{13}C del carbonilo del éster a δ 171,5 ppm y de la amida a δ 169,4 ppm. En el espectro de IR apareció la banda de N-H (3319 cm^{-1}), una banda de carbonilo de éster (1742 cm^{-1}), una banda de carbonilo de amida (1655 cm^{-1}), una banda de N-C=O (1527 cm^{-1}) y una señal de C-O-C (1219 cm^{-1}).

Seguidamente se redujo selectivamente el grupo éster con borohidruro de litio para dar el ligando **L10** con un rendimiento del 39% después de varias cristalizaciones para conseguir su purificación (Esquema 38).



6 **L10**

Esquema 38

En el espectro de RMN ^{1}H en $CDCl_3$ del ligando **L10** se observaron los 5 protones aromáticos entre δ 7,30-7,21 ppm (m), el protón del N-H de la amida a δ 6,52 ppm (d, *J* = 6,8 Hz), el protón unido al carbono estereogénico a δ 4,97 ppm (m), los dos protones del CH_2 a δ 3,77 ppm (d, *J* = 5,8 Hz) y los tres protones del metilo a δ 1,95 ppm (s). En el espectro de RMN ^{13}C cabe señalar la presencia de un solo carbonilo que corresponde a la amida a δ 170,8 ppm. En el espectro de IR se observó la banda de O-H (3368 cm^{-1}), la banda de N-H (3322 cm^{-1}), la banda del carbonilo de la amida (1645 cm^{-1}) y la banda de N-C=O (1534 cm^{-1}).

4.1.2. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIETILCINC A ALDEHÍDOS

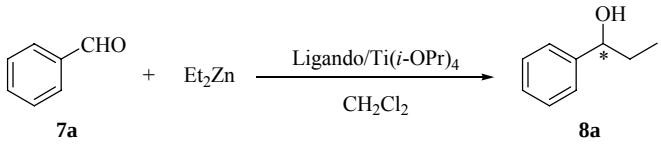
En primer lugar se llevó a cabo un proceso de optimización de las condiciones de reacción, incluyendo el estudio de diferentes variables, tales como:

1. Naturaleza del ligando
2. Influencia de la temperatura
3. Influencia del Ti (*i*-OPr)$_4$
4. Adición lenta del sustrato

4.1.2.1. Naturaleza del ligando

En este apartado se analizó la capacidad de los distintos ligandos preparados, de tipo oxalamida y malonamida, para inducir enantioselectividad en la adición de reactivos de dietilcinc a aldehídos aromáticos.

Como reacción estándard para examinar los distintos ligandos preparados se estudió la adición de dietilcinc a benzaldehído **7a** en presencia de Ti(*i*-PrO)$_4$ (Esquema 39).



Esquema 39

De acuerdo con los antecedentes bibliográficos[128] se empezó la investigación con los diferentes ligandos a 0 ºC en diclorometano en presencia de 0,2 equivalentes de ligando, 3 equivalentes de dietilcinc (1M en hexano) y 1,4 equivalentes de Ti(*i*-PrO)$_4$.

El ligando junto con el Ti(*i*-PrO)$_4$ disueltos en diclorometano, se agitaron a temperatura ambiente durante 1 hora, a continuación se añadió el dietilcinc a 0 ºC y después de media hora se inyectó el benzaldehído. La reacción se agitó a 0 ºC hasta la consumición total de benzaldehído o hasta que el progreso de la reacción se detuvo.

El producto se aisló de la mezcla de reacción y su exceso enantiomérico se determinó por cromatografía de gases. Los resultados se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1. Adición de dietilcinc[a] a benzaldehído catalizada por los ligandos[b] **L1-L10** en presencia de Ti(*i*-OPr)$_4$[c] en diclorometano a 0 ºC.

Entrada	Ligando	t (h)	Rto. (%)	e.e. (%)[d]	*Config.*[e]
1	**L1**	24	80	39	*S*
2	**L2**	23	83	12	*S*
3	**L3**	28	62	16	*S*
4	**L4**	23	81	58	*S*
5	**L5**	26	79	49	*S*
6	**L6**	21	25	4	*S*
7	**L7**	48	-	-	-
8	**L8**	48	-	-	-
9	**L9**	24	29	0	-
10	**L10**	24	85	18	*R*

[a] Disolución 1M en hexano, 3 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] 1,4 equivalentes. [d] Determinado por CGL utilizando una columna β-DEX 225 [e] Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.

Con los ligandos **L1-L3** (Entradas 1, 2 y 3), que presentan un grupo hidroxilo primario, se obtuvo el producto con unos rendimientos entre el 62 y el 83%, y unas

enantioselectividades bajas, entre 12 y 39%. Se observó que la mayor enantioselectividad se obtenía con el ligando **L1** (Entrada 1), es decir, cuando el sustituyente sobre el carbono estereogénico era un grupo fenilo.

Mejores resultados se observaron utilizando las oxalamidas con grupos hidroxilo terciarios **L4** y **L5**. La introducción de dos grupos fenilo sobre el carbono que soporta el grupo hidroxilo provocó un incremento en el rendimiento y en la enantioselectividad de la reacción que subió hasta el 58% en el caso del ligando **L4** (Entrada 4). Este incremento en la enantioselectividad con el impedimento estérico en los alrededores del grupo hidroxilo está de acuerdo con lo observado por Seebach con los Ti-TADDOLatos, mencionado anteriormente en el apartado 2.1.5: cuanto mayor es el volumen de los ligandos mayor es la facilidad de intercambio entre el alcóxido del producto final y el isopropóxido de Ti con lo que se facilita la regeneración de la especie catalítica.[58, 129]

El ligando **L5** (Entrada 5) que presenta un grupo isopropilo sobre el centro estereogénico dio un exceso enantiomérico inferior al obtenido con **L4** (R = Ph), pero superior en todos los casos a los obtenidos con los ligandos **L1-L3**, en los que el alcohol es primario.

Sorprendentemente el ligando **L6** derivado de la *nor*-efedrina dio un bajo rendimiento y un bajo exceso enantiomérico (Entrada 6). La causa de este comportamiento no está clara, aunque se puede atribuir a la presencia en el ligando de dos centros estereogénicos, los cuales podrían actuar en sentidos contrarios dando como resultado un bajo rendimiento y una baja enantioselectividad.

El efecto de la distancia entre los dos grupos amida se estudió con los ligandos **L7**, **L8** y **L9** derivados del ácido malónico. Con los ligandos **L7** y **L8**, después de 48 h a 0 ºC, no se observó reacción (Entradas 7 y 8). Este resultado es contradictorio a trabajos previos donde se utilizan sistemas de titanio con otros ligandos tetradentados, en los que una separación 1,3 mejora los rendimientos y los excesos.[53a] Cuando se reemplazaron los grupos etilo por grupos metilo menos voluminosos (ligando **L9**, Entrada 9) se observó un ligero incremento en la velocidad, sin embargo el producto de reacción se obtuvo en forma racémica.

El ligando de tipo hidroxiacetamida **L10**, dicoordinante y que no presenta eje de simetría C_2, dio una enantioselectividad más baja e invertida (Entrada 10) respecto al ligando **L1** que deriva del mismo aminoalcohol (Entrada 1). Este resultado indica que

en el caso de las bis(hidroxioxalamidas), las dos agrupaciones hidroxiamida no actúan independientemente, sino que posiblemente las dos formen parte de la esfera de coordinación del mismo átomo de titanio. La manera en la que esta coordinación tiene lugar no está clara, sin embargo se pueden plantear dos alternativas: las bis(hidroxioxalamidas) podrían actuar como ligandos tetradentados coordinándose al titanio a través de los aniones de los dos grupos amida y de los dos grupos hidroxilo, o bien podrían coordinarse a través de los aniones de un grupo amida y un hidroxilo y del par de electrones de uno de los grupos carbonilo de amida (Figura 80).

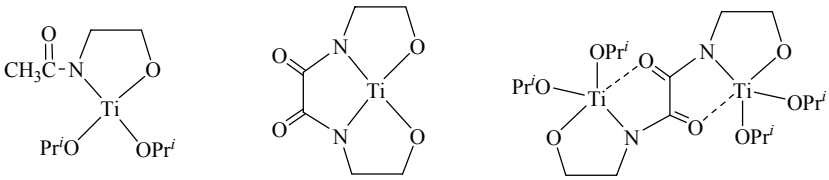


Figura 80

De acuerdo con todos estos resultados se eligió el ligando **L4** como el más apropiado de todos los preparados en este apartado.

4.1.2.2. Influencia de la temperatura

Habiendo establecido la oxalamida **L4** que deriva del 2-amino-1,1,2-trifeniletanol como la más efectiva para este sistema catalítico, seguidamente se estudió con este ligando la influencia de la temperatura.

Tabla 2. Adición de dietilcinc[a] a benzaldehído catalizada por el ligando[b] **L4** en presencia de Ti(*i*-OPr)$_4$[c] en diclorometano a diferentes temperaturas.

Entrada	Ligando	t (h)	T (ºC)	Rto. (%)	e.e. (%)[d]	*Config.*[e]
1	**L4**	27	-30	57	43	*S*
2	**L4**	23	0	81	58	*S*
3	**L4**	24	Amb.	80	51	*S*

[a] Disolución 1M en hexano, 3 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] 1,4 equivalentes. [d] Determinado por CGL utilizando una columna β-DEX 225. [e] Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.

Al cambiar la temperatura de la reacción a -30 ºC (Entrada 1) el rendimiento disminuyó hasta el 57% y el exceso enantiomérico lo hizo hasta el 43% respecto a los resultados obtenidos a 0 ºC (Entrada 2). A temperatura ambiente (Entrada 3) el rendimiento fue prácticamente idéntico (80%) pero el exceso enantiomérico fue inferior (51%) al obtenido a 0 ºC (Entrada 2). La presencia de un máximo en el exceso enantiomérico obtenido en función de la temperatura se ha observado en muchos sistemas para la adición de dialquilcinc a aldehídos.[46, 130] Este efecto de la temperatura se atribuye a la existencia de varios mecanismos de reacción que compiten entre si y que implican especies de cinc monoméricas y diméricas como catalizadores activos.[131] En nuestro caso, esto podría ser debido al cambio en el modo de coordinación del ligando de tetracoordinado a tricoordinado.

4.1.2.3. Influencia del Ti(*i*-OPr)$_4$

También se estudió la capacidad del ligando **L4** para catalizar la adición de dietilcinc a benzaldehído en ausencia de Ti(*i*-PrO)$_4$.

Tabla 3. Adición de dietilcinc[a] a benzaldehído catalizada por el ligando[b] **L4** en ausencia de Ti(*i*-OPr)$_4$ en diclorometano a diferentes temperaturas.

Entrada	Ligando	Aditivo	t (h)	T (ºC)	Rto. (%)	e.e. (%)[c]	*Config.*[d]
1	**L4**	-	46	-30	30	24	*R*
2	**L4**	-	23	0	92	61	*R*
3	**L4**	-	6,5	Amb.	84	56	*R*

[a] Disolución 1M en hexano, 3 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] Determinado por CGL utilizando una columna β-DEX 225. [d] Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.

A 0 ºC se obtuvo el producto de adición con un rendimiento del 92 % y un exceso enantiomérico del 61%, pero con la configuración opuesta a la obtenida con Ti(*i*-PrO)$_4$ (Entrada 2). Este cambio en la enantioselectividad de la reacción puede ser debido a que en presencia de Ti(*i*-OPr)$_4$ el catalizador activo es un complejo dinuclear metálico con átomos de titanio y cinc. Estos resultados son paralelos a los descritos por Seebach[7] quien encontró una inversión de selectividad en la adición de dietilcinc a aldehídos catalizada por Ti-TADDOLatos que dependía de la proporción de dietilcinc

y Ti(*i*-PrO)$_4$, aunque en el presente caso esta inversión tiene lugar en ausencia total del alcóxido de titanio.

Los cambios en la temperatura empeoraron este resultado al igual que pasaba con la reacción catalizada con Ti(*i*-PrO)$_4$ (Entradas 1 y 3).

4.1.2.4. Adición lenta del sustrato

La adición lenta de sustrato a la mezcla de reacción para favorecer una mayor concentración relativa de reactivo y ligando respecto a sustrato, tanto en presencia (Entrada 1) como en ausencia (Entrada 2) de Ti(*i*-OPr)$_4$, no mejoró los resultados, obteniéndose rendimientos y excesos enantioméricos inferiores a los obtenidos con la adición rápida del sustrato (Tabla 4).

Tabla 4. Adición de dietilcinc[a] a benzaldehído catalizada por el ligando[b] **L4**, con adición lenta de sustrato[c], en presencia y ausencia de Ti(*i*-OPr)$_4$[d] en diclorometano a 0 ºC.

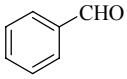
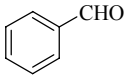
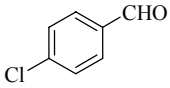
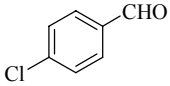
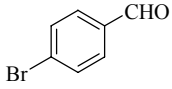
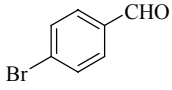
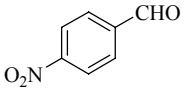
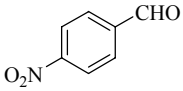
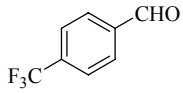
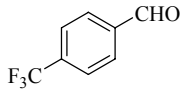
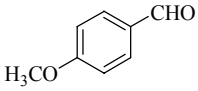
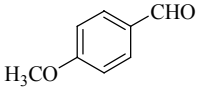
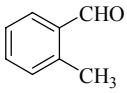
Entrada	Ligando	Aditivo	t (h)	T (ºC)	Rto. (%)	e.e. (%)[e]	*Config.*[f]
1	**L4**	Ti(*i*-PrO)$_4$	17	0	55	55	*S*
2	**L4**	-	118	0	16	24	*R*

[a] Disolución 1M en hexano, 3 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] El benzaldehído se añadió disuelto en 0,7 mL de CH_2Cl_2 a una velocidad de 0,1 mL/hora. [d] 1,4 equivalentes. [e] Determinado por CGL utilizando una columna β-DEX 225. [f] Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.

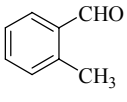
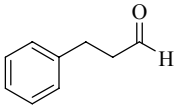
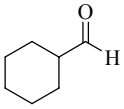
4.1.2.5. Alcance y limitaciones de la reacción

El ligando **L4**, que dio los mejores resultados con benzaldehído, fue utilizado como aditivo quiral en la adición de dietilcinc a diversos aldehídos aromáticos bajo las condiciones optimizadas (Tabla 1, Entrada 4). Algunos de ellos también se ensayaron en ausencia de Ti(*i*-PrO)$_4$ bajo las condiciones de la Tabla 3, Entrada 2. Los resultados se muestran en la Tabla 5.

Tabla 5. Adición enantioselectiva de dietilcinc[a] a aldehídos catalizada por el ligando[b] **L4** en presencia y ausencia de Ti(*i*-OPr)$_4$[c] en diclorometano a 0 ºC.

Entrada	Aldehído 7	Aditivo	Rto. (%)	e.e. (%)[d]	*Config.*[e]
1	 **7a**	Ti(*i*-OPr)$_4$	81	58	*S*
2	 **7a**	-	92	61	*R*
3	 **7b**	Ti(*i*-OPr)$_4$	74	60	*S*
4	 **7b**	-	21	30	*R*
5	 **7c**	Ti(*i*-OPr)$_4$	41	58	*S*
6	 **7c**	-	54	50	*R*
7	 **7d**	Ti(*i*-OPr)$_4$	54	46	*S*
8	 **7d**	-	12	5	*R*
9	 **7e**	Ti(*i*-OPr)$_4$	89	56	*S*
10	 **7e**	-	36	20	*R*
11	 **7f**	Ti(*i*-OPr)$_4$	60	36	*S*
12	 **7f**	-	26	38	*R*
13	 **7g**	Ti(*i*-OPr)$_4$	19	31	*S*

Continúa

Entrada	Aldehído 7	Aditivo	Rto. (%)	e.e. (%)[d]	*Config.*[e]
14	 **7g**	-	10	10	*R*
15	$CH_3(CH_2)_8CHO$ **7h**	Ti(*i*-OPr)$_4$	82	66	*S*
16	$CH_3(CH_2)_8CHO$ **7h**	-	50	41	*R*
17	 **7i**	Ti(*i*-OPr)$_4$	79	74	*S*
18	 **7j**	Ti(*i*-OPr)$_4$	85	78	*S*

[a] Disolución 1M en hexano, 3 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] 1,4 equivalentes. [d] Determinado por CGL y HPLC utilizando las columnas quirales indicadas en la parte experimental. [e] Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.

La primera observación a destacar es que, a excepción del benzaldehído, la presencia de Ti(*i*-PrO)$_4$ incrementa tanto el rendimiento como el exceso enantiomérico. La segunda observación remarcable es que, como en el caso del benzaldehído, se obtuvieron configuraciones opuestas en el carbono quiral en todos los casos dependiendo de la presencia o ausencia de Ti(IV).

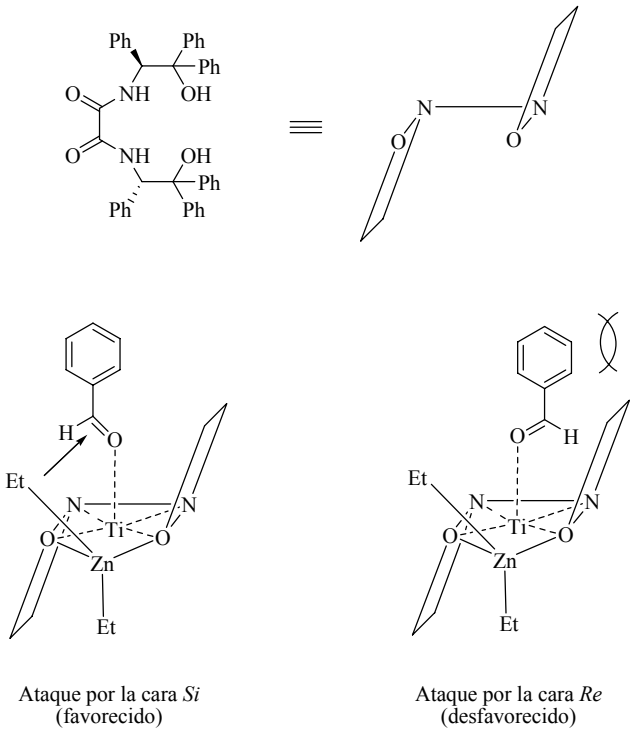
El efecto estérico en las proximidades del grupo carbonilo del aldehído se estudió con el *o*-metilbenzaldehído. En este caso, la reacción transcurrió con bajos rendimientos y excesos enantioméricos (Entrada 13), lo que probablemente es debido a la congestión estérica causada por los cuatro grupos fenilo en las proximidades de los grupos hidroxilo coordinantes del ligando.

La reacción también se llevó a cabo con aldehídos alifáticos (Entradas 15-18). En general, se observó que los aldehídos alifáticos reaccionaron más eficientemente, obteniéndose los correspondientes alcoholes con mejores rendimientos y excesos enantioméricos que los aromáticos. En estos casos los excesos enantioméricos aumentaron con el impedimento estérico en las proximidades del grupo carbonilo del aldehído. Se obtuvo un 78% de e.e. en el caso del ciclohexanocarbaldehído (entrada 18) y un 74% en el caso del dihidrocinamaldehído (Entrada 17).

4.1.2.6. Consideraciones mecanísticas y estereoquímica

Según se ha visto, la reacción con el ligando **L4** proporciona el alcohol *S* cuando se utiliza Ti(*i*-OPr)$_4$ como aditivo o *R* si no se utiliza.

Para explicar la formación del alcohol *S* se postulará un estado de transición basado en el modelo propuesto por Zhang y col (Figura 81).[50]



Ataque por la cara *Si* (favorecido)

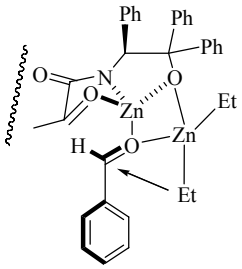
Ataque por la cara *Re* (desfavorecido)

Figura 81

Según este modelo, la transferencia del grupo etilo desde el reactivo de cinc al aldehído se llevaría a cabo en una especie bimetálica de Ti y Zn. El Ti se encontraría formando un complejo cuadrado plano coordinado a los dos nitrógenos de amida y a los dos grupos hidroxilo del ligando **L4**. El dietilcinc se coordinaría a este complejo a través de los dos átomos de oxígeno de los grupos hidroxilos del ligando.

Por otra parte, el aldehído se coordinaría al átomo de titanio ocupando una posición apical (axial) del complejo, evitando la interacción con los grupos fenilo del ligando, dejando expuesta la cara *Si* al ataque del grupo etilo.

El ataque por la cara *Re* en ausencia de Ti(*i*-OPr)$_4$ podría racionalizarse en términos del estado de transición de la Figura 82, el cual es similar al estado de transición propuesto para la adición de reactivos de dialquilcinc a aldehído catalizado por aminoalcoholes.[12]



Ataque por la cara *Re*
(favorecido)

Figura 82

Se trataría de una especie bimetálica de cinc en la que uno de los átomos de Zn tetraédrico se encontraría tricoordinado al ligando a través de un átomo de N, un O carbonílico y un O del grupo hidroxilo. La cuarta posición, alejada de los grupos fenilo del ligando, estaría ocupada por el aldehído que se situaría ofreciendo la cara *Re* al ataque de una molécula de dietilcinc coordinada al ligando por el O del grupo hidroxilo.

4.2. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE REACTIVOS DE DIALQUILCINC A ALDEHÍDOS CATALIZADA POR LIGANDOS DE TIPO MANDELAMIDA

Como se ha visto en los apartados anteriores, la reacción de adición asimétrica de reactivos de dialquilcinc a aldehídos constituye una de las reacciones más importantes de formación de enlaces C-C. Dicha reacción ha sido extensamente estudiada en la pasada década, en especial la reacción de adición asimétrica de dietilcinc, que se convirtió en una reacción típica para comprobar la eficacia de diferentes tipos de ligandos. Incluso en la actualidad, la adición asimétrica de dietilcinc a aldehídos todavía se considera un test clásico para el diseño de nuevos ligandos. La reacción permite el acceso a alcoholes quirales con características estructurales presentes en muchos productos naturales y fármacos sintéticos.[132]

En cambio, el número de estudios llevados a cabo para la reacción de adición de dimetilcinc a aldehídos es mucho menor en comparación con el dietilcinc. Este hecho, posiblemente venga determinado en parte por la menor reactividad del Me_2Zn, la cual aparece bien documentada en la literatura.[99a] Sin embargo, la agrupación quiral 1-hidroxietil que resulta de la adición de un grupo metilo a un aldehído se encuentra ampliamente en la naturaleza, lo que hace que esta reacción sea muy interesante desde un punto de vista sintético.[30, 133]

Por todo ello, en el presente apartado se llevó a cabo un estudio de la adición de dietil- y dimetilcinc a aldehídos utilizando ligandos de tipo mandelamida.

Como se ha visto en el apartado anterior, la presencia de un eje de simetría C_2 en el ligando se considera generalmente una característica estructural ventajosa.[114e, 134] Sin embargo, se han descrito ejemplos recientes que muestran el potencial de los ligandos con simetría C_1, los cuales, en algunos casos, pueden ser más eficientes que los correspondientes sistemas C_2 relacionados.[42, 135] Como ejemplo, se puede citar la introducción de ligandos amido piridinas (Figura 83) por parte de Kočovskỳ y col. que han llevado a cabo reacciones de sustitución alílica en condiciones catalíticas mediante la utilización de Mo(0) con elevadas enantioselectividades.[135a]

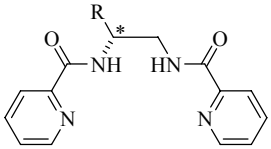
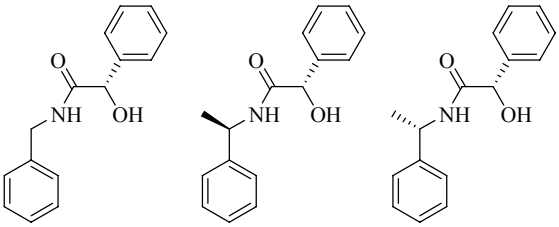


Figura 83

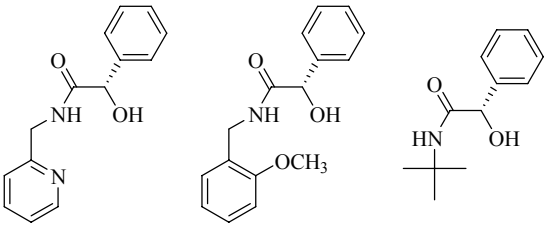
Este estudio también demuestra que un único centro quiral en el ligando es suficiente para determinar el sentido del entorno quiral en los alrededores del metal.

A parte de estos factores relacionados con la simetría y que determinan, en gran medida, la eficiencia de la reacción catalítica, también existen otros factores que inciden en el éxito de un ligando, tales como: (1) la disponibilidad y precio de los productos de partida, (2) la simplicidad de su síntesis y (3) la posibilidad de obtener diversidad estructural.[136]

Así, en este apartado se consideró el uso de hidroxiamidas C_1 derivadas del ácido (*S*)-mandélico (mandelamidas) como inductores quirales en la adición enantioselectiva de reactivos de dialquilcinc a aldehídos (Figura 84).



L11 **L12** **L13**



L14 **L15** **L16**

Figura 84

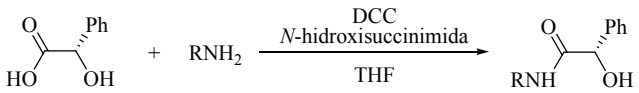
Esta clase de compuestos no se han utilizado prácticamente como ligandos en catálisis asimétrica, a pesar de que se preparan fácilmente a partir de fuentes baratas y ampliamente disponibles, son estables y se pueden almacenar casi indefinidamente, y ofrecen características estructurales que los hacen muy atractivos a este respecto. De este modo, la presencia de dos grupos con diferentes capacidades de coordinación, el hidroxilo y el N-H de la amida, los cuales pueden ser desprotonados, favorecería la formación de complejos metálicos con un entorno electrónico y estérico definido. Además, dado el carácter modular de estos compuestos se puede crear variedad estructural empleando diferentes hidroxiácidos[137] y aminas, además de que con la selección apropiada del grupo R en la amina, se pueden introducir centros estereogénicos adicionales y/o puntos de coordinación al ión metálico.

4.2.1. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LIGANDOS DE TIPO MANDELAMIDA (L11-L16)

El compuesto **L11**, que deriva de la fenilmetanamina, se utilizó como ligando base para dirigir el estudio de las reacciones de adición de alquilcinc a aldehídos.

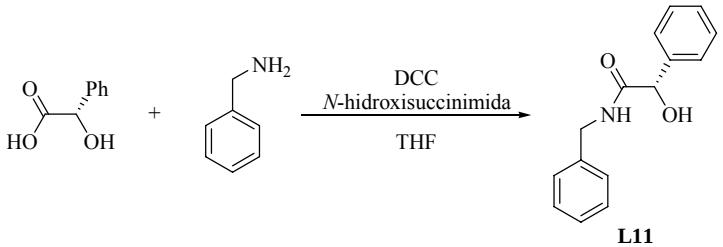
Los ligandos **L12** y **L13** incorporan un centro estereogénico adicional sobre la amina. En el ligando **L14** el anillo bencénico fue sustituído por un anillo de piridina electrón-deficiente con un átomo de nitrógeno potencialmente coordinante, mientras que **L15** presenta otro punto potencialmente coordinante con la incorporación de un grupo metoxilo electrón-donante en el anillo bencénico. Finalmente, el ligando **L16** deriva de la *t*-butilamina que es alifática e impedida.

A diferencia de las α-aminoamidas, cuya síntesis requiere protección del grupo amino, las α-hidroxiamidas se pueden preparar mediante un solo paso por tratamiento del hidroxiácido, en este caso ácido (*S*)-mandélico, con aminas primarias RNH_2 en presencia de *N*,*N*'-diciclohexilcarbodiimida y *N*-hidroxisuccinimida (Esquema 40).[135d, 138]



Esquema 40

Así, el ligando **L11** se obtuvo por reacción de 1 equivalente de ácido (*S*)-mandélico con 1 equivalente de fenilmetanamina (Esquema 41).

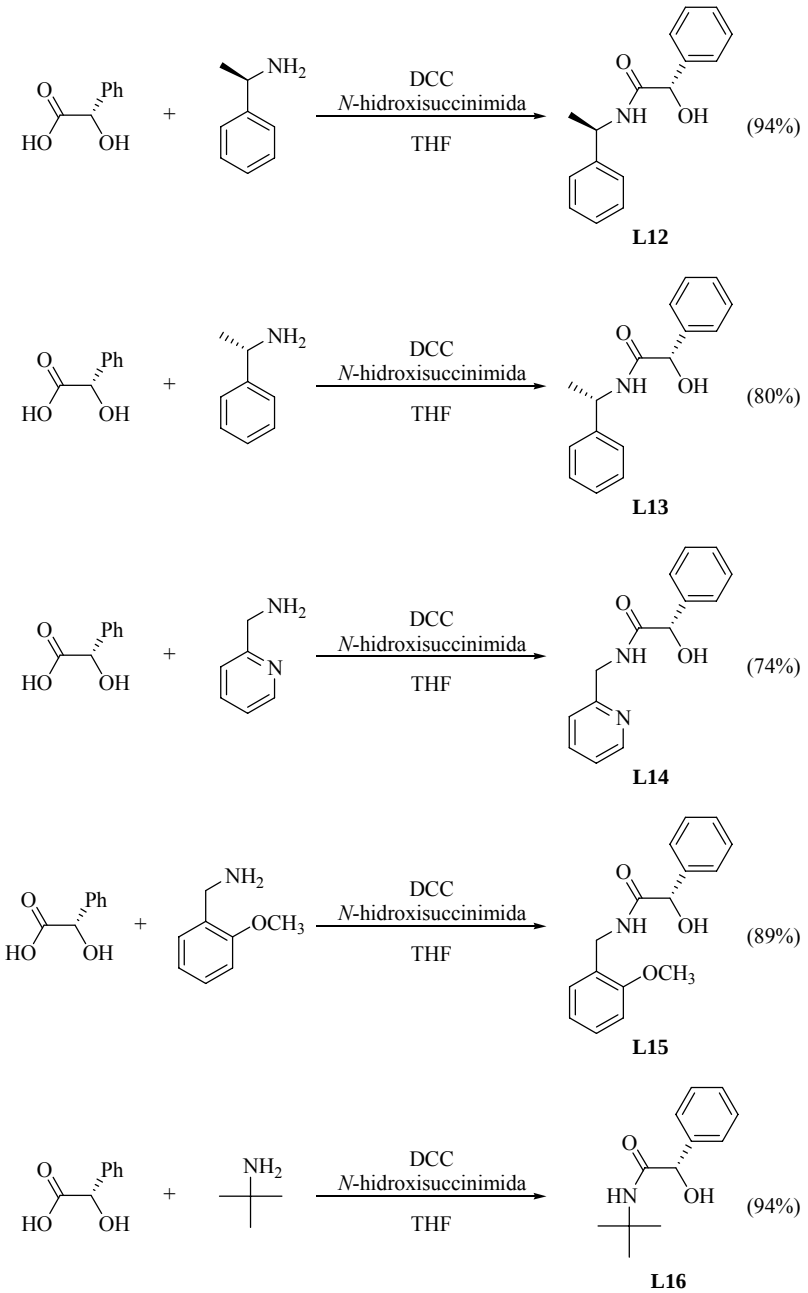


Esquema 41

La reacción se llevó a cabo en THF en presencia de 1,1 equivalentes de *N*,*N*'-diciclohexilcarbodiimida y 1,1 equivalentes de *N*-hidroxisuccinimida. La diciclohexilurea que se forma es insoluble en THF y se puede separar fácilmente de la mezcla por filtración. La eliminación del disolvente a presión reducida y la posterior purificación por cromatografía de columna permitió obtener el ligando **L11** con un rendimiento del 80%.

En el espectro de RMN de ^{1}H en $CDCl_3$ de **L11**, las señales de los anillos aromáticos aparecieron entre δ 7,41-7,28 ppm (m) y a δ 7,19 ppm (dd, *J* = 7,8 y 1,8 Hz), el protón de amida dio un singulete ancho a δ 6,60 ppm (s), el protón del CH unido a O se encontró a δ 5,06 ppm (d, *J* = 3,7 Hz), los dos protones del CH_2 unido a N aparecieron como un sistema AB δ 4,43 ppm y el protón de OH se presentó como un doblete a δ 3,78 ppm (d, *J* = 3,7 Hz). El espectro de RMN de ^{13}C también indicó la presencia de un carbonilo de amida a δ 172,2 ppm, los carbonos aromáticos, el carbono del grupo hidroxilo a δ 74,2 ppm, y el CH_2 a δ 43,4 ppm. En el espectro de IR se observó la existencia de una señal de N-H (3405 cm^{-1}), una banda de O-H (3186 cm^{-1}), una banda de carbonilo de amida (1651 cm^{-1}), y una señal de N-C=O (1536 cm^{-1}).

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **L11** se prepararon los ligandos **L12-L16** cuyos rendimientos se indican en el Esquema 42.


O
Ph
HO
OH
+
NH2
DCC
N-hidroxisuccinimida
THF
O
NH
OH
(94%)
L12
NH2
(80%)
L13
N
(74%)
L14
OCH3
(89%)
L15
HN
(94%)
L16

Esquema 42

4.2.2. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIETILCINC A ALDEHÍDOS

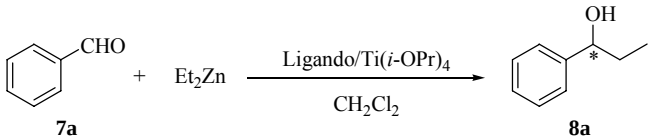
En este apartado, en primer lugar, se llevó a cabo un estudio para determinar las condiciones óptimas de la reacción de adición de reactivos de dietilcinc a aldehídos catalizada por los ligandos preparados de tipo mandelamida.

En este estudio de optimización se analizaron las siguientes variables:

1. Naturaleza del ligando y del aditivo
2. Naturaleza del disolvente
3. Influencia de la temperatura

4.2.2.1. Naturaleza del ligando y del aditivo

Para la optimización del proceso se eligió como reacción estándar la adición de dietilcinc a benzaldehído **7a** (Esquema 43).



Esquema 43

Inicialmente, la reacción se llevó a cabo utilizando 0,2 equivalentes de ligando y 3 equivalentes de Et_2Zn (1 M en hexano) en una disolución de CH_2Cl_2 a 0 ºC (Tabla 6). Se observó que cuando se utilizaba el ligando **L11** bajo estas condiciones se obtenía un rendimiento bajo y el producto de adición era prácticamente racémico después de 24 horas de reacción (Entrada 1). Así, se decidió llevar a cabo la reacción en presencia de 1,4 equivalentes de isopropóxido de titanio, ya que este tipo de reacción, y como se vio también en el apartado de las oxalamidas, tiende a ser más eficiente y selectiva con la presencia de este ácido de Lewis.[139] Bajo estas nuevas condiciones de reacción se obtuvieron mejores resultados, dando un rendimiento del 70 % y un exceso enantiomérico del 51 % para el alcohol resultante (Entrada 2).

Seguidamente, se pasó a estudiar los ligandos **L12-L16**, bajo estas mismas condiciones de reacción.

Tabla 6. Adición de dietilcinc[a] a benzaldehído catalizada por los ligandos[b] **L11-L15** en presencia y ausencia de Ti(*i*-OPr)$_4$[c] en diclorometano a 0 ºC.

Entrada	Lig.	Aditivo[c]	t (h)	Rto. (%)	e.e. (%)[d]	*Config.*[e]
1	**L11**	-	24	10	4	*S*
2	**L11**	Ti(*i*-OPr)$_4$	24	70	51	*S*
3	**L12**	Ti(*i*-OPr)$_4$	24	59	36	*S*
4	**L13**	Ti(*i*-OPr)$_4$	24	62	44	*S*
5	**L14**	Ti(*i*-OPr)$_4$	4,5	97	68	*S*
6	**L15**	Ti(*i*-OPr)$_4$	24	88	61	*S*
7	**L16**	Ti(*i*-OPr)$_4$	24	62	32	*S*

[a] Disolución 1 M en hexano, 3 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] 1,4 equivalentes. [d] Determinado por CGL utilizando una columna β-DEX 225. [e] Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía

El estudio mostró que los ligandos **L12** y **L13**, con un centro estereogénico adicional sobre la amina, condujeron a rendimientos menores al obtenido con el ligando **L11** y unos excesos enantioméricos también inferiores, del 36 y 44% respectivamente (Entradas 3 y 4). Con ambos ligandos el carbono quiral del alcohol resultante fue *S*, al igual que con el ligando **L11**.

Con el ligando **L14**, el cual incorpora en la molécula un grupo potencialmente coordinante adicional, dio mejores resultados que el resto, mostrando un rendimiento prácticamente cuantitativo y un exceso enantiomérico superior al obtenido con el ligando **L11** (68% e.e., Entrada 5). El ligando **L15** que también incorpora un grupo metoxilo potencialmente coordinante condujo a mejores resultados que los ligandos **L11-L13** pero ligeramente inferiores a **L14** (61% e.e., Entrada 6).

Finalmente, con el ligando **L16**, derivado de la *t*-butilamina, los resultados fueron bastante bajos, con un rendimiento del 62% y un e.e. del 32% (Entrada 7).

Teniendo en cuenta todos estos resultados se eligió el ligando **L14** como el más apropiado para la reacción de adición de Et_2Zn a benzaldehído entre las diferentes mandelamidas sintetizadas.

4.2.2.2. Naturaleza del disolvente

Una vez se comprobó que el ligando **L14** daba los mejores resultados, se continuó analizando el efecto de los disolventes sobre el rendimiento y la enantioselectividad de la reacción. Para ello se sustituyó la disolución de Et_2Zn 1M en hexano por otra disolución 1,1M en tolueno también comercial (Tabla 7). Con este cambio de disolvente se observó una mejoría de los resultados de la reacción, de manera que el rendimiento se mantuvo prácticamente cuantitativo y el exceso enantiomérico aumentó hasta un 74% (Entrada 2).

El resultado anterior indicó claramente la importancia del disolvente para el transcurso de la reacción de adición enantioselectiva de dietilcinc a aldehído. Por ello se estudió la posibilidad de cambiar el diclorometano utilizado como disolvente por tolueno (Entrada 3).

Tabla 7. Adición de dietilcinc[a] a benzaldehído catalizada por el ligando[b] **L14** en presencia de $Ti(i\text{-}OPr)_4$[c] en diferentes disolventes a 0 ºC.

Entrada	Lig.	Disolvente	Dis. React.	t(h)	Rto.(%)	e.e.[d](%)	*Config.*[e]
1	**L14**	CH_2Cl_2	1 M hexano	4,5	97	68	*S*
2	**L14**	CH_2Cl_2	1,1 M tolueno	5	94	74	*S*
3	**L14**	Tolueno	1,1 M tolueno	2,5	95	81	*S*

[a] 3 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] 1,4 equivalentes. [d] Determinado por CGL utilizando una columna β-DEX 225. [e] Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía

Al utilizar tolueno como disolvente no solo se mejoró el exceso enantiomérico (81 % e.e., Entrada 3), sino que el tiempo de reacción disminuyó de 5 horas con CH_2Cl_2 a 2,5 horas con tolueno. Así pues, como disolvente de la reacción se utilizó en adelante el tolueno.

4.2.2.3. Influencia de la temperatura

Habiendo establecido la mandelamida **L14** que deriva de la (piridin-2-il)metanamina como la más efectiva para el sistema en cuestión y el tolueno como el

mejor disolvente, seguidamente se estudió la influencia de la temperatura en esta reacción.

Como muestra la Tabla 8, la reacción se llevó a cabo a diferentes temperaturas: T. amb., 0 ºC, -10 ºC, -25 ºC, -40 ºC y -60 ºC.

Tabla 8. Adición de dietilcinc[a] a benzaldehído catalizada por el ligando[b] **L14** en presencia de Ti(*i*-OPr)$_4$[c] en tolueno a diferentes temperaturas.

Entrada	Ligando	t (h)	T (ºC)	Rto. (%)	e.e.[d] (%)	*Config.*[e]
1	**L14**	2,5	Amb.	65	74	*S*
2	**L14**	2,5	0	95	81	*S*
3	**L14**	2,5	-10	94	86	*S*
4	**L14**	3,5	-40	96	82	*S*
5	**L14**	24	-60	60	28	*S*

[a] Disolución 1,1 M en tolueno, 3 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] 1,4 equivalentes. [d] Determinado por CGL utilizando una columna β-DEX 225. [e] Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía

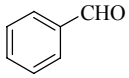
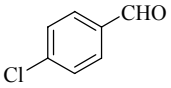
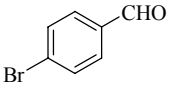
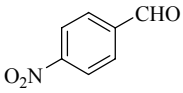
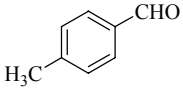
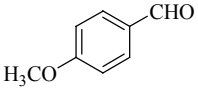
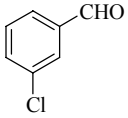
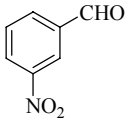
Según la bibliografía, para la reacción de adición de dialquilcinc a aldehídos normalmente se alcanza un máximo de exceso enantiomérico a una temperatura determinada, la cual recibe el nombre de temperatura de inversión.[46, 130, 131] En nuestro caso, esta temperatura se encontró alrededor de -10 ºC. A esta temperatura se obtuvo un 86 % de exceso enantiomérico (Entrada 3), a 0 ºC este resultado fue ligeramente inferior (81 % de e.e., Entrada 2) como también lo fue a -40 ºC (82 % de e.e., Entrada 4). A -60 ºC, sin embargo, tanto el tiempo de reacción, el rendimiento y el exceso enantiomérico se vieron muy afectados, requiriéndose 24 horas de reacción para alcanzar un rendimiento del 60% y un exceso enantiomérico del 28 % (Entrada 5). A temperatura ambiente el producto se obtuvo con un 65 % de rendimiento y un 74% de exceso enantiomérico (Entrada 1).

Así pues, de los resultados expuestos en la Tabla 3, se extrae que la temperatura de -10 ºC fue la que dio lugar a mejores resultados.

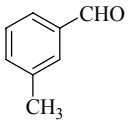
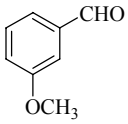
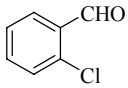
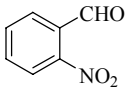
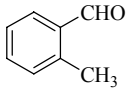
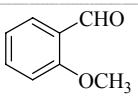
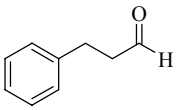
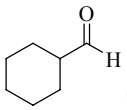
4.2.2.4. Alcance y limitaciones de la reacción

El sistema catalítico formado por el ligando **L14**, isopropóxido de titanio y dietilcinc en tolueno (Tabla 8, Entrada 3), se aplicó a una serie de aldehídos aromáticos y alifáticos para estudiar la generalidad del sustrato bajo estas condiciones de reacción optimizadas (Tabla 9).

Tabla 9. Adición enantioselectiva de dietilcinc[a] a aldehídos catalizada por el ligando[b] **L14** en presencia de Ti(*i*-OPr)$_4$[c] en tolueno a -10 ºC.

Entrada	Sustrato 7	t (h)	Rto.(%)	e.e.(%)[d]	*Config.*[e]
1	 **7a**	2,5	94	86	*S*
2	 **7b**	1,5	97	88	*S*
3	 **7c**	3	93	83	*S*
4	 **7d**	4	88	62	*S*
5	 **7k**	5	97	79	*S*
6	 **7f**	20	96	64	*S*
7	 **7l**	4	97	86	*S*
8	 **7m**	5	69	73	*S*

Continúa

Entrada	Sustrato 7	t (h)	Rto.(%)	e.e.(%)[d]	*Config.*[e]
9	 **7n**	3,5	76	84	*S*
10	 **7ñ**	5	97	80	*S*
11	 **7o**	5	97	41	*S*
12	 **7p**	5	66	32	*S*
13	 **7g**	20	90	44	*S*
14	 **7q**	5,5	96	36	*S*
15	$CH_3(CH_2)_8CHO$ **7h**	4	84	88	*S*
16	 **7i**	4	72	78	*S*
17	 **7j**	3	55	80	*S*

[a] Disolución 1,1 M en tolueno, 3 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] 1,4 equivalentes. [d] Determinado por CGL y HPLC utilizando las columnas quirales indicadas en la parte experimental. [e] Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.

En general, se obtuvieron buenos rendimientos y excesos enantioméricos con los aldehídos aromáticos con sustituyentes en *para*- y *meta*-. En el caso de benzaldehídos *meta*-sustituídos se encontró una pequeña dependencia de la enantioselectividad con el carácter electrónico del sustituyente, excepto en el caso del *m*-nitrobenzaldehído. Esta dependencia era ligeramente más importante para los

benzaldehídos sustituídos en *para*- donde la presencia de grupos fuertemente electrón-aceptores (NO_2) o electrón-dadores (MeO) provocaban un descenso significativo del e.e. (Entradas 4 y 6). Por otro lado, la presencia de un sustituyente en posición *orto*-causó un descenso importante en la enantioselectividad, independientemente de su carácter electrónico (Entradas 11-14), lo que indica la importancia del impedimento estérico en las proximidades del centro reactivo. Finalmente, los aldehídos alifáticos dieron excesos enantioméricos elevados con rendimientos variables (Entradas 15-17).

En todos los casos, la reacción dio el alcohol secundario con configuración *S* resultado del ataque del grupo alquilo a la cara *Si* del carbonilo del aldehído.

4.2.3. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIMETILCINC A ALDEHÍDOS

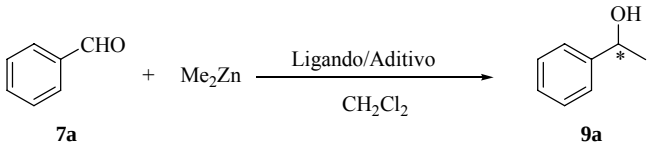
En segundo lugar, se estudió la capacidad para inducir enantioselectividad de los distintos ligandos de tipo mandelamida preparados en la adición de reactivo de dimetilcinc a aldehídos.

Como en los casos anteriores, primeramente tuvo lugar un proceso de optimización de dicha reacción, donde se estudiaron las siguientes variables:

1. Naturaleza del ligando y del aditivo
2. Influencia de la temperatura y del disolvente

4.2.3.1. Naturaleza del ligando y del aditivo

Siguiendo una sistemática similar a la del dietilcinc, la adición de dimetilcinc a benzaldehído se eligió como reacción test para optimizar las condiciones de reacción (Esquema 44).



Esquema 44

Inicialmente, la reacción se llevó a cabo en presencia de 0,2 equivalentes de ligando y 6 equivalentes de Me_2Zn (2M en tolueno) en CH_2Cl_2 a 0 ºC (Tabla 10). No obstante, se comprobó que, al igual que en el caso del Et_2Zn, en ausencia de ácido de Lewis la reacción no presentaba actividad catalítica alguna (Entrada 1). Por ello, seguidamente, la reacción se llevó a cabo añadiendo 1,4 equivalentes de isopropóxido de titanio (Entrada 2). Bajo estas nuevas condiciones la reacción tuvo lugar con buen rendimiento y enantioselectividad (85% y 78%, respectivamente). Aun así, se estudió el efecto de otras sales metálicas en la reacción. Se utilizó $Cu(AcO)_2$ (Entrada 3) y $Ni(AcO)_2$ (Entrada 4), pero incluso añadidos en una proporción 1:1 dieron peores resultados que con el Ti(*i*-OPr)$_4$. El acetato de cobre se mostró totalmente inactivo después de 24 horas de reacción, mientras que el acetato de níquel después de 48 horas dio una mezcla prácticamente racémica con bajo rendimiento. Estos resultados contrastan con los encontrados para estas mismas sales metálicas utilizando amino amidas como ligandos.[56]

Tabla 10. Adición de dimetilcinc[a] a benzaldehído catalizada por los ligandos[b] **L11-L15** en diclorometano a 0 ºC.

Entrada	Lig.	Aditivo[c]	t (h)	Rto. (%)	e.e. (%)[d]	*Config.*[e]
1	**L11**	-	20	-	-	-
2	**L11**	Ti(*i*-OPr)$_4$	20	85	78	*S*
3	**L11**	$Cu(AcO)_2$	24	-	-	*S*
4	**L11**	$Ni(AcO)_2$	48	59	4	*R*
5	**L12**	Ti(*i*-OPr)$_4$	20	47	49	*S*
6	**L13**	Ti(*i*-OPr)$_4$	20	57	57	*S*
7	**L14**	Ti(*i*-OPr)$_4$	20	65	19	*S*
8	**L15**	Ti(*i*-OPr)$_4$	20	83	79	*S*
9	**L16**	Ti(*i*-OPr)$_4$	20	69	35	*S*

[a] Disolución 2M en tolueno, 6 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] 1,4 equivalentes. [d] Determinado por CGL utilizando una columna β-DEX 225. [e] Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.

Utilizando las mismas condiciones se estudiaron el resto de amidas (Entradas 5-9). Los resultados mostraron que los ligandos **L11** y **L15** conducían esta vez a los mejores rendimientos y excesos enantioméricos. Curiosamente, el ligando **L14** que

daba los mejores resultados con dietilcinc, condujo a los valores más bajos de enantioselectividad con dimetilcinc.

Dado que los ligandos **L11** y **L15** conducían a resultados muy similares, se decidió continuar el estudio con **L11** debido al menor coste de la amina necesaria para su preparación.

4.2.3.2. Influencia de la temperatura y del disolvente

De acuerdo con lo dicho anteriormente, se estudió a continuación la influencia de la temperatura y del disolvente utilizando la mandelamida **L11** (Tabla 11).

Al contrario que en el caso del Et_2Zn, un cambio en el disolvente de diclorometano a tolueno no presentó ninguna mejoría en los resultados de la reacción, los cuales fueron muy similares en ambos casos (Entradas 2 y 3).

Tabla 11. Adición enantioselectiva de dimetilcinc[a] a benzaldehído catalizada por el ligando[b] **L11** en presencia de $Ti(i\text{-}OPr)_4$[c] a diferentes temperaturas y disolventes.

Entrada	Lig.	Disolvente	T (ºC)	t (h)	Rto. (%)	e.e. (%)[d]	*Config.*[e]
1	**L11**	CH_2Cl_2	r.t.	20	90	74	*S*
2	**L11**	CH_2Cl_2	0	20	85	78	*S*
3	**L11**	Tolueno	0	20	87	75	*S*
4	**L11**	CH_2Cl_2	-10	40	60	79	*S*

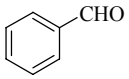
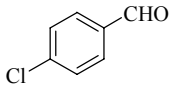
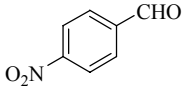
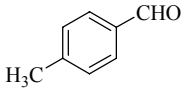
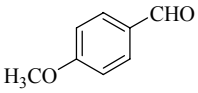
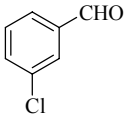
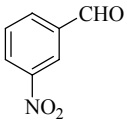
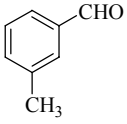
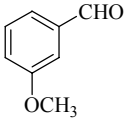
[a] Disolución 2M en tolueno, 6 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] 1,4 equivalentes. [d] Determinado por CGL utilizando una columna β-DEX 225. [e] Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.

Como muestra la Tabla 11, la reacción se estudió a temperatura ambiente, 0 ºC, y -10 ºC. Se observó que, a causa de la baja reactividad del Me_2Zn, la disminución de la temperatura de reacción a -10 ºC (Entrada 4) produjo una reducción en el rendimiento de la reacción, la cual después de 40 horas todavía no se había completado. Sin embargo, el exceso enantiomérico se mantuvo muy similar al obtenido a 0 ºC. Por otro lado, cuando la reacción se llevó a cabo a temperatura ambiente se observó una disminución del exceso enantiomérico hasta un 74% (Entrada 1). Así pues, de los resultados expuestos en la Tabla 11, se concluyó que la temperatura de 0 ºC es la que conduce a mejores resultados.

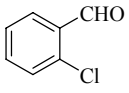
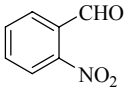
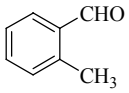
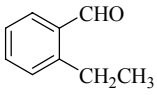
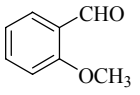
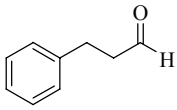
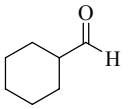
4.2.3.3. Alcance y limitaciones de la reacción

Las condiciones optimizadas para el sistema catalítico formado por el ligando **L11** y Ti(*i*-OPr)$_4$ (Tabla 11, Entrada 2) se aplicaron a la adición enantioselectiva de dimetilcinc a varios aldehídos. Los resultados se muestran en la Tabla 12.

Tabla 12. Adición enantioselectiva de dimetilcinc[a] a aldehídos catalizada por el ligando[b] **L11** en presencia de Ti(*i*-OPr)$_4$[c] en diclorometano a 0 ºC.

Entrada	Aldehído 7	t (h)	Rto.(%)	e.e.(%)[d]	*Config.*[e]
1	 **7a**	20	85	78	*S*
2	 **7b**	20	94	74	*S*
3	 **7d**	20	92	49	*S*
4	 **7k**	20	83	82	*S*
5	 **7f**	20	91	80	*S*
6	 **7l**	20	79	66	*S*
7	 **7m**	20	97	82	*S*
8	 **7n**	20	96	85	*S*
9	 **7ñ**	20	90	78	*S*

Continúa

Entrada	Aldehído 7	t (h)	Rto.(%)	e.e.(%)[d]	*Config.*[e]
10	 **7o**	20	97	80	*S*
11	 **7p**	20	82	85	*S*
12	 **7g**	20	75	89	*S*
13	 **7r**	20	40	90	*S*
14	 **7q**	20	95	85	*S*
15	$CH_3(CH_2)_8CHO$ **7h**	20	75	63	*S*
16	 **7i**	24	70	61	*S*
17	 **7j**	24	33	55	*S*

[a] Disolución 2M en tolueno, 6 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] 1,4 equivalentes. [d] Determinado por CGL y HPLC utilizando las columnas quirales indicadas en la parte experimental. [e] Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía o por analogía suponiendo un curso estereoquímico común.

Con la mayoría de los aldehídos aromáticos se obtuvieron buenos rendimientos y enantioselectividades (Entradas 1-14). En general, en el caso de benzaldehídos *para*-sustituídos se observó que los grupos electrón-dadores (metilo y metoxilo) incrementaban ligeramente los excesos enantioméricos (Entradas 4 y 5) con relación al benzaldehído (Entrada 1), mientras que los grupos electrón-aceptores (cloro) disminuyeron los e.e. (Entrada 2), observándose una dramática disminución en el e.e. en el caso del *p*-nitrobenzaldehído (Entrada 3).

Sin embargo se observó poca dependencia de la enantioselectividad con el carácter electrónico del sustituyente en los casos de los isómeros *meta*- (Entradas 6-9) y *orto*- (Entradas 10-14) de los benzaldehídos sustituídos. Además los benzaldehídos *orto*-sustituídos dieron e.e. más elevados que los *meta*-sustituídos, y éstos a su vez más elevados que los *para*-sustituídos. Estos resultados contrastan con los obtenidos

para la adición del dietilcinc, en la cual los benzaldehídos *orto*-sustituídos dieron las enantioselectividades más bajas.

En el caso de aldehídos alifáticos (entradas 15-17) los excesos enantioméricos fueron más bajos que en los aromáticos. Entre los aldehídos alifáticos, al aumentar el impedimento estérico en las proximidades del grupo carbonilo disminuyeron los rendimientos y excesos enantioméricos.

4.2.4. CONSIDERACIONES MECANÍSTICAS Y ESTEREOQUÍMICA

Con el fin de clarificar un posible mecanismo de reacción, se llevaron a cabo estudios de los efectos no lineales para la adición de dimetilcinc a benzaldehído catalizada por **L11**-Ti(IV) (Tabla 13 y Figura 85).

Tabla 13. Adición de dimetilcinc[a] a benzaldehído catalizada por el ligando[b] **L11** (excesos enantioméricos variables) en presencia de Ti(*i*-OPr)$_4$[c] en diclorometano a 0 ºC.

Entrada	Ligando	e.e. Lig. (%)	e.e. Prod. (%)[d]
1	**L11**	0	0
2	**L11**	20	15
3	**L11**	40	30
4	**L11**	60	49
5	**L11**	80	62
6	**L11**	100	78

[a] Disolución 2M en tolueno, 6 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] 1,4 equivalentes. [d] Determinado por CGL utilizando una columna β-DEX 225.

Los resultados obtenidos muestran una correlación lineal ($y = 0,7857x – 0,2857$, $R^2 = 0,9985$) entre el e.e. del producto y el e.e. del catalizador, indicando que en el transcurso de la reacción no deben estar implicadas especies dímeras que contengan dos unidades de mandelamida.[30, 133] Estas correlaciones lineales también han sido observadas en diferentes reacciones promovidas por titanio y distintos ligandos.[48]

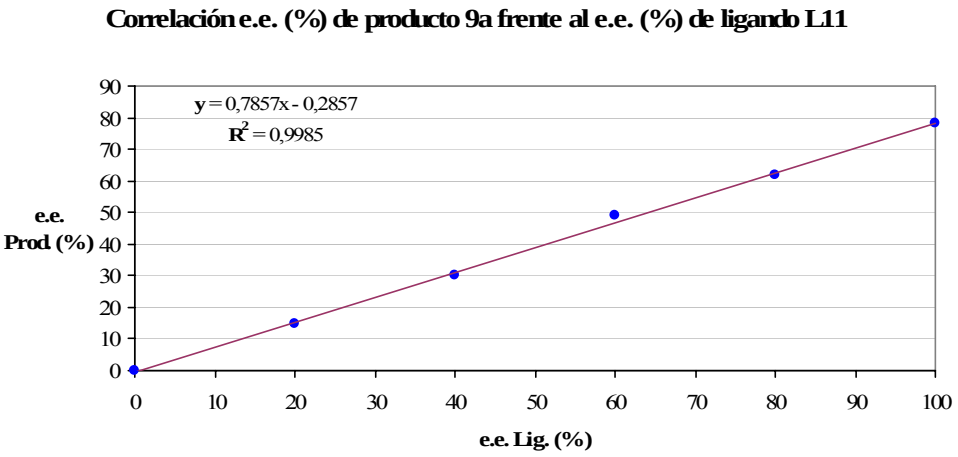
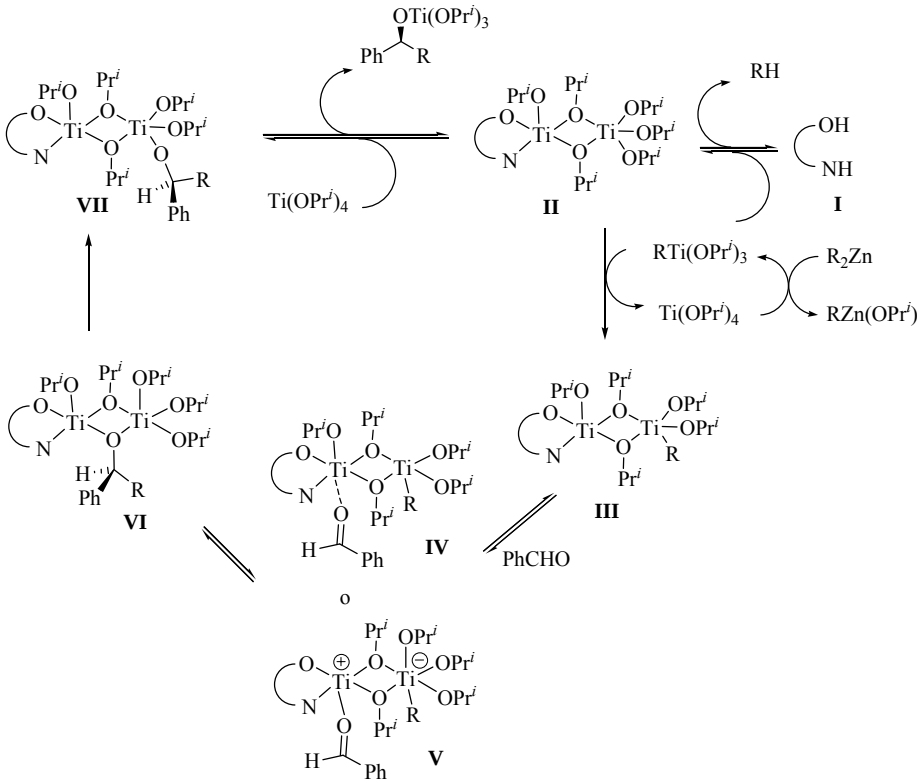


Figura 85

De acuerdo con los experimentos de correlación lineal y basándose en estudios llevados a cabo por Walsh[61b] y Gau,[45, 67a] se ha propuesto un mecanismo plausible que se muestra en el Esquema 45.

La reacción del isopropóxido de titanio con el ligando quiral **I** en presencia de reactivo de dialquilcinc daría un complejo con dos átomos de titanio **II**. Este complejo reaccionaría con RTi(*i*-OPr)$_3$, generado a partir del isopropóxido de titanio y dialquilcinc, para formar el precatalizador **III**. La coordinación del aldehído al átomo de titanio más ácido que se encuentra quelado al ligando quiral, daría como resultado la formación de la especie catalítica **IV** la cual sería responsable de la enantiodiscriminación facial. Alternativamente, también se podría considerar la existencia o participación de una especie catalítica **V** con un átomo de titanio catiónico pentacoordinado, con el benzaldehído coordinado de idéntica manera.[48, 49] Después de la adición del grupo alquilo R al carbonilo, diversos intercambios sucesivos de ligando sobre los átomos de titanio, incluyendo el intercambio del alcóxido quiral por isopropóxido daría el producto y renovaría el catalizador.



Esquema 45

Tanto en la reacción con dimetilcinc como con dietilcinc se obtiene el alcohol mayoritario con configuración *S* independientemente de la estructura del ligando **I** utilizada como precatalizador. El curso estereoquímico de la reacción se podría racionalizar en términos de un estado de transición bimetálico, conteniendo dos átomos de titanio, relacionado con el propuesto para la adición de dialquilcinc a compuestos carbonilo utilizando hidroxisulfonamidas, para el cual se proponen dos estructuras (a) y (b) con las que se obtiene la misma estereoquímica del producto (Figura 86).[48, 45, 67a]

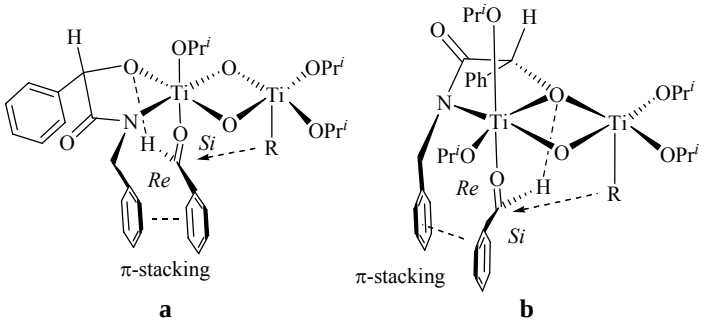


Figura 86

La coordinación del aldehído al átomo de titanio tiene lugar en *anti* al grupo isopropóxido apical,[45, 67a, 58] el cual se dirige hacia la cara menos impedida del anillo de cinco miembros descrito por el titanio octaédrico y el ligando, opuesto al grupo fenilo del ácido mandélico. El aldehído se dispone de tal manera que la cara *Si* del grupo carbonilo queda expuesta al grupo alquilo que se transfiere desde el segundo átomo de titanio. Esta disposición podría estar estabilizada por un puente de hidrógeno entre el oxígeno del ligando y el hidrógeno del aldehído de manera similar a la descrita por Corey y Lee para otras reacciones enanatioselectivas,[140] y por un efecto de π-stacking entre el grupo arilo del aldehído y el sustituyente bencilo sobre el grupo amido de **I**.[48]

4.3. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIMETILCINC A α-CETOÉSTERES CATALIZADA POR LIGANDOS DE TIPO MANDELAMIDA

En el apartado anterior se vio que las mandelamidas pueden ser utilizadas como ligandos quirales en la adición enantioselectiva de reactivos de dialquilcinc a aldehídos catalizadas por isopropóxido de titanio para dar alcoholes secundarios.

La adición de reactivos de dialquilcinc a α-cetoésteres parece un buen procedimiento para la preparación de α-hidroxiésteres que, como se indicó en los antecedentes, son precursores sintéticos muy versátiles de productos naturales y farmacéuticos. La reacción conduce además a una molécula con un centro estereogénico cuaternario cuya formación de manera enantioselectiva es difícil y está recibiendo una gran atención en la actualidad.[141]

La reacción de reactivos de dialquilcinc con cetoésteres presenta dos dificultades añadidas respecto a la reacción con aldehídos. Por una parte, el grupo carbonilo de la cetona es menos reactivo que el de un aldehído, aunque más que el de cetona aislada. Por otra parte, los α-cetoésteres son sustratos que pueden actuar como ligandos quelantes y pueden activar el reactivo de dialquilcinc promoviendo una reacción de fondo no enantioselectiva que compite con la reacción catalizada por el ligando quiral, disminuyendo de esta manera el exceso enantiomérico del producto.

Las mandelamidas contienen un grupo hidroxilo y una carboxiamida monosustituída, los cuales pueden ser desprotonados en el medio de reacción por el reactivo de dialquilcinc, proporcionando grupos aniónicos con una elevada capacidad de coordinación al ion metálico debido a su naturaleza electrón-dadora. Al mismo tiempo, la capacidad electrón-dadora de la carboxiamida desprotonada se encuentra modulada por el grupo carbonilo con capacidad electrón-atractora, manteniendo el carácter ácido suficiente sobre el centro metálico. Debido a estas características especiales de los grupos coordinantes de las mandelamidas se pensó que serían ligandos adecuados para la adición de dialquilcinc a cetoésteres. Por un lado dicha capacidad electrón-dadora parecía suficiente para permitir al ligando competir ventajosamente con el sustrato en la formación de un complejo con el cinc. En la medida en que la formación del complejo ligando quiral-ión metálico esté favorecida, se facilitaría la reacción enantioselectiva con respecto a la reacción competitiva catalizada por el propio sustrato y que no es enantioselectiva. Por otro lado, sin

embargo, si la capacidad electrón-dadora de los grupos aniónicos fuera demasiado fuerte, disminuiría en exceso la acidez del centro metálico impidiendo la coordinación y activación del grupo carbonilo.

Así pues, en este apartado se consideró el uso de mandelamidas (Figura 87) como ligandos en la reacción de adición enantioselectiva de dimetilcinc a α-cetoésteres. A efectos comparativos, también se consideró la utilización del aminoalcohol **L17** preparado por reducción de **L11** con $LiAlH_4$, como ligando.

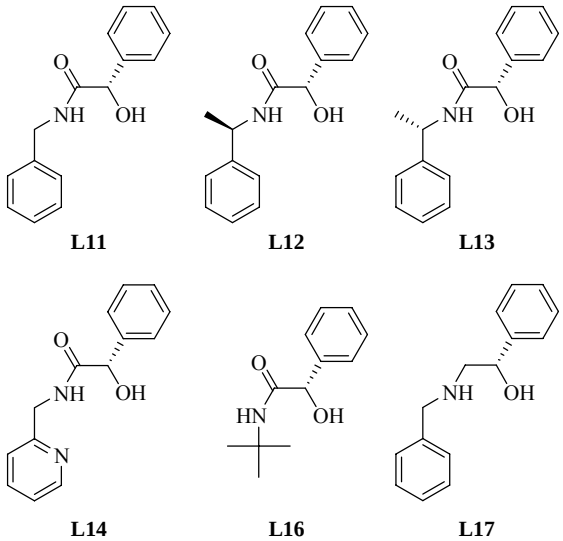


Figura 87

4.3.1. SÍNTESIS DE LOS α-CETOÉSTERES DE PARTIDA

Los ésteres metílico **10a** y etílico **10b** del ácido 2-fenil-2-oxoacético y el 4-fenil-2-oxobutanoato de etilo **10n** fueron adquiridos comercialmente (Figura 88). El resto de sustratos de partida se prepararon en el laboratorio.

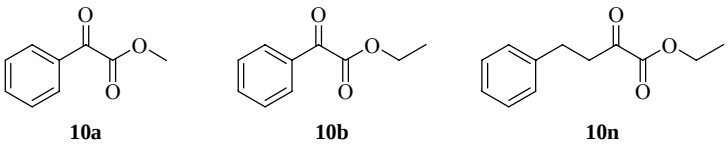
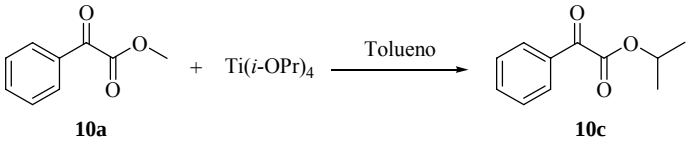


Figura 88

4.3.1.1. Síntesis de α-cetoésteres mediante reacción de transesterificación

En primer lugar se sintetizaron los ésteres isopropílico **10c** y *terc*-butílico **10d** del ácido 2-fenil-2-oxoacético mediante reacciones de transesterificación a partir del éster metílico **10a** y los correspondientes alcóxidos de titanio.

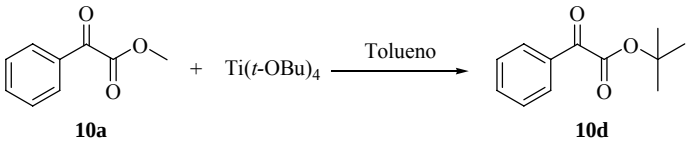
Así, el compuesto **10c** se obtuvo por reacción del 2-oxofenilacetato de metilo con 2,8 equivalentes de isopropóxido de titanio (Esquema 46).



Esquema 46

La reacción se llevó a cabo bajo atmósfera de nitrógeno utilizando tolueno como disolvente. Durante la adición del Ti(*i*-OPr)$_4$ se mantuvo una temperatura de 0 ºC y una vez añadido se dejó a temperatura ambiente. De esta manera se obtuvo el α-cetoéster **10c** con un rendimiento cuantitativo.

Siguiendo un procedimiento análogo al descrito para **10c** se preparó el sustrato **10d** a partir del 2-oxofenilacetato de metilo y 2,8 equivalentes de *terc*-butóxido de titanio (Esquema 47).

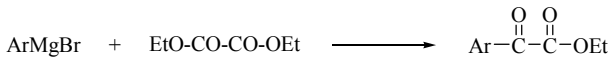


Esquema 47

En este caso la reacción fue lenta y el rendimiento bajo, debido al tamaño del grupo *terc*-butilo. Tan sólo se obtuvo un 20% de rendimiento aunque se recuperó un 71% del sustrato de partida.

4.3.1.2. Síntesis de α-cetoésteres mediante reacción de reactivos de Grignard con oxalato de dietilo

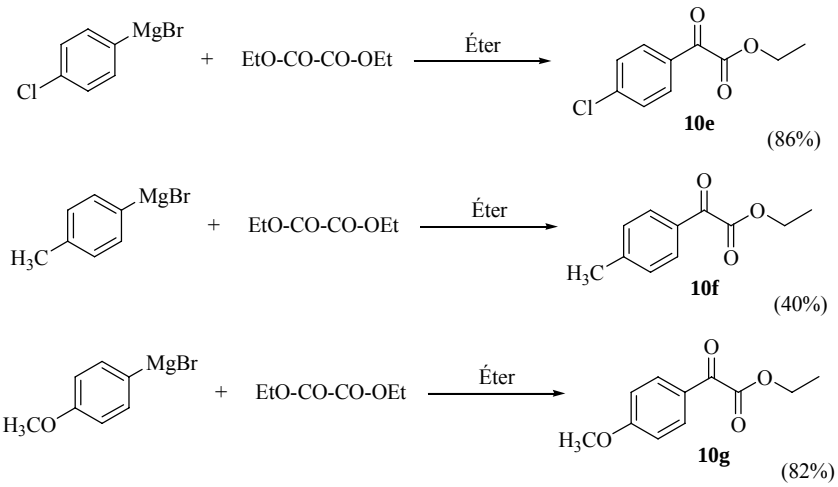
La síntesis de los ésteres etílicos de algunos α-cetoácidos se llevó a cabo utilizando un procedimiento experimental descrito en la literatura[142] en el que se hacía reaccionar un reactivo organomagnesiano con oxalato de dietilo (Esquema 48).



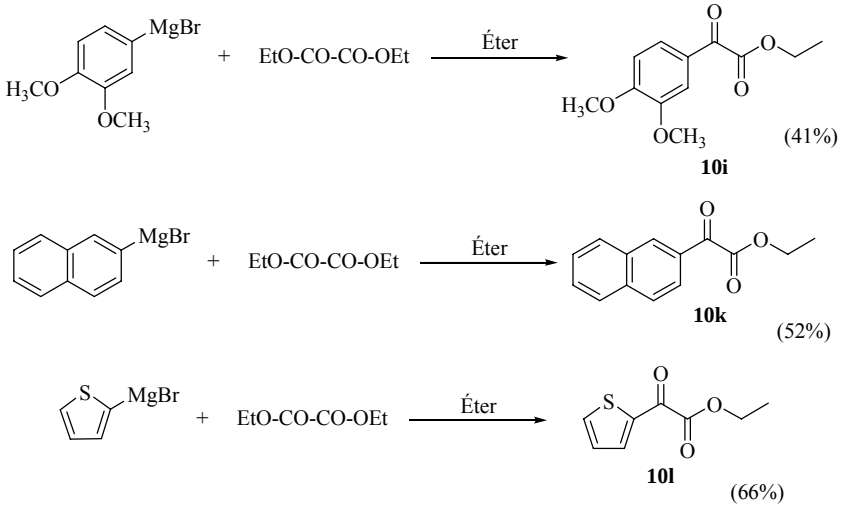
Esquema 48

Para obtener el α-cetoéster deseado el reactivo de Grignard debe adicionarse a solo uno de los grupos carbonilo del oxalato de etilo. Para evitar la incorporación de una segunda molécula del magnesiano al otro grupo carbonilo del oxalato, la reacción se realizó con un ligero exceso de oxalato (1,1 eq.) y se mantuvo la mezcla de reacción a -78 ºC hasta la completa adición del reactivo de Grignard. Una vez añadido, la reacción se agitó a 10 ºC.

Los α-cetoésteres preparados según este procedimiento fueron los siguientes:



Continúa

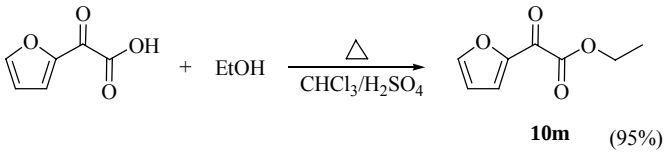


Esquema 49

En la preparación de los α-cetoésteres **10f** y **10i** los rendimientos fueron bajos debido a la aparición de diferentes subproductos de reacción, cuya formación se debió posiblemente a un aumento de temperatura durante la adición del reactivo de Grignard. En la preparación de los α-cetoésteres **10k** y **10l**, la purificación del producto final requirió, además de una cromatografía de columna, una destilación en horno de bolas para separar el oxalato de dietilo de partida.

4.3.1.3. Síntesis de α-cetoésteres mediante reacción de esterificación de α-cetoácidos

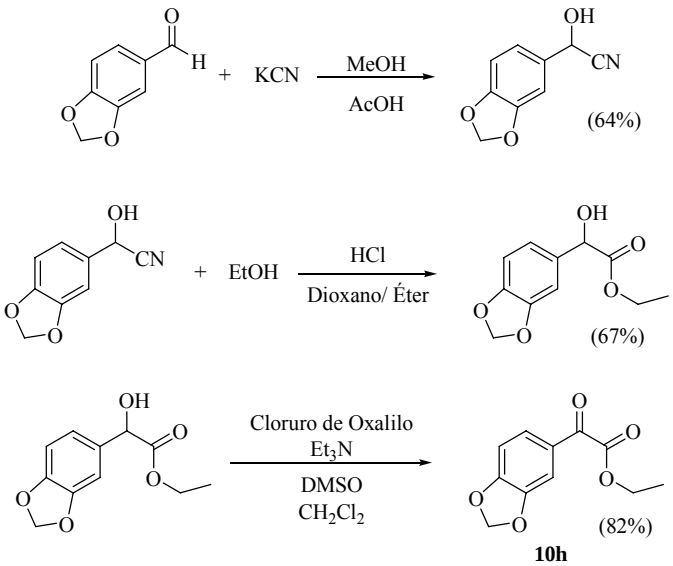
La síntesis del α-cetoéster **10m** se llevó a cabo siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía[143] por esterificación del correspondiente ácido con $EtOH/CHCl_3$ (1:4,5) a reflujo, en presencia de H_2SO_4 (conc.) (Esquema 50).



Esquema 50

4.3.1.4. Síntesis de α-cetoésteres mediante formación de cianhidrinas

El α-cetoéster **10h** se sintetizó a partir de piperonal siguiendo una secuencia sintética de tres pasos, descrita en la bibliografía (Esquema 51).[144]

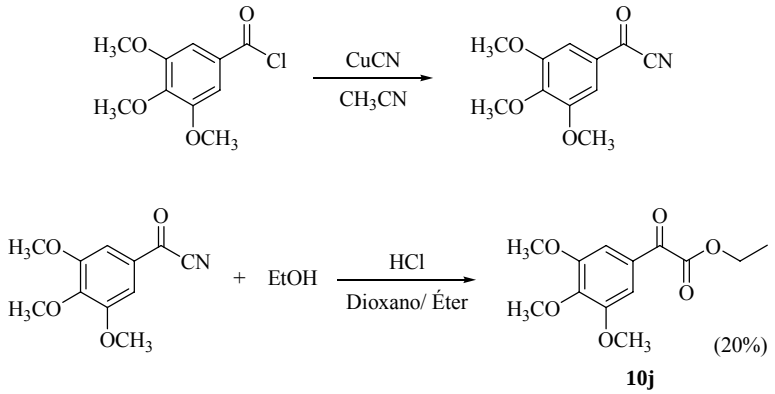


Esquema 51

A partir de piperonal se preparó la correspondiente cianhidrina por reacción con KCN/AcOH utilizando metanol como disolvente con un rendimiento del 64%. La etanólisis de esta cianhidrina, llevada a cabo con etanol saturado de HCl (g) a 0 ºC, condujo al correspondiente hidroxiéster (67% de rendimiento), cuya oxidación con DMSO/cloruro de oxalilo/trietilamina condujo al α-cetoéster **10h** con un rendimiento del 82%.

4.3.1.5. Síntesis de α-cetoésteres mediante formación de oxonitrilos

La síntesis del cetoéster **10j** se llevó a cabo a partir del cloruro de 3, 4, 5-trimetoxibenzoilo siguiendo un procedimiento descrito en la bibliografía (Esquema 52).[145]



Esquema 52

Por reacción del cloruro de ácido con cianuro cuproso en acetonitrilo se obtuvo el correspondiente oxonitrilo, cuya etanólisis con etanol saturado de HCl (g) dio el α-cetoéster **10j** con un rendimiento global del 20%.

4.3.2. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIMETILCINC A α-CETOÉSTERES

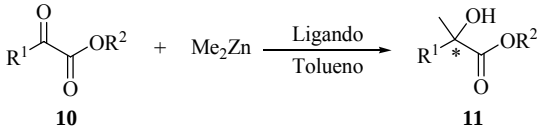
En primer lugar se llevó a cabo el proceso de optimización de las condiciones de reacción en lo que hace referencia al rendimiento y en especial a la enantioselectividad.

En este proceso de optimización se planteó el estudio de las siguientes variables:

1. Naturaleza del ligando
2. Influencia de la temperatura
3. Influencia del grupo éster
4. Carga de ligando y reactivo
5. Adición lenta de reactivo y uso de aditivos

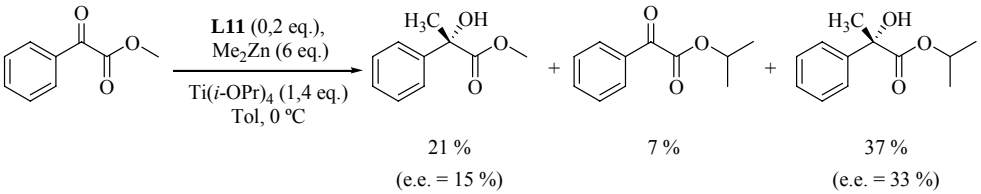
4.3.2.1. Naturaleza del ligando

La investigación se inició utilizando como reacción estándar la adición de dimetilcinc a 2-fenil-2-oxoacetato de metilo **10a** (R^1 = Ph, R^2 = Me) (Esquema 53).



Esquema 53

De acuerdo con los resultados obtenidos en el apartado anterior en las adiciones de dimetil- y dietilcinc a aldehídos catalizadas por ligandos de tipo mandelamida, se empezó la investigación utilizando una relación molar sustrato/ligando/dimetilcinc igual a 1/0,2/6 en tolueno como disolvente a 0 ºC. En esta ocasión no se utilizó isopropóxido de titanio, ya que en su presencia se obtenían además del producto de adición, el de transesterificación y el de adición-transesterificación, con bajos rendimientos y excesos enantioméricos (Esquema 54).



Esquema 54

Los resultados obtenidos con las diferentes mandelamidas y con el aminoalcohol **L17** se muestran en la Tabla 14.

Todas las mandelamidas fueron capaces de catalizar la reacción con rendimientos aceptables y excesos enantioméricos moderados. Las reacciones más rápidas fueron con las mandelamidas derivadas de la bencilamina **L11** y la picolilamina **L14** (Entradas 1 y 4). La amida **L11** dio la enantioselectividad más elevada bajo estas condiciones. La introducción de un grupo metilo adicional en las proximidades de la amida (Entradas 2 y 3) o el uso de la *N-terc*-butilamina (Entrada 5) tuvo efectos negativos, y se requirieron tiempos de reacción más largos para la completa consumición del producto de partida, aunque el rendimiento final y los excesos enantioméricos no mostraron grandes variaciones. Por otro lado, la reacción con el aminoalcohol **L17** (Entrada 6) no se completó tras 24 horas de reacción y el

producto se obtuvo con un 15% de e.e. Esta baja reactividad y exceso enantiomérico se podrían explicar teniendo en cuenta el reducido carácter ácido de Lewis del átomo de Zn coordinado a un alcóxido y a un amiduro, ambos aniónicos con un fuerte carácter electrón-dador, y demostraría la conveniencia del grupo carboxiamiduro de las mandelamidas cuyo carácter electrón-dador es menor.

Tabla 14. Adición de dimetilcinc[a] a 2-fenil-2-oxoacetato de metilo catalizada por los ligandos[b] **L11-L14**, **L16** y **L17** en tolueno a 0 ºC.

Entrada	Ligando	t(h)	Rto.(%)	e.e.(%)[c]	*Config.*[d]
1	**L11**	5	80	65	*S*
2	**L12**	24	78	42	*S*
3	**L13**	23	78	49	*S*
4	**L14**	6	82	48	*S*
5	**L16**	22	75	54	*S*
6	**L17**	24	38	15	*S*

[a] Disolución 2 M en tolueno, 6 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] Determinado por CGL y HPLC utilizando las columnas quirales indicadas en la parte experimental. [d] Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.

4.3.2.2. Influencia de la temperatura

La reacción catalizada por el ligando **L11** fue llevada a cabo a diferentes temperaturas (Tabla 15).

Tabla 15. Adición de dimetilcinc[a] a 2-fenil-2-oxoacetato de metilo catalizada por el ligando[b] **L11** en tolueno a diferentes temperaturas.

Entrada	Ligando	T(ºC)	t(h)	Rto.(%)	e.e.(%)[c]	*Config.*[d]
1	**L11**	0	5	80	65	*S*
2	**L11**	Amb.	1,5	78	62	*S*
3	**L11**	-20	20	78	64	*S*
4	**L11**	-40	40	74	47	*S*

[a] Disolución 2M en tolueno, 6 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] Determinado por CGL y HPLC utilizando las columnas quirales indicadas en la parte experimental. [d] Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía

Los resultados presentaron pequeñas variaciones en el intervalo entre temperatura ambiente y -20 ºC, excepto en lo que se refiere a los tiempos de reacción requeridos. Sin embargo, cuando la temperatura se disminuyó a -40 ºC, la reacción se completó al cabo de 40 horas y el exceso enantiomérico descendió al 47%.

Así pues, de los resultados expuestos en la Tabla 15, se consideró la temperatura de 0 ºC como la más adecuada para llevar a cabo la reacción.

4.3.2.3. Influencia del grupo éster

A continuación, también se estudió la influencia del grupo éster en el sustrato de partida (Tabla 16).

Tabla 16. Adición de dimetilcinc[a] a distintos ésteres del ácido 2-fenil-2-oxoacético (R^1 = Ph) catalizada por el ligando[b] **L11** en tolueno a 0 ºC.

Entrada	R^2	Ligando	t(h)	Rto.(%)	e.e.(%)[c]	*Config.*[d]
1	Me	**L11**	5	80	65	*S*
2	Et	**L11**	1,5	80	81	*S*
3	*i*-Pr	**L11**	4,5	82	78	*S*
4	*t*-Bu	**L11**	6	87	46	*S*

[a] Disolución 2M en tolueno, 6 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] Determinado por CGL y HPLC utilizando las columnas quirales indicadas en la parte experimental. [d] Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía

Los mejores resultados en términos de enantioselectividad se obtuvieron con ésteres con grupos alquilo de tamaño medio, tales como etilo (Entrada 2) e isopropilo (Entrada 3). Los ésteres con grupos alquilo pequeños como el metilo y los muy impedidos como el *terc*-butilo dieron excesos enantioméricos más bajos (Entradas 1 y 4). Por lo tanto se establecieron los ésteres etílicos como los mejores sustratos para esta reacción.

4.3.2.4. Estudio de la carga del ligando y reactivo

A continuación se llevaron a cabo estudios adicionales con el 2-fenil-2-oxoacetato de etilo (R^1 = Ph, R^2 = Et) variando la carga de catalizador y el número de equivalentes de reactivo (Tabla 17).

Tabla 17. Adición de dimetilcinc[a] a 2-fenil-2-oxoacetato de etilo catalizada por el ligando **L11** a 0 ºC en tolueno con diferentes cargas de ligando y equivalentes de dimetilcinc.

Entrada	Ligando	Lig.(eq.)	Me_2Zn(eq.)	t(h)	Rto.(%)	e.e.(%)[b]	*Config.*[c]
1	**L11**	0,2	6	1,5	80	81	*S*
2	**L11**	0,1	6	5	67	71	*S*
3	**L11**	0,05	6	2,5	71	75	*S*
4	**L11**	0,2	5	3,5	78	66	*S*
5	**L11**	0,2	3	24	44	66	*S*

[a] Disolución 2M tolueno. [b] Determinado por CGL y HPLC utilizando las columnas quirales indicadas en la parte experimental. [c] Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía

Una reducción en la carga de catalizador al 5 mol% (Entrada 3) provocó una pequeña disminución en el rendimiento (71%) y el exceso enantiomérico (75%). Sin embargo, una pequeña reducción del número de equivalentes de Me_2Zn de 6 a 5 causó una disminución acentuada en el exceso enantiomérico del 81% al 66% (Entrada 4). Una disminución mayor del número de equivalentes de Me_2Zn a 3 no provocó mayores efectos en la enantioselectividad de la reacción (Entrada 5), aunque el rendimiento de la reacción disminuyó a un 44%, ya que la reacción no se completó después de 24 horas.

4.3.2.5. Adición lenta de reactivo y uso de aditivos

En los antecedentes bibliográficos se vio que Shibasaki había descrito que la adición lenta de reactivo y el uso de aditivos próticos incrementaba el rendimiento y la enantioselectividad en la reacción catalizada por un aminoalcohol derivado de la prolina.[82] Por lo tanto se estudió esta posibilidad como también se analizó el uso de aditivos en la reacción (Tabla 18).

Tabla 18. Adición de dimetilcinc[a] a 2-fenil-2-oxoacetato de etilo catalizada por el ligando[b] **L11** en tolueno a 0 ºC con adición lenta de sustrato y uso de diferentes aditivos.

Entrada	Ligando	Aditivo	t(h)	Rto.(%)	e.e.(%)[d]	*Config.*[e]
1[c]	**L11**	-	6+1	85	74	*S*
2	**L11**	MeOH	2	97	74	*S*
3	**L11**	*i*-PrOH	2	95	73	*S*

[a] Disolución 2M en tolueno, 6 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] El Me_2Zn se añadió lentamente durante 6 h, y la reacción continuó durante 1 hora más. [d] Determinado por CGL y HPLC utilizando las columnas quirales indicadas en la parte experimental. [e] Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía

En nuestro caso, se observó que la adición de 6 equivalentes de reactivo a lo largo de 6 horas dio el producto esperado con un 85% de rendimiento, pero con un exceso enantiomérico más bajo (Entrada 1). El uso de MeOH o *i*-PrOH como aditivos no mejoró el resultado de la reacción.

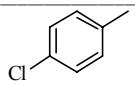
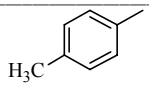
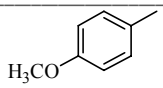
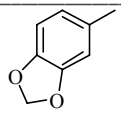
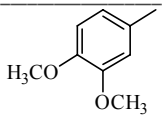
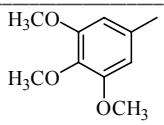
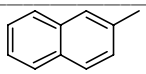
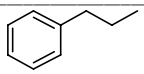
4.3.2.6. Alcance y limitaciones de la reacción

La generalidad del sustrato se investigó bajo las condiciones de reacción optimizadas (Tabla 17, Entrada 1) y los resultados se exponen en la Tabla 19.

El ligando **L11** catalizó la reacción de dimetilcinc a α-cetoésteres con sustituyentes R^1 tanto aromáticos como heteroaromáticos, con altos rendimientos y excesos enantioméricos que variaron desde moderados (63%) a altos (90%). En general, la reacción se completó en menos de 6 horas. Tan solo los sustratos más impedidos como el 2-(2-naftil)-2-oxoacetato de etilo (Entrada 8) requirió tiempos más largos. La presencia de grupos electrón-dadores incrementó la enantioselectividad de la reacción (Entradas 4-7), de este modo el 2-(4-metoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (Entrada 4) dio el producto esperado con un rendimiento del 82% y un exceso enantiomérico del 90%. Cabe remarcar que Shibashaki[82] obtuvo un rendimiento bajo (42%) con una enantioselectividad similar (92%) en la adición a 2-(4-metoxifenil)-2-oxoacetato de metilo, mientras que Hoveyda[83] obtuvo un rendimiento un poco más bajo (71%) y una enantioselectividad también inferior (84%). El catalizador también

catalizó la reacción de cetoésteres con sustituyentes R^1 alifáticos (Entrada 11) aunque con baja enantioselectividad.

Tabla 19. Adición de dimetilcinc[a] a α-cetoésteres etílicos (R^2 = Et) catalizada por el ligando[b] **L11** en tolueno a 0 ºC.

Entrada	R^1	t(h)	Rto.(%)	e.e.(%)[c]	*Config.*[d]
1	**10b**	1,5	80	81	*S*
2	 **10e**	4	87	63	*S*
3	 **10f**	3,5	82	81	*S*
4	 **10g**	2,5	82	90	*S*
5	 **10h**	4	87	84	*S*
6	 **10i**	4	82	85	*S*
7	 **10j**	6	83	78	*S*
8	 **10k**	24	70	74	*S*
9	**10l**	2	66	72	*S*
10	**10m**	2,5	56	78	*S*
11	 **10n**	2	73	35	*S*

[a] Disolución 2M en tolueno, 6 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] Determinado por CGL y HPLC utilizando las columnas quirales indicadas en la parte experimental. [d] Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.

4.3.2.7. Consideraciones mecanísticas y estereoquímica

Se estudió la correlación existente entre los excesos enantioméricos del alcohol resultante de la reacción de adición de dimetilcinc al 2-fenil-2-oxoacetato de etilo con los excesos enantioméricos del ligando **L11** utilizado (Tabla 20).

Tabla 20. Adición de dimetilcinc[a] a 2-fenil-2-oxoacetato de etilo catalizada por el ligando[b] **L11** (excesos enantioméricos variables) en tolueno a 0 ºC.

Entrada	Ligando	e.e. Lig.(%)[c]	e.e. Prod.(%)[d]
1	**L11**	0	0
2	**L11**	20	8
3	**L11**	40	16
4	**L11**	60	28
5	**L11**	80	39
6	**L11**	100	81

[a] Disolución 2M en tolueno, 6 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] Determinado mediante la utilización de diferentes concentraciones de ligando *S* y su enantiómero *R*. [d] Determinado por CGL y HPLC utilizando las columnas quirales indicadas en la parte experimental.

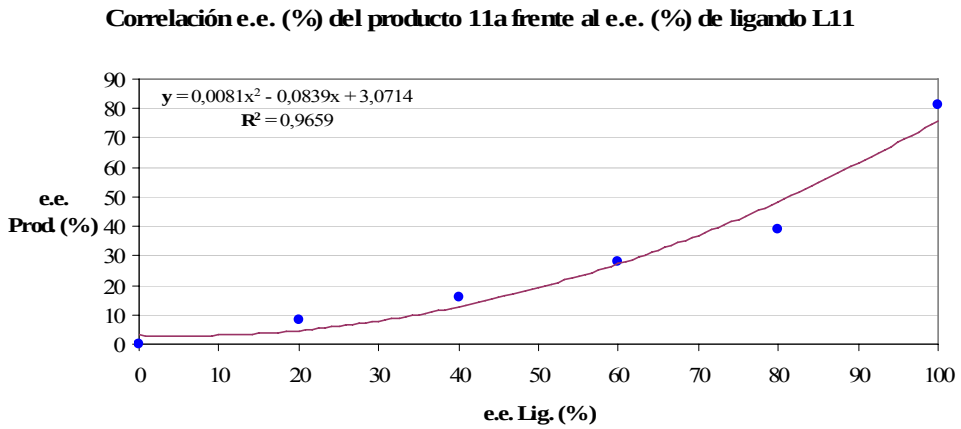


Figura 89

La gráfica muestra una correlación ligeramente no lineal entre el e.e. del producto y del ligando (Figura 89). Este resultado podría indicar la presencia de agregados que incorporarían más de una unidad de ligando.

La estereoquímica del nuevo centro estereogénico formado en los productos resultantes se asignó como *S* por comparación con la rotación óptica de 2-hidroxi-2-fenilpropanoato de metilo (R^1 = Ph, R^2 = Me) con los valores encontrados en la bibliografía[82] y suponiendo un mecanismo de reacción común para el resto de hidroxiésteres. A pesar de que una discusión detallada sobre el mecanismo de la reacción es bastante difícil, el curso estereoquímico de la reacción podría racionalizarse en términos del estado de transición presentado en la Figura 90, el cual es similar al estado de transición propuesto para la adición de reactivos de dialquilcinc a aldehídos catalizada por aminoalcoholes.[12]

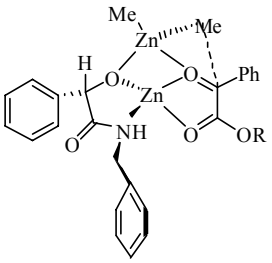


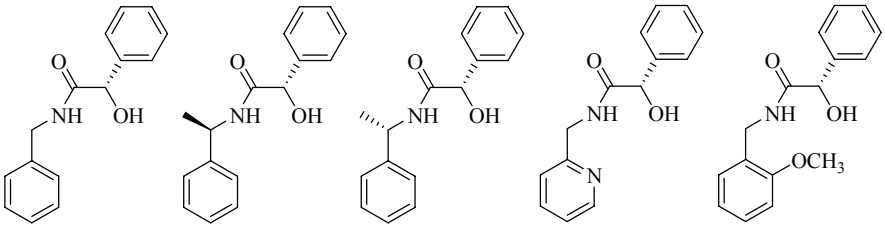
Figura 90

Se admite que el ligando de tipo hidroxiamida coordina al metal a través del grupo hidroxi y carboxamida desprotonados.[56, 146] La desprotonación del hidrógeno de la amida por dialquilcinc ha sido demostrada por Seto, sobre las bases de un experimento de RMN ^{1}H. Además, la desprotonación puede tener lugar con bases más débiles, como demuestran experimentos realizados con IR en los que hay un desplazamiento significativo de la banda del grupo carbonilo a frecuencias más bajas, en sistemas relacionados.[146b] En el presente caso se observó un desplazamiento de 1651 cm^{-1} a 1573 cm^{-1} en la banda del carbonilo del compuesto **L11** después de su tratamiento con Me_2Zn.

4.4. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE ALQUINOS TERMINALES A ALDEHÍDOS CATALIZADA POR LIGANDOS DE TIPO MANDELAMIDA

La adición asimétrica de alquinos terminales metalados a aldehídos es uno de los métodos más importantes para la producción de alcoholes propargílicos secundarios quirales, ya que se forma un enlace C-C nuevo con la creación de un centro estereogénico al mismo tiempo en una sola transformación. Los alcoholes propargílicos resultantes son "building blocks" versátiles para una amplia variedad de productos naturales y farmacéuticos y debido a sus funciones acetileno e hidroxilo pueden ser utilizados para construir diversas estructuras moleculares. Los reactivos de organocinc toleran la presencia de diferentes grupos funcionales que reaccionarían en presencia de reactivos de Grignard y organilíticos, lo que hace que sean reactivos nucleófilos carbonados muy interesantes.[4, 84, 89b, 147]

A pesar de los diferentes resultados obtenidos en esta área, como se ha visto en el capítulo de antecedentes, todavía son necesarios muchos esfuerzos para desarrollar nuevos tipos de catalizadores quirales eficientes de esta importante reacción asimétrica, ya que hay una gran necesidad de establecer la relación entre la estructura del ligando y la actividad catalítica. En este sentido se consideró, en el último capítulo de esta tesis, la utilización de ligandos de tipo mandelamida (Figura 91) en la reacción de adición enantioselectiva de alquinos terminales a aldehídos.



L11 **L12** **L13** **L14** **L15**

Figura 91

4.4.1. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE FENILACETILENO A ALDEHÍDOS

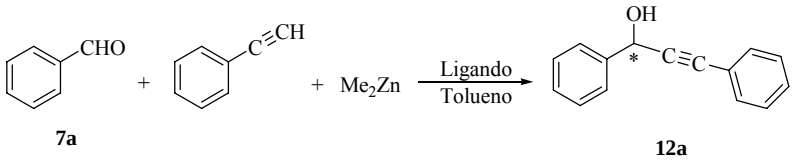
En este apartado se estudió, en primer lugar, la capacidad de las mandelamidas para introducir enantioselectividad en la adición de fenilacetileno a aldehídos. También se establecieron las condiciones para la adición de otros alquinos terminales diferentes.

En el proceso de optimización se estudiaron las siguientes variables:

1. Naturaleza del ligando.
2. Influencia de la temperatura y modo de preparación del reactivo.
3. Influencia de la proporción entre reactivos y sustrato.

4.4.1.1. Naturaleza del ligando

Con el fin de optimizar las condiciones de reacción, en primer lugar se estudió la adición de fenilacetileno a benzaldehído (Esquema 55). Inicialmente, la reacción se llevó acabo utilizando 0,2 equivalentes de mandelamida **L11** en combinación con Ti(*i*-OPr)$_4$ (1,4 equivalentes), Me_2Zn 2M en tolueno (6 equivalentes) y fenilacetileno (7,2 equivalentes) en una disolución de diclorometano (5 mL) a 0 ºC.



Esquema 55

Estas condiciones de reacción son muy similares a las utilizadas por Chan[115a, 115b] y Pu[115d, 115e] para esta misma reacción utilizando BINOL como catalizador quiral. Sin embargo, con la mandelamida **L11** como ligando, se obtuvo como producto principal (55%) el 1-fenil-etanol que resulta de la adición de dimetilcinc a benzaldehído, mientras que el alcohol propargílico deseado se obtuvo con solo un 40% de rendimiento (Tabla 21, Entrada 1). La formación del producto de adición del dimetilcinc se pudo evitar utilizando tolueno como disolvente y en ausencia de Ti(*i*-

OPr)$_4$ obteniéndose el alcohol propargílico con un rendimiento moderado (65%) aunque con una enantioselectividad baja (51% de e.e.) (Entrada 2).

Tabla 21. Adición de fenilacetileno[a] a benzaldehído catalizada por los ligandos[b] **L11-L15** en presencia de dimetilcinc[c] y, en presencia y ausencia, de Ti(*i*-OPr)$_4$[d] a 0 ºC.

Entrada	Ligando	Disol.	Aditivo	t(h)	Rto.(%)	e.e.(%)[e]	*Config.*[f]
1	**L11**	CH_2Cl_2	Ti(*i*-OPr)$_4$	22	40	18	*R*
2	**L11**	Tolueno	-	21	65	51	*R*
3	**L12**	Tolueno	-	5	80	29	*R*
4	**L13**	Tolueno	-	5	85	50	*R*
5	**L14**	Tolueno	-	22	85	4	*R*
6	**L15**	Tolueno	-	5	87	31	*R*

[a] 7,2 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] Disolución 2 M en tolueno, 6 equivalentes. [d] 1,4 equivalentes. [e] Determinado por HPLC utilizando una columna Chiralcel OD-H. [f] Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.

En estas condiciones se ensayaron también las mandelamidas **L12-L15.**

En presencia de los ligandos **L11** y **L13** el producto de reacción dio excesos enantioméricos similares (51% y 50%, respectivamente, Entradas 2 y 4), con los ligandos **L12** y **L15** se obtuvieron enantioselectividades más bajas (29% y 31%, respectivamente, Entradas 3 y 6), y la reacción dio el producto prácticamente racémico con el ligando **L14**. De esta manera se siguió el proceso de optimización con los ligandos **L11**, **L12** y **L13**.

4.4.1.2. Influencia de la temperatura y modo de preparación del reactivo

Se consiguieron resultados muy interesantes cuando la reacción se llevó a cabo a temperaturas más elevadas (Tabla 22). A 50 ºC la enantioselectividad observada con el ligando **L11** descendió hasta un 42% de e.e. (Entrada 1) mientras que con los ligandos **L12** y **L13** se incrementó hasta un 34% y un 65% de e.e. respectivamente (Entradas 2 y 3). Un incremento de la temperatura hasta 70 ºC produjo un nuevo descenso en la enantioselectividad con el ligando **L11** (40%, Entrada 4) y un nuevo

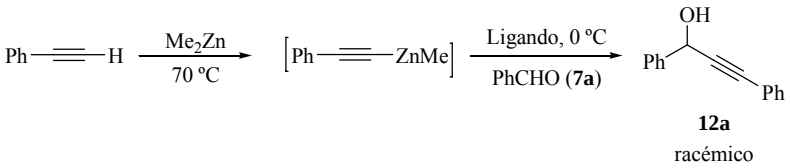
incremento del e.e. con los ligandos **L12** y **L13** (48% y 70% respectivamente, Entradas 5 y 6).

Tabla 22. Adición de fenilacetileno[a] a benzaldehído catalizada por los ligandos[b] **L11-L13** en presencia de dimetilcinc[c] en tolueno a diferentes temperaturas.

Entrada	Ligando	T(ºC)	t_1(min)	t_2(h)	Rto.(%)	e.e.(%)[d]	*Config.*[e]
1	**L11**	50	-	1	90	42	*R*
2	**L12**	50	-	1	88	34	*R*
3	**L13**	50	-	45’	86	65	*R*
4	**L11**	70	-	1	84	40	*R*
5	**L12**	70	-	45’	91	48	*R*
6	**L13**	70	-	30’	90	70	*R*
7	**L13**	70/0	30	6	81	3	*R*
8	**L13**	70/0	20	1	95	89	*R*
9	**L13**	70/amb.	20	30’	91	85	*R*
10	**L13**	70/-10	20	3	75	85	*R*

[a] 7,2 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] Disolución 2 M en tolueno, 6 equivalentes. [d] Determinado por HPLC utilizando una columna Chiralcel OD-H. [e] Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía.

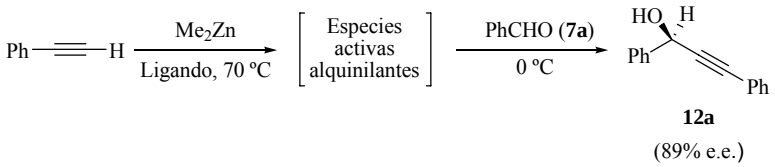
Para mejorar la enantioselectividad de la reacción, se decidió generar el reactivo de alquinilcinc previamente a la adición del aldehído. Así, de acuerdo con el procedimiento descrito por Pu,[115d] el fenilacetileno se trató con Me_2Zn a 70 ºC durante 30 minutos hasta la formación de un precipitado blanco en la mezcla de reacción. La reacción se enfrió entonces a 0 ºC, y después se añadió la mandelamida **L13** seguida por el benzaldehído (Esquema 6).



Esquema 56

Sin embargo, bajo estas condiciones de reacción, el alcohol propargílico deseado se obtuvo prácticamente en forma racémica (3% e.e., Entrada 7). Este resultado indicó que la presencia simultánea de Me_2Zn y mandelamida **L13** era esencial para la formación del catalizador. Esto corroboraría la suposición de que la formación del complejo mandelamida-Zn implica la desprotonación de la mandelamida, la cual es llevada a cabo por el Me_2Zn, como se comprobó en el apartado de las adiciones de Me_2Zn a α-cetoésteres, lo que lleva a suponer que el reactivo de alquinilcinc una vez formado podría no ser suficientemente básico para llevar a cabo esta desprotonación.

Así pues, para obtener una buena enantioselectividad, fue necesario calentar a 70 ºC fenilacetileno y dimetilcinc en tolueno en presencia de la mandelamida **L13** hasta la formación del precipitado blanco (20 minutos en este caso) y añadir entonces el benzaldehído a 0 ºC (Entrada 8). Bajo estas condiciones de reacción (Esquema 57) se obtuvo el producto de alquinilación con buen rendimiento (95%) y enantioselectividad (89%).



Esquema 57

También se comprobó la adición del sustrato a diferentes temperaturas. Tanto a temperatura ambiente como a -10 ºC el exceso enantiomérico disminuyó levemente hasta un 85% en ambos casos (Entradas 9 y 10).

4.4.1.3. Influencia de la relación entre reactivos y sustrato

El estudio se continuó con el ligando **L13**, observándose el efecto de la relación estequiométrica entre reactivos y sustrato (Tabla 23).

Tabla 23. Adición de fenilacetileno[a] a benzaldehído catalizada por el ligando[b] **L13** en presencia de dimetilcinc[c] en tolueno a 70/0 ºC.

Entrada	Lig.	Me_2Zn(eq.)	Acet.(eq.)	t_2(min)	t_1(h)	Rto.(%)	e.e.(%)[d]	*Config.*[e]
1	**L13**	6	7,2	20	1	95	89	*R*
2	**L13**	5	6	20	1	87	79	*R*
3	**L13**	4	4,8	20	6	68	64	*R*
4[f]	**L13**	6	7,2	45[g]	0,5	90	79	*R*

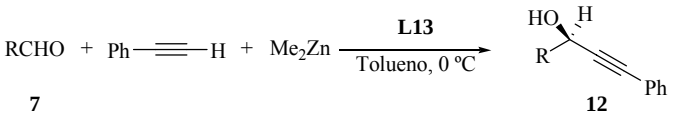
[a] 7,2 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] Disolución 2 M en tolueno, 6 equivalentes. [d] Determinado por HPLC utilizando la columna Chiralcel OD-H. [e] Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía. [f] Se utilizó Et_2Zn (1,1 M en tolueno) en lugar de Me_2Zn (2M en tolueno). [g] No se llegó a formar precipitado.

Manteniendo constante la proporción entre Me_2Zn y fenilacetileno (1:1,2) se variaron las proporciones entre estos reactivos y el benzaldehído. Así, se observó que al disminuir la proporción de estos reactivos respecto al sustrato se producía una disminución en el rendimiento y la enantioselectividad de la reacción, tanto más acusada cuanto menor era dicha proporción.

También se ensayó el uso de Et_2Zn en lugar de Me_2Zn para la formación de las especies alquinilantes activas, observándose de nuevo una disminución del exceso enantiomérico del producto hasta un 79 % (Entrada 4).

4.4.1.4. Alcance y limitaciones de la reacción

Bajo las condiciones de reacción optimizadas utilizando el ligando **L13** (Tabla 22, Entrada 8), se llevó a cabo la adición enantioselectiva de fenilacetileno a diferentes aldehídos (Esquema 58, Tabla 24).



Esquema 58

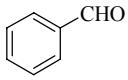
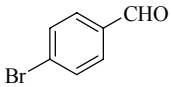
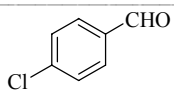
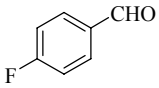
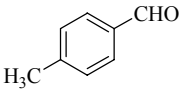
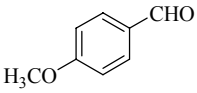
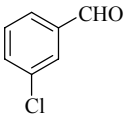
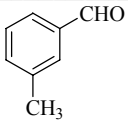
En general, las reacciones transcurrieron con rendimientos elevados y excesos enantioméricos entre moderados y buenos para la mayoría de aldehídos aromáticos.

En el caso de benzaldehídos *para*- y *meta*- sustituídos no parece existir una relación directa entre la enantioselectividad de la reacción y el carácter electrónico del sustituyente, si bien en los *p*-halobenzaldehídos se observó una tendencia de mejora del rendimiento y enantioselectividad al aumentar la electronegatividad del halógeno.

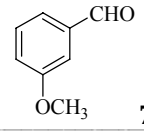
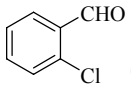
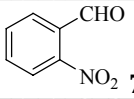
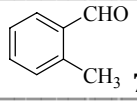
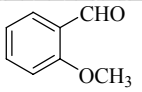
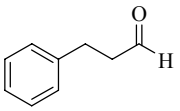
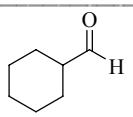
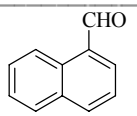
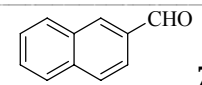
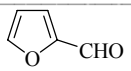
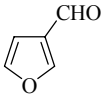
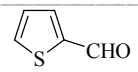
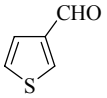
En benzaldehídos *orto*-sustituídos se observó una disminución general de la enantioselectividad excepto en el caso del *o*-metilbenzaldehído (Entrada 12).

La reacción con naftilaldehídos transcurrió con buenos rendimientos y alta enantioselectividad, especialmente con el 2-naftilcarbaldehído (Entrada 17).

Tabla 24. Adición de fenilacetileno[a] a aldehídos catalizada por el ligando[b] **L13** en presencia de dimetilcinc[c] en tolueno a 70/0 ºC.

Entrada	Aldehído 7	t_1(min)	t_2(h)	Rto.(%)	e.e.(%)[d]	*Config.*[e]
1	 **7a**	20	1	93	89	*R*
2	 **7c**	20	2	70	63	*R*
3	 **7b**	20	2	90	82	*R*
4	 **7s**	20	1	96	88	*R*
5	 **7k**	20	1	70	79	*R*
6	 **7f**	20	1,5	80	76	*R*
7	 **7l**	20	2	91	76	*R*
8	 **7n**	20	2	90	80	*R*

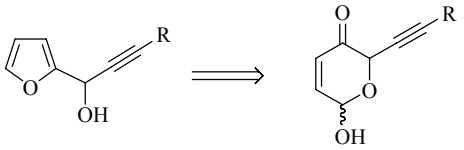
Continúa

Entrada	Aldehído 7	t_1(min)	t_2(h)	Rto.(%)	e.e.(%)[d]	*Config.*[e]
9	 **7ñ**	20	2	96	83	*R*
10	 **7o**	20	2	93	64	*R*
11	 **7p**	20	2,5	87	32	*R*
12	 **7g**	20	1,5	90	81	*R*
13	 **7q**	20	3,5	89	59	*R*
14	 **7i**	20	0,5	99	34	*R*
15	 **7j**	20	1	64	47	*R*
16	 **7t**	20	1	86	80	*R*
17	 **7u**	20	1	91	89	*R*
18	 **7v**	20	1	88	83	*S*
19	 **7w**	20	1	94	89	*S*
20	 **7x**	20	1,5	91	90	*S*
21	 **7y**	20	2	86	88	*S*

[a] 7,2 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] Disolución 2 M en tolueno, 6 equivalentes. [d] Determinado por HPLC utilizando las columnas quirales indicadas en la parte experimental. [e] Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía o por analogía suponiendo un curso estereoquímico común.

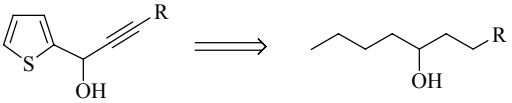
La reacción también se llevó a cabo con aldehídos tales como el 2- y 3-furancarbaldehído (Entradas 18 y 19) y el 2- y 3-tiofencarbaldehído (Entradas 20 y 21), los cuales proporcionaron muy buenos resultados, tanto en rendimientos (86-90%) como en excesos enantioméricos (83-90%), similares a los obtenidos con el benzaldehído.

Cabe destacar que la reacción con estos aldehídos heteroaromáticos es particularmente interesante por la posibilidad de manipulación posterior sobre el anillo heterocíclico. De manera que los alcoholes resultantes de la adición al 2-furancarbaldehído se pueden transformar en 6-hidroxi-2*H*-piran-3(6*H*)-ona, que son "building blocks" importantes en la síntesis de productos naturales biológicamente activos, a través de un proceso oxidativo (Esquema 59).[148]



Esquema 59

Por otro lado, el anillo de tiofeno en los alcoholes resultantes se puede desulfurar con Níquel Raney de manera que el anillo de tiofeno actúa como un sintón de cuatro carbonos (Esquema 60).[149]



Esquema 60

Sin embargo, y a pesar de la utilidad sintética de estos productos, la alquinilación de los furano- y tiofenocarbaldehídos ha sido muy poco explorada y todavía permanece como una reacción desafiante e interesante.

La reacción también se realizó con aldehídos alifáticos (Entradas 14 y 15) con los que se obtuvieron resultados inferiores a los obtenidos con aldehídos aromáticos. Así, la reacción con dihidrocinamaldehído condujo al producto de forma cuantitativa

pero con un 34% de e.e. (Entrada 14), mientras que el producto de la reacción con ciclohexanocarbaldehído se obtuvo con un rendimiento inferior (64%) y un exceso enantiomérico ligeramente superior (47% de e.e., Entrada 15).

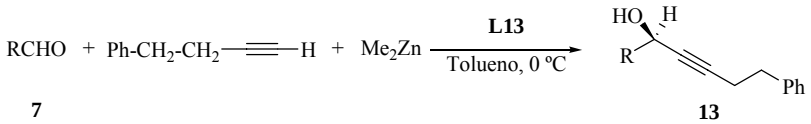
La estereoquímica absoluta de los productos **12** se asignó por comparación de los signos de rotación óptica y tiempos de retención de algunos de ellos con los descritos en la bibliografía para los mismos productos y por analogía suponiendo un curso estereoquímico homogéneo, para los restantes.

De acuerdo con esto, la configuración del centro estereogénico en los productos **12** es *R* para los productos obtenidos a partir de aldehídos alifáticos y aromáticos. Si se admite que el sentido de la enantioselectividad debe ser el mismo con los aldehídos heteroaromáticos, la configuración del centro estereogénico de éstos debe ser *S*, debido al cambio de orden de prioridad al aplicar las reglas de Cahn-Ingold-Prelog.[150]

4.4.2. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE OTROS ALQUINOS TERMINALES A ALDEHÍDOS

La generalidad de este sistema catalítico se examinó utilizando otros alquinos terminales en las mismas condiciones optimizadas para la adición de fenilacetileno (Tabla 22, Entrada 8).

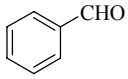
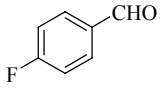
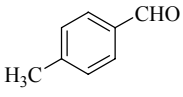
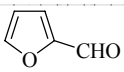
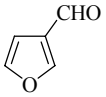
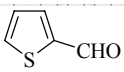
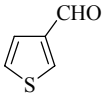
4.4.2.1. Adición enantioselectiva de 4-fenil-1-butino a aldehídos



Esquema 61

Utilizando un alquilacetileno menos reactivo como el 4-fenil-1-butino en lugar del fenilacetileno (Esquema 61), se obtuvieron excelentes rendimientos (90-96%) con altas enantioselectividades (87-92%) de los correspondientes productos **13** con tiempos de reacción cortos (Tabla 25).

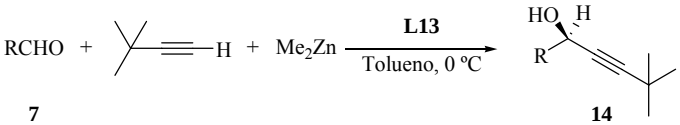
Tabla 25. Adición de 4-fenil-1-butino[a] a aldehídos catalizada por el ligando[b] **L13** en presencia de dimetilcinc[c] en tolueno a 70/0 ºC.

Entrada	Aldehído 7	t_1(min)	t_2(h)	Rto.(%)	e.e.(%)[d]	*Config.*[e]
1	 **7a**	30	3	96	88	*R*
2	 **7s**	30	3	95	90	*R*
3	 **7k**	30	3	94	87	*R*
4	 **7v**	30	1,5	96	90	*S*
5	 **7w**	30	2,5	93	92	*S*
6	 **7x**	30	3,5	90	91	*S*
7	 **7y**	30	1,7	94	89	*S*

[a] 7,2 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] Disolución 2 M en tolueno, 6 equivalentes. [d] Determinado por HPLC utilizando las columnas quirales indicadas en la parte experimental. [e] Configuración absoluta asignada por comparación con los datos descritos en la bibliografía o por analogía suponiendo un curso estereoquímico común.

La asignación de la estereoquímica absoluta de los productos **13** se llevó a cabo por comparación con datos de la bibliografía, y al igual que en los productos **12** resultó ser *R* para todos los productos excepto para los heteroaromáticos que fue *S*.[150]

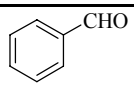
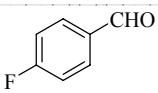
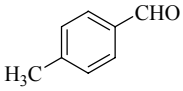
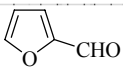
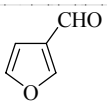
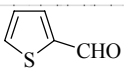
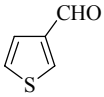
4.4.2.2. Adición enantioselectiva de 3,3-dimetil-1-butino (*terc*-butilacetileno) a aldehídos



Esquema 62

También se estudió la adición de *terc*-butilacetileno, un alquino muy voluminoso (Esquema 62). Este acetileno es un sustrato difícil y poco estudiado. De hecho, solo existe un ejemplo descrito, presentado por Jiang y col.,[151] en el que la adición enantioselectiva de *terc*-butilacetileno a benzaldehído transcurrió con un rendimiento del 80% y un exceso enantiomérico del 53%. Cabe remarcar, que el sistema catalítico descrito en el presente apartado mejoró estos resultados obteniéndose un rendimiento del 93% y un exceso enantiomérico del 67% para el correspondiente alcohol propargílico (Tabla 26, Entrada 1). Tanto con benzaldehído como con *p*-flurobenzaldehído y *p*-metilbenzaldehído (Entradas 1-3) los excesos enantioméricos disminuyeron sensiblemente respecto los obtenidos en la adición de fenilacetileno y 4-fenil-1-butino. Aun así, se mantuvieron buenas enantioselectividades en la adición a aldehídos heteroaromáticos (77-90%) (Entradas 4-7).

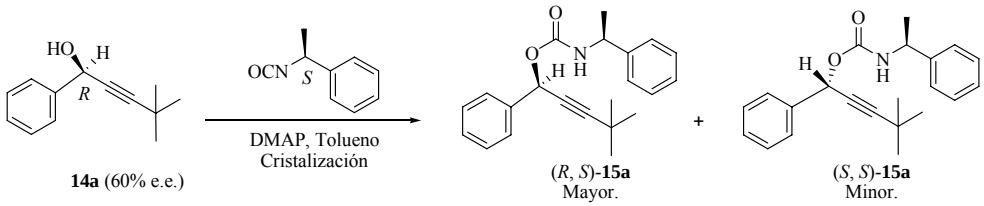
Tabla 26. Adición de *terc*-butilacetileno[a] a aldehídos catalizada por el ligando[b] **L13** en presencia de dimetilcinc[c] en tolueno a 70/0 ºC.

Entrada	Aldehído 7	t_1(min)	t_2(h)	Rto.(%)	e.e.(%)[d]	*Config.*[e]
1	 **7a**	60	2	93	67	*R*
2	 **7s**	60	2	91	65	*R*
3	 **7k**	60	2,5	93	66	*R*
4	 **7v**	60	1	79	85	*S*
5	 **7w**	60	1,5	98	90	*S*
6	 **7x**	60	1,5	95	90	*S*
7	 **7y**	60	1,5	90	77	*S*

[a] 7,2 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] Disolución 2 M en tolueno, 6 equivalentes. [d] Determinado por HPLC utilizando las columnas quirales indicadas en la parte experimental. [e] Configuración absoluta asignada por RX de un derivado y por analogía suponiendo un curso estereoquímico común.

La estereoquímica de los productos de adición de *terc*-butilacetileno no se pudo asignar por comparación con datos de la bibliografía, ya que aunque Jiang y col.[151] describieron la adición enantioselectiva de *terc*-butilacetileno a benzaldehído, estos autores no determinaron la configuración absoluta del producto resultante.

Con el fin de determinar la estereoquímica del producto **14a** (60% de e.e.) se preparó el correspondiente carbamato por reacción con isocianato de (*S*)-feniletilamina obteniéndose una mezcla de dos carbamatos diastereoméricos (Esquema 63).[152]



Esquema 63

El diastereómetro mayoritario (*R*, *S*)-**15a** se pudo obtener puro por cristalización de tolueno. Una segunda cristalización del mismo disolvente permitió obtener un cristal adecuado para análisis por difracción de rayos-X, que permitió determinar la estereoquímica del enantiómero mayoritario de **14a** como *R* (Figura 92). Esto indica que la reacción con *terc*-butilacetileno sigue el mismo curso estereoquímico que la adición de fenilacetileno y de 4-fenil-1-butino.

Estructura de R-X del carbamato (*R*, *S*)-15a

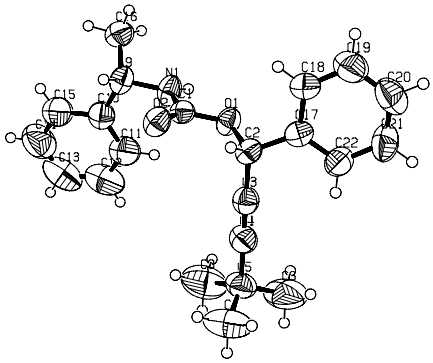
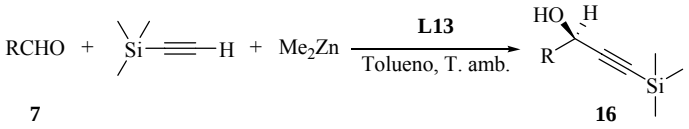


Figura 92

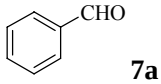
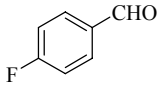
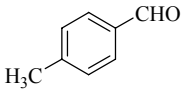
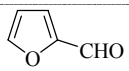
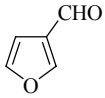
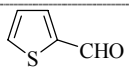
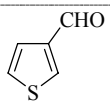
4.4.2.3. Adición enantioselectiva de etiniltrimetilsilano a aldehídos



Esquema 64

Con este nuevo acetileno, en un principio se siguió el mismo procedimiento para la formación del complejo que en los casos anteriores, por calentamiento a 70 ºC durante 45 minutos hasta formación del precipitado blanco. Sin embargo, una vez añadido el aldehído la reacción se tuvo que llevar a cabo a temperatura ambiente en lugar de a 0 ºC (Esquema 64).

Tabla 27. Adición de etiniltrimetilsilano[a] a aldehídos catalizada por el ligando[b] **L13** en presencia de dimetilcinc[c] en tolueno a 70/T.amb.

Entrada	Aldehído 7	T(ºC)	t_1(min)	t_2(h)	Rto.(%)	e.e.(%)[d]	*Config.*[e]
1	 **7a**	Amb.	45	23	67	52	*R*
2	 **7s**	Amb.	45	23	79	57	*R*
3	 **7k**	Amb.	45	23	72	51	*R*
4	 **7v**	Amb.	45	2	87	78	*S*
5	 **7w**	Amb.	45	6,5	84	74	*S*
6	 **7x**	Amb.	45	21	81	72	*S*
7	 **7y**	Amb.	45	7	90	69	*S*

[a] 7,2 equivalentes. [b] 0,2 equivalentes. [c] Disolución 2 M en tolueno, 6 equivalentes. [d] Determinado por HPLC utilizando las columnas quirales indicadas en la parte experimental). [e] Configuración absoluta asignada por analogía suponiendo un curso estereoquímico común con el resto de reacciones anteriores.

Con este acetileno, los rendimientos variaron entre 67-90% (Tabla 27). La variación en la enantioselectividad siguió la misma pauta que con el *terc*-butilacetileno aunque los e.e. fueron sensiblemente inferiores a los obtenidos con este reactivo.

5. PARTE EXPERIMENTAL

Técnicas generales

Puntos de fusión

Los puntos de fusión de los productos sólidos se determinaron en tubos capilares en un aparato de la casa Büchi (535) y no fueron corregidos.

Poder rotatorio

Los valores de rotación óptica se determinaron en un polarímetro Perkin Elmer 243 con una celda de 10 cm de longitud utilizando la longitud de onda correspondiente a la línea D del espectro de emisión del sodio. Las concentraciones de las disoluciones se expresaron en g/100 mL.

Espectroscopia infrarroja

Los espectros de IR se registraron en un espectrofotómetro Nicolet Avatar 320 FT-IR que abarca la región 4000-400 cm^{-1}. Los espectros de sustancias sólidas se realizaron en pastilla de KBr y los de sustancias líquidas o semisólidas, en película entre cristales de NaCl. Los valores que se indican corresponden al número de onda υ (cm^{-1}) de los máximos de las bandas de absorción más características.

Resonancia magnética nuclear (RMN)

Los espectros de RMN ^{1}H y RMN ^{13}C se registraron en un espectrómetro Bruker Avance 300 DPX (300,13 MHz para RMN de ^{1}H y 75,48 MHz para RMN de ^{13}C).

El disolvente utilizado generalmente fue deuterocloroformo ($CDCl_3$) aunque en algunos casos también se utilizó dimetilsulfóxido deuterado (DMSO-d_6). En general se utilizó el disolvente no deuterado residual como referencia interna y en algunos casos

en los que se utilizó cloroformo se añadió tetrametilsilano (TMS) como referencia interna.

Los valores de los desplazamientos químicos de los núcleos se expresaron en valores de δ (ppm), tomando como referencia la señal del disolvente utilizado ($CDCl_3$: 7,26 ppm para RMN de ^1H y 77,0 ppm para RMN de ^{13}C; DMSO: 2,49 ppm para RMN de ^1H y 39,7 ppm para RMN de ^{13}C) o la referencia interna del TMS (0,00 ppm para RMN de ^1H). Las constantes de acoplamiento (*J*) se dieron en Hercios (Hz).

Espectrometría de masas

Todos los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Fisons Instruments VG Autospec, GC 8000 Series. La mayor parte de ellos se realizaron mediante la técnica de "impacto electrónico" (IE) empleando un potencial de ionización de 70 eV. También se utilizó la técnica "bombardeo con átomos rápidos" (FAB) para muestras de difícil volatilización, los cuales se llevaron a cabo a 30 kV. Los datos obtenidos se expresan en unidades de masa (*m*/*e*) y los valores entre paréntesis corresponden a las intensidades relativas de cada pico respecto al pico base.

Técnicas cromatográficas

Cromatografía de capa fina (CCF)

Para cromatografía analítica de capa fina se utilizaron cromatofolios de sílica gel 60 F_{254} (ref. 105554 Merck) de 0,2 mm de espesor sobre soporte de aluminio.

Los cromatofolios una vez eluídos se visualizaron a la luz UV de 254 nm de longitud de onda y se revelaron con uno de los siguientes reveladores según los casos:

- Disolución ácida de anisaldehído: Disolución de 0,5 mL de anisaldehído en 50 mL de ácido acético glacial y 1 mL de ácido sulfúrico (conc.). Las placas se sumergieron en la disolución y posteriormente se calentaron hasta obtener la máxima intensidad de color en las manchas.
- Disolución ácida de cerio (IV): Disolución preparada con 10 g de $Ce(SO_4)_2$, 25 g de ácido fosfomolíbdico, 80 mL de ácido sulfúrico (conc.) y 920 mL de

agua. Se procedió como en el caso del anisaldehído, por inmersión en la disolución y posterior calentamiento.

- 2,4-Dinitrofenilhidrazina: 25 g de 2,4-dinitrofenilhidrazina disueltos en 300 mL de ácido fosfórico y 200 mL de etanol. Una vez pulverizadas las placas se calentaron ligeramente.

Cromatografía de columna

Para cromatografía de columna flash se utilizó sílica gel 60 de 0,040-0,063 mm de tamaño de partícula (ref. 109385 Merk).

La muestra se depositó adsorbida sobre sílica gel de las mismas características o disuelta en un disolvente adecuado sobre el soporte impregnado a su vez de disolvente. Los eluyentes se pasaron a presión.

Cromatografía de gases

Para la cromatografía de gases se utilizó un aparato Trace GC, 2000 Series de Termoquest.

Se utilizó una columna quiral capilar de sílice fundida de 30 m × 0,25 mm × 0,25 μm de tamaño (BETA DEX 225 de SUPELCO) usando N_2 como gas portador con un flujo de 1 mL/minuto. En algunos casos, se utilizó una columna quiral DETTBSIL BETA de 25 m de longitud de la casa MEGA.

El inyector y el detector se mantuvieron a una temperatura constante de 220 ºC. La temperatura de la columna se programó según los programas de temperatura necesarios para separar los distintos enantiómeros.

Cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC)

Para la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) se utilizó un aparato Agilent 1100 Series con una bomba isocrática G1310A y un detector G1308B de índice de refracción.

Las columnas utilizadas fueron CHIRALPACK AD-H (4,6 × 250 mm) y CHIRALCEL OD-H (4,6 × 250 mm) fabricadas por Daicel.

Las muestras se inyectaron en un bucle de 20 μL y se eluyeron con una mezcla de hexano y isopropanol en proporciones y flujos adecuados para cada muestra

Disolventes y reactivos

Para cromatografía y operaciones generales se emplearon disolventes de grado técnico previamente secados y destilados. Para cromatografía de HPLC se utilizaron disolventes de calidad HPLC. Y para reacciones se emplearon disolventes para síntesis de calidad analítica.

Los siguientes disolventes se sometieron a operaciones de purificación o secado dependiendo de la reacción realizada:

- Diclorometano (CH_2Cl_2): refluido y destilado sobre CaH_2 bajo argón y guardado sobre tamiz 4 Å activado.
- Éter etílico: refluido y destilado bajo argón en presencia de sodio y benzofenona antes de ser utilizado.
- Tetrahidrofurano (THF): refluido y destilado bajo argón en presencia de sodio y benzofenona antes de ser utilizado.
- Tolueno: refluido y destilado sobre CaH_2 bajo argón y guardado sobre tamiz 4 Å activado.

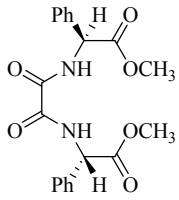
El benzaldehído se destiló bajo atmósfera de argón y se guardó a bajas temperaturas sobre tamiz de 4 Å y protegido de la luz solar.

El resto de reactivos químicos y disolventes disponibles comercialmente se emplearon para síntesis sin someterlos a tratamiento previo adicional.

5.1. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIETILCINC A ALDEHÍDOS CATALIZADA POR LIGANDOS DE TIPO OXALAMIDA Y MALONAMIDA

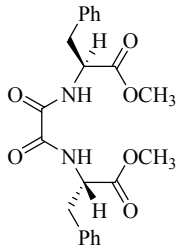
5.1.1. PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LIGANDOS DE TIPO OXALAMIDA Y DERIVADOS (L1-L10)

_N,N'_-Bis[(1_S_)-1-fenil-1-(metoxicarbonil)metil]etanodiamida (1).



A una disolución de 3,72 g (18,5 mmol) de clorhidrato de fenilglicinato de metilo y 5,2 mL (37,1 mmol) de trietilamina en 250 mL de THF a 0 ºC, se añadió lentamente una disolución de 795 µL (9,3 mmol) de cloruro de oxalilo en THF (0,5 mL). La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 3 horas, al cabo de las cuales se filtró a vacío a través de una placa filtrante para eliminar el clorhidrato de trietilamonio y se eliminó el THF a vacío. El sólido resultante se lavó con éter (2 x 5 mL), obteniéndose 4,18 g (98%) de *N,N'*-bis[(1*S*)-1-fenil-2-metoxicarboniletil]-etanodiamida (**1**). P. f. 179,8-179,9 ºC. $[\alpha]_D^{25}$ +226,5 (*c* 0,82; $CHCl_3$). EM(IE) 384 (M^+, 1); 352 (2); 325 (100). HRMS 384,1320, $C_{20}H_{20}N_2O_6$ requiere 384,1321. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,22 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 7,32 (s, 10H); 5,49 (d, *J* = 7,6 Hz, 2H); 3,73 (s, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170,0 (s); 158,4 (s); 135,3 (s); 129,0 (2d); 128,9 (d); 127,3 (2d); 56,7 (d); 53,0 (q). IR (cm^{-1}, KBr) υ 3293; 1747; 1660; 1511; 1209.

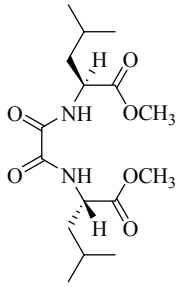
_N,N'_-Bis[(1_S_)-1-bencil-1-(metoxicarbonil)metil]etanodiamida (2).



Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en la obtención de *N,N'*-bis[(1*S*)-1-fenil-2-metoxicarboniletil]-etanodiamida (**1**), a partir de 4,0 g (18,5 mmol) de clorhidrato de fenilalanilato de metilo se obtuvieron 3,81 g (99,8%) de *N,N'*-bis[(1*S*)-1-bencil-2-metoxicarboniletil]-etanodiamida (**2**). P. f. 193,7-195,4 ºC. $[\alpha]_D^{25}$ +16,2 (*c* 0,043; MeOH). EM(IE) 412 (M^+, 0,5); 353 (10); 178 (12); 162 (100). HRMS 412,1605, $C_{22}H_{24}N_2O_6$ requiere 412,1634. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,65 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H); 7,30-7,10 (m, 6H); 7,07 (dd, *J* = 7,5 y 2,1 Hz, 4H); 4,77 (m, 2H); 3,67 (s, 6H); 3,14 (dd, *J* = 5,7 y 13,7 Hz, 2H); 3,07 (dd, *J* = 6,6 y 13,7

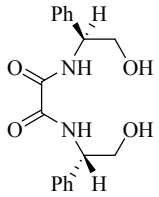
Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 170,6 (s); 158,6 (s); 135,2 (s); 129,1 (2d); 128,7 (2d); 127,3 (d); 53,6 (d); 52,5 (q); 37,9 (t). IR (cm^{-1}, KBr) υ 3283; 1736; 1660; 1521; 1209.

_N,N'_-Bis[(1_S_)-1-isobutil-1-(metoxicarbonil)metil]etanodiamida (3).



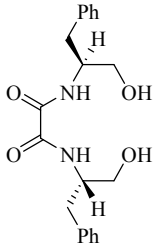
Siguiendo el mismo procedimiento descrito para la síntesis de *N,N'*-bis[(1*S*)-1-fenil-2-metoxicarboniletil]-etanodiamida (**1**), a partir de 4,0 g (22 mmol) de clorhidrato de (*S*)-leucinato de metilo se obtuvieron 3,69 g (97%) de *N,N'*-bis[(1*S*)-1-isobutil-2-metoxicarboniletil]-etanodiamida (**3**). P. f. 117,7-119,7 ºC. $[\alpha]_D^{25}$ -51,85 (*c* 0,650; MeOH). EM(IE) 344 (M^+, 0,5); 285 (43); 225 (10); 144 (24); 86 (100). HRMS 344,1939, $C_{16}H_{28}N_2O_6$ requiere 344,1947. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,67 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 4,56 (m, 2H); 3,72 (s, 6H); 1,70-1,50 (m, 6H); 0,92 (d, *J* = 6,1 Hz, 6H); 0,91 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,9 (s); 159,0 (s); 52,5 (q); 51,1 (d); 41,4 (t); 24,7 (d); 22,7 (q); 21,7 (q). IR (cm^{-1}, KBr) υ 3344; 1742; 1665; 1516; 1209.

_N,N'_-Bis[(1_S_)-1-fenil-2-hidroxietil]etanodiamida (L1).



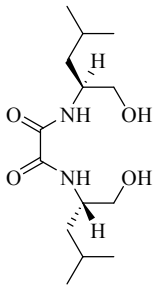
A una disolución de 3,90 g (10,1 mmol) de *N,N'*-bis[(1*S*)-1-fenil-2-metoxicarboniletil]-etanodiamida (**1**) en 170 mL de THF, se añadieron 1,07 mL (26,4 mmol) de metanol y 574 mg (26,4 mmol) de borohidruro de litio. Después de 3 horas se añadieron 2 mL de HCl concentrado y $MgSO_4$ anhidro. Después de filtrar y concentrar, el sólido resultante se recristalizó de etanol para dar 1,77 g (53%) de *N,N'*-bis[(1*S*)-1-fenil-2-hidroxietil]-etanodiamida (**L1**). P. f. 262,4-264,5 ºC. $[\alpha]_D^{25}$ +87 (*c* 0,100; MeOH). EM(IE) 297 (M^+ -CH_3O, 73); 279 (9); 177 (67); 106 (100). HRMS 297,1238, $C_{17}H_{17}N_2O_3$ requiere 297,1239. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,00 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,4-7,1 (m, 10H); 4,98 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H); 4,86 (m, 2H); 3,71 (dd, *J* = 7,7 y 11,1 Hz, 2H); 3,61 (dd, *J* = 5,3 y 11,1 Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 159,5 (s); 140,0 (s); 127,9 (2d); 126,8 (d); 126,7 (2d); 63,6 (t); 55,5 (t). IR (cm^{-1}, KBr) υ 3293; 3293; 1644; 1521.

_N,N'_-Bis[(1_S_)-1-bencil-2-hidroxietil]etanodiamida (L2).



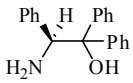
Siguiendo el mismo procedimiento que para la obtención de *N,N'*-bis [(1*S*)-1-fenil-2-hidroxietil]-etanodiamida (**L1**), a partir de 3,67 g (8,9 mmol) de *N,N'*-bis[(1*S*)-1-bencil-2-metoxicarboniletil]-etanodiamida (**2**) se obtuvieron 2,18 g (69%) de *N,N'*-bis[(1*S*)-1-bencil-2-hidroxietil]-etanodiamida (**L2**). P. f. 252,7-252,9 ºC. $[\alpha]_D^{25}$ -43,7 (*c* 0,032; MeOH). EM(FAB) 357 (M^++1, 100); 339 (17); 313 (8). HRMS 357,1834, $C_{20}H_{25}N_2O_4$ requiere 357,1814. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,39 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H); 7,31-7,19 (m, 10H); 4,94 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H); 4,00 (m, 2H); 3,42 (m, 4H); 2,90 (dd, *J* = 13,6 y 5,5 Hz, 2H); 2,76 (dd, *J* = 13,6 y 8,5 Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 159,2 (s); 138,5 (s); 128,7 (2d); 127,8 (2d); 125,7 (d); 61,9 (t); 52,7 (d); 35,8 (t). IR (cm^{-1}, KBr) υ 3411; 3298; 1655; 1516.

_N,N'_-Bis[(1_S_)- 2-hidroxi-1-isobutiletil]etanodiamida (L3).



Siguiendo un procedimiento idéntico al descrito en la preparación de *N,N'*-bis[(1*S*)-1-fenil-2-hidroxietil]-etanodiamida (**L1**), a partir de 3,43 g (10 mmol) de *N,N'*-bis[(1*S*)-1-isobutil-2-metoxicarboniletil]-etanodiamida (**3**) se obtuvieron 1,20 g (46%) de *N,N'*-Bis[(1*S*)- 2-hidroxi-1-isobutiletil]-etanodiamida (**L3**). P. f. 173,7-175,7 ºC. $[\alpha]_D^{25}$ -30,15 (*c* 0,995; MeOH). EM(IE) 288 (M^+, 3); 257 (94); 239 (16); 86 (100). HRMS 288,2044, $C_{14}H_{28}N_2O_4$ requiere 288,2049. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,35 (d, *J* = 9,4 Hz, 2H); 4,83 (t, *J* = 5,6 Hz, 2H); 3,94 (m, 2H); 3,44 (m, 4H); 1,55 (m, 4H); 1,40 (m, 2H); 0,96 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H); 0,95 (d, *J* = 6,4 Hz, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 160,1 (s); 63,7 (t); 49,9 (d); 39,9 (t); 24,6 (d); 23,6 (q); 22,2 (q). IR (cm^{-1}, KBr) υ 3375; 3283; 1655; 1527.

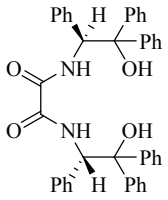
(_S_)-2-Amino-1,1,2-trifeniletanol (4).



En un matraz de tres bocas provisto de un embudo de adición compensada y un refrigerante de reflujo se introdujeron bajo atmósfera de argon 10,95 g (0,450 mol) de Mg, 20,6 mL de éter (anhidro) y una punta de espátula

de I_2 y se dejó agitar hasta la desaparición del color marrón. A continuación, se introdujeron 1,34 mL (12,89 mmol) de bromobenceno, y se calentó localmente con agitación hasta el inicio de la reacción. Una vez empezada la reacción, se añadieron lentamente, desde el embudo de adición compensada, 47,2 mL (448,5 mmol) de bromobenceno disueltos en 86 mL de éter, estableciéndose de manera espontánea el reflujo. A las 2 horas, una vez consumido todo el Mg, se enfrió a 0 ºC y a intervalos de 10 minutos se introdujeron en pequeñas porciones 8,23 g (49,9 mmol) del clorhidrato del fenilglicinato de metilo. Una vez añadido se dejó a temperatura ambiente. A las 17 horas se detuvo la reacción depositándola lentamente sobre 350 g de hielo. A continuación, se añadieron 86 mL de HCl 6 M y el sólido resultante se filtró a vacío. Este sólido se disolvió con NaOH 2M en metanol y se concentró. Seguidamente, se añadieron 175 mL de agua y 350 mL de CH_2Cl_2 y se separaron las fases. La fase orgánica se lavó tres veces con 85 mL de agua y se secó con $MgSO_4$. A continuación, se filtró, se concentró y el sólido resultante se recristalizó en tolueno caliente. Se obtuvieron 4,485 g (31%) de (*S*)-2-amino-1,1,2-trifeniletanol (**4**). P. f. 139,9-141,9º C. $[\alpha]_D^{25}$ -195,8 (*c* 1,320; MeOH). EM(IE) 290 (M^++1, 0,5); 106 (100); 77 (18). HRMS 290,1551, $C_{20}H_{20}NO$ requiere 290,1545. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,73 (d, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,35 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 7,24 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H); 7,20-6,90 (m, 9H); 5,61 (s, 1H); 5,00 (s, 1H); 1,86 (s ancho, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 146,5 (s); 143,8 (s); 140,0 (s); 128,6 (2d); 128,5 (2d); 127,4 (2d); 127,3 (2d); 127,2 (d); 127,0 (d); 126,5 (2d); 126,2 (d); 126,0 (2d); 79,5 (s); 61,7 (d). IR (cm^{-1}, KBr) υ 3411; 3385; 3308; 3058; 3027; 1578.

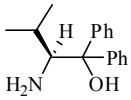
_N,N'_-Bis[(1_S_)-1,2,2-trifenil-2-hidroxietil]etanodiamida (L4).



A una disolución de 1,0 g (3,46 mmol) de (*S*)-2-amino-1,1,2-trifeniletanol (**4**) en 36 mL de THF, se añadieron 0,54 mL (3,8 mmol) de trietilamina. Seguidamente se enfrió a 0 ºC y se añadieron lentamente 150 µL (1,75 mmol) de cloruro de oxalilo disueltos en 1,5 mL de THF. A las 2 horas, se detuvo la reacción filtrando a vacío a través de placa filtrante y se concentró. Se obtuvieron 1,06 g (97%) de **L4**. P. f. 286,7-286,9 ºC. $[\alpha]_D^{25}$ -198,5 (*c* 0,014; THF). EM(IE) 614 (M^+-H_2O, 2); 596 (19); 432 (21); 256 (100). HRMS 614,2538, $C_{42}H_{34}N_2O_3$ requiere 614,2569. RMN ^{1}H (300 MHz,

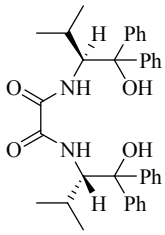
DMSO-d_6) δ 9,35 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H); 7,50 (d, *J* = 7,2 Hz, 4H); 7,44 (d, *J* = 7,5 Hz, 4H); 7,40-6,90 (m, 26); 6,63 (s, 2H); 5,85 (d, *J* = 9,6 Hz, 2H). RMN ^{13}C (75MHz, DMSO-d_6) δ 159,0 (s); 146,6 (s); 144,8 (s); 138,5 (s); 129,3 (d); 128,3 (d); 127,6 (d); 127,2 (d); 127,1 (d); 126,9 (d); 126,5 (d); 126,1 (d); 126,0 (d); 79,5 (s); 60,0 (d). IR (cm^{-1}, KBr) υ 3411; 3344; 1645; 1511.

(*S*)-2-Amino-1,1-difenil-2-isopropiletanol (5).



Siguiendo un procedimiento idéntico al descrito en la preparación del (*S*)-2-amino-1,1,2-trifeniletanol (**4**), a partir de 10 g (59,65 mmol) del clorhidrato de L-valinato de metilo, se obtuvieron 6,34 g (42%) de (*S*)-2-Amino-1,1-difenil-2-isopropiletanol (**5**). P. f. 98,5-99,1 ºC. $[\alpha]_D^{25}$-71,02 (*c* 0,835; MeOH). EM(IE) 256 (M^++1, 0,5); 105 (35); 77 (33); 72 (100). HRMS 256,1685, $C_{17}H_{22}NO$ requiere 256,1701. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,42 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,26-7,17 (m, 4H); 7,20-7,06 (m, 2H); 3,77 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); 1,68 (m, 1H); 0,85 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 0,81 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148,0 (s); 144,8 (s); 128,3 (2d); 128,0 (2d); 126,5 (d); 126,2 (d); 125,9 (2d); 125,4 (2d); 79,6 (s); 60,1 (d); 27,8 (d); 22,9 (q); 16,0 (q). IR (cm^{-1}, KBr) υ 3380; 3345; 3279; 2960; 2927; 1593.

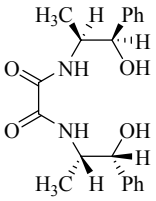
***N,N'*-Bis[(1*S*)- 2,2-difenil-2-hidroxi-1-isopropiletil]etanodiamida (L5).**



Siguiendo el procedimiento descrito en la síntesis de *N,N'*-bis[(1*S*)-1,2,2-trifenil-2-hidroxietil]-2,2-etanodiamida (**L4**), a partir de 500 mg (1,96 mmol) de (*S*)-2-amino-2-isopropil-1,1-difeniletanol (**5**) se obtuvieron 387 mg (70%) de *N,N'*-bis[(1*S*)- 2,2-difenil-2-hidroxi-1-isopropiletil]-etanodiamida (**L5**). P. f. 265,8-266,4 ºC. $[\alpha]_D^{25}$ -71,8 (0,040; MeOH). EM(IE) 546 (M^+-H_2O, 1); 528 (70); 486 (6); 220 (100). HRMS 546,2924, $C_{36}H_{38}N_2O_3$ requiere 546,2882. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,53 (d, *J* = 10,4 Hz, 2H); 7,48 (d, *J* = 7,5 Hz, 4H); 7,35 (d, *J* = 7,5 Hz, 4H); 7,28 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H); 7,13 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H); 7,04 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 6,33 (s, 2H); 4,80 (dd, *J* = 10,4 y 2,1 Hz, 2H); 1,78 (m, 2H); 0,86 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H); 0,65 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 159,7 (s); 147,0 (s); 146,0 (s); 128,0 (2d); 127,7

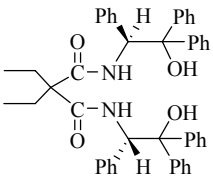
(2d); 126,2 (d); 126,1 (d); 125,1 (2d); 125,0 (2d); 80,1 (s); 58,9 (d); 28,5 (d); 23,1 (q); 18,1 (q). IR (cm^{-1}, KBr) υ 3426; 3350; 1660; 1516.

_N,N'_-Bis[(1_S_),(2_R_)-2-fenil-2-hidroxi-1-metiletil]etanodiamida (L6).



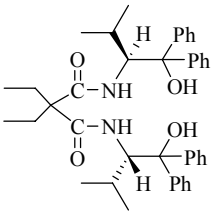
Una disolución de 4 g (26,5 mmol) de L(-)-Norefedrina y 1,8 mL (13,23 mmol) de oxalato de dietilo en 24,5 mL de tolueno, se refluyó a 120 ºC durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y el sólido formado se filtró, y se lavó con tolueno. Después de secar se obtuvieron 3,85 g (82%) de *N,N'*-bis[(1*S*),(2*R*)-2-fenil-2-hidroxi-1-metiletil]-etanodiamida (**L6**). P. f. 236,8-237,3 ºC. $[\alpha]_D^{25}$ +38,5 (*c* 0,83; DMSO). EM(IE) 338 (M^+-H_2O, 1); 320 (3); 250 (17); 231 (23); 160 (35); 118 (100). HRMS 338,1596, $C_{20}H_{22}N_2O_3$ requiere 338,1630. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8,43 (d, *J* = 9,1 Hz, 2H); 7,43-7,31 (m, 10H); 5,66 (d, *J* = 4,5 Hz, 2H); 4,74 (t, *J* = 4,5 Hz, 2H); 4,02 (m, 2H); 1,08 (d, *J* = 6,8 Hz, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 159,1 (s); 143,1 (s); 128,2 (2d); 127,3 (d); 126,5 (2d); 74,0 (d); 51,2 (d); 14,8 (q). IR (cm^{-1}, KBr) υ 3375; 3278; 1655; 1527.

_N,N'_-Bis[(1_S_)-1,2,2-trifenil-2-hidroxietil]-2,2-dietilpropanodiamida (L7).



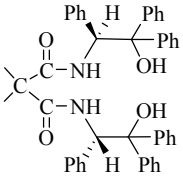
A una disolución de 472 mg (1,63 mmol) de (*S*)-2-amino-1,1,2-trifeniletanol (**4**) y 229 µL (1,64 mmol) de trietilamina en 11 mL de THF a 0 ºC, se adicionaron lentamente 141 µL (0,82 mmol) de cloruro de dietilmalonilo. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente 2 horas, se filtró en placa filtrante y se concentró. Se obtuvieron 340 mg (58%) de **L7**. P. f. 254,2-254,9º C. $[\alpha]_D^{25}$ -167,7 (*c* 0,064; MeOH). EM(FAB) 703 (M^++1, 53); 702 (100); 256 (58). HRMS 703,3530, $C_{47}H_{47}N_2O_4$ requiere 703,3536. RMN ^1H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9,02 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,55 (d, *J* = 7,1 Hz, 2H); 7,29-7,21 (m, 5H); 7,11-7,00 (m, 8H); 6,17 (s, 1H); 5,86 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 1,55-1,40 (m, 2H); -0,04 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 171,8 (s); 146,1 (s); 145,0 (s); 139,4 (s); 129,2 (2d); 127,7 (2d); 127,2 (2d); 126,6 (2d); 126,4 (d); 126,2 (3d); 126,1 (3d); 79,7 (s); 59,2 (d); 57,0 (s); 30,7 (t); 8,6 (q). IR (cm^{-1}, KBr) υ 3426; 3334; 1644; 1496.

_N,N'_-Bis[(1_S_)-2,2-difenil-2-hidroxi-1-isopropiletil]-2,2-dietilpropanodiamida (L8).



Siguiendo el mismo procedimiento descrito en la preparación del *N,N'*-bis[(1*S*)-1,2,2-trifenil-2-hidroxietil]-2,2-dietilpropanodiamida (**L7**), a partir de 1,0 g (3,92 mmol) de (*S*)-2-amino-2-isopropil-1,1-difeniletanol (**5**), se obtuvieron 946 mg (76%) de *N,N'*-bis[(1*S*)-2,2-difenil-2-hidroxi-1-isopropiletil]-2,2-dietilpropanodiamida (**L8**). P. f. 232,8-234,2 ºC. $[\alpha]_D^{25}$ -44,5 (*c* 1,005; MeOH). EM(IE) 235 (M^++1, 0,1); 433 (100); 264 (43); 222 (61). HRMS 635,3856, $C_{41}H_{51}N_2O_4$ requiere 635,3849. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,70 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H); 7,45 (m, 4H); 7,31 (m, 2H); 7,11 (m, 3H); 7,01 (dd, *J* = 7,2 y 2,1 Hz, 1H); 4,95 (dd, *J* = 9,5 y 2,1 Hz, 1H); 3,05 (s. ancho, 1H); 1,85-1,75 (m, 1H); 1,50-1,40 (m, 2H); 0,83 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H); 0,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 3H); 0,22 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,9 (s); 146,1 (s); 145,5 (s); 128,4 (2d); 128,3 (2d); 126,8 (d); 126,7 (d); 125,4 (2d); 125,1 (2d); 82,1 (s); 58,5 (s); 58,3 (d); 30,6 (t); 29,0 (d); 22,9 (q); 17,7 (q); 8,9 (q). IR (cm^{-1}, KBr) υ 3457; 3421; 1639; 1511.

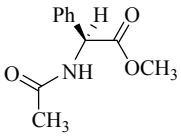
_N,N'_-Bis[(1_S_)-1,2,2-trifenil-2-hidroxietil]-2,2-dimetilpropanodiamida (L9).



A una disolución de 457 mg (3,46 mmol) de ácido dimetilmalónico en 15 mL de CH_2Cl_2 (anhidro), se añadieron 371 µL (4,32 mmol) de cloruro de oxalilo y tres gotas de dimetilformamida. Después de una hora, la mezcla de reacción se concentró obteniéndose 566 mg (3,37 mmol) de cloruro de dimetilmalonilo. El cloruro se disolvió con 1,5 mL de THF y se inyectó lentamente sobre una disolución de 1,0 g (3,46 mmol) de (*S*)-2-amino-1,1,2-trifeniletanol (**4**) y 536 µL (3,85 mmol) de trietilamina en 34 mL de THF a 0 ºC. La reacción se detuvo a las dos horas filtrando a vacío y lavando el sólido con éter etílico. Se obtuvieron 1,12 g (98,5%) de **L9**. P. f. 255,5-256,2 ºC. $[\alpha]_D^{25}$ -175,4 (*c* 0,023; MeOH). EM(IE) 656 (M^+-H_2O, 2); 638 (34); 473 (23); 256 (100). HRMS 656,3048, $C_{45}H_{40}N_2O_3$ requiere 656,3039. RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 7,54 (d, *J* = 7,5 Hz, 4H); 7,34 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H); 7,30-7,05 (m, 14H); 7,03 (t, *J* = 7,5 Hz, 4H); 6,92 (d, *J* = 7,5 Hz, 4H); 6,25 (s, 2H); 5,90 (d, *J* = 8,8 Hz, 2H); 0,81 (s, 6H). RMN ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 171,7 (s); 146,2 (s); 144,8 (s); 138,9 (s); 129,0

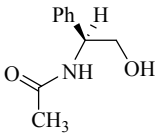
(2d); 127,6 (2d); 127,3 (2d); 126,6 (2d); 126,4 (d); 126,2 (d); 126,1 (d); 125,9 (2d); 125,9 (2d); 79,9 (s); 59,2 (d); 48,6 (s); 23,4 (q). IR (cm^{-1}, KBr) υ 3421; 3350; 1644; 1490.

(*S*)-*N*-Acetilglicinato de metilo (6).



A una disolución de 1,0 g (4,96 mmol) de clorhidrato del (*S*)-fenilglicinato de metilo y 1,52 mL (10,9 mmol) de trietilamina en 75 mL de THF a 0 ºC se añadieron 387 µL (5,45 mmol) de cloruro de acetilo. A las 2,5 horas se detuvo la reacción filtrando en placa filtrante y concentrando a presión reducida. Se obtuvieron 1,02 g (99%) de (*S*)-*N*-acetilglicinato de metilo (**6**). P. f. 106,9-108,8 ºC. $[\alpha]_D^{25}$ +156,5 (*c* 0,79; MeOH). EM(IE) 207 (M^+, 9); 148 (55); 106 (100); 104 (37). HRMS 207,0890, $C_{11}H_{13}NO_3$ requiere 207,0895. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32 (s, 5H); 6,52 (d ancho, *J* = 7,3 Hz, 1H); 5,57 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H); 3,71 (s, 3H); 2,01 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,5 (s); 169,4 (s); 136,4 (s); 128,9 (2d); 128,5 (d); 127,2 (2d); 56,3 (q); 52,7 (d); 23,0 (q). IR (cm^{-1}, KBr) υ 3319; 1742; 1655; 1527; 1219.

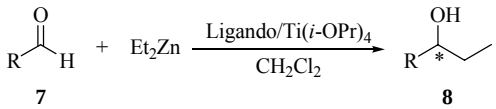
(*S*)-*N*-Acetilglicinol (L10).



A una disolución de 916 mg (4,42 mmol) (*S*)-*N*-acetilglicinato de metilo (**6**) en 75 mL de THF se introdujeron 232,7 µL (5,75 mmol) de metanol y 125,2 mg (5,75 mmol) de borohidruro de litio. A las 3 horas y media se detuvo la reacción añadiendo HCl 2M hasta pH ácido. El disolvente orgánico se eliminó a presión reducida y la fase orgánica se extrajo tres veces con 30 mL de CH_2Cl_2. A continuación se secó con $MgSO_4$, se filtró y se concentró. El sólido resultante se cristalizó de tolueno. Se obtuvieron 310 mg (39%) de (*S*)-*N*-acetilglicinol (**L10**). P. f. 90,1-91,9 ºC. $[\alpha]_D^{25}$ +88,4 (*c* 0,63; MeOH). EM(IE) 179 (M^+, 23); 148 (49); 105 (100). HRMS 179,2189, $C_{10}H_{13}NO_2$ requiere 179,2182. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,10 (m, 5H); 6,52 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H); 4,97 (dt, *J* = 6,5 y 5,0 Hz, 1H); 3,77 (d, *J* = 5,0 Hz, 2H); 3,24 (s, 1H); 1,95 (s, 3H). RMN ^{13}C (75

MHz, $CDCl_3$) δ 170,8 (s); 139,0 (s); 128,7 (2d); 127,8 (d); 126,7 (2d); 66,2 (t); 52,8 (d); 23,2 (q). IR (cm^{-1}, KBr) υ 3368; 3322; 1645; 1534.

5.1.2. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIETILCINC A ALDEHÍDOS

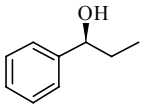


5.1.2.1. Procedimiento general

A una disolución de 0,2 mmol de ligando en 5 mL de CH_2Cl_2 (anhidro) se añadieron 0,42 mL (1,4 mmol) de Ti(*i*-PrO)$_4$ y se dejó agitar durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. Después se bajó la temperatura a 0 ºC y se inyectaron 3 mL de una disolución 1 M de dietilcinc (3 mmol) en hexano y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. Seguidamente, se inyectó 1 mmol del aldehído y el progreso de la reacción se siguió por CCF. Cuando la reacción se completó, se añadieron 20 mL de HCl 1M, se filtró sobre placa filtrante para separar las sales formadas, y el filtrado se extrajo tres veces con 15 mL de éter. La fase orgánica se lavó con 15 mL de salmuera y se secó sobre $MgSO_4$ (anhidro). Después de filtrar y concentrar, el producto se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel.

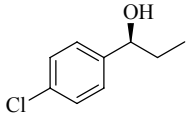
5.1.2.2. Caracterización de los productos de reacción

(*S*)-1-Fenil-1-propanol (8a).



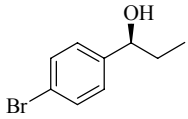
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (85:15). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 100 ºC (5 min) hasta 200 ºC a 3 ºC/min), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 16,3 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 16,4 min, con un 58% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ – 21,5 (*c* 5,52; $CHCl_3$).

(*S*)-1-(4-Clorofenil)-1-propanol (8b).



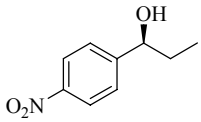
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 125 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 43,3 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 44,3 min, con un 60% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 22,4 (*c* 1,46; $CHCl_3$).

(*S*)-1-(4-Bromofenil)-1-propanol (8c).



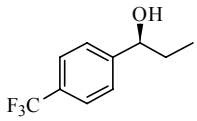
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (85:15). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 120 ºC (70 min) hasta 200 ºC a 1 ºC/min), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 89,2 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 90,5 min, con un 58% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 17,5 (*c* 1,35; $CHCl_3$).

(*S*)-1-(4-Nitrofenil)-1-propanol (8d).



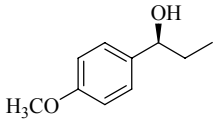
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 100 ºC (5 min) hasta 170 ºC a 3 ºC/min), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 66,6 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 67,3 min, con un 46% e.e. $[\alpha]_D^{25}$- 3,8 (*c* 2,48; $CHCl_3$).

(*S*)-1-[(4-Trifluorometil)fenil]-1-propanol (8e).



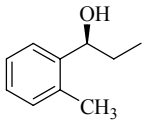
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (85:15). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 100 ºC (5 min) hasta 200 ºC a 3 ºC/min), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 20,1 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 20,3 min, con un 56% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 15,8 (*c* 2,66; $CHCl_3$).

(*S*)-1-(4-Metoxifenil)-1-propanol (8f).



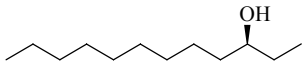
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 100 ºC (5 min) hasta 200 ºC a 3 ºC/min), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 27,2 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 27,4 min, con un 36% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ – 20,7 (*c* 4,48; $CHCl_3$).

(*S*)-1-(1-Metilfenil)-1-propanol (8g).



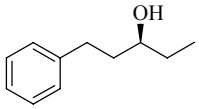
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (95:5). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Mega DETTBSIL β, $T_{columna}$ = 100 ºC (5 min) hasta 200 ºC a 2 ºC/min), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 19,3 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 19,5 min, con un 10% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 21,9 (*c* 0,65; $CHCl_3$).

(*S*)-3-Dodecanol (8h).



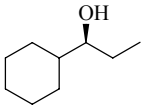
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (95:5). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 95 ºC (130 min) hasta 200 ºC a 2 ºC/min), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 132,8 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 133,8 min, con un 66% e.e. $[\alpha]_D^{25}$+4,1 (*c* 0,98; $CHCl_3$).

(*S*)-1-Fenil-3-pentanol (8i).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (95:5). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 110 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 73,1 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 74,1 min, con un 74% e.e. $[\alpha]_D^{25}$+13,7 (*c* 0,98; $CHCl_3$).

(*S*)-1-Ciclohexil-1-propanol (8j).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (95:5). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 90 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 37,7 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 33,1 min, con un 78% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 5,2 (*c* 0,92; $CHCl_3$).

5.2. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE REACTIVOS DE DIALQUILCINC A ALDEHÍDOS CATALIZADA POR LIGANDOS DE TIPO MANDELAMIDA

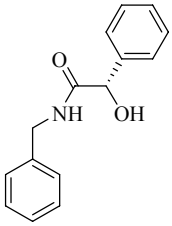
5.2.1. PREPARACIÓN Y CARACTERIZACIÓN DE LIGANDOS DE TIPO MANDELAMIDA (L11-L16)

5.2.1.1. Procedimiento general para la síntesis de las mandelamidas L11-L16

A una disolución de 5 g (32,9 mmol) de ácido (*S*)-mandélico, 32,9 mmol de la amina correspondiente y 4,2 g (36,1 mmol) de *N*-hidroxisuccinimida en 140 mL de THF, a 0 ºC, bajo atmósfera de argón, se añadieron 7,5 g (36,1 mmol) de *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida. La mezcla de reacción se agitó a esta temperatura durante 12 horas, al cabo de las cuales se filtró a vacío y el residuo sólido de diciclohexilurea se lavó con THF (2 × 10 mL). El disolvente se eliminó a vacío y el residuo resultante se disolvió con AcOEt. La disolución se lavó sucesivamente con carbonato sódico, agua, HCl 1M (excepto en el caso de **L14**), agua y salmuera y se secó con $MgSO_4$. A continuación se filtró y se concentró, y el producto resultante se purificó por cromatografía flash en sílica gel eluyendo con diferentes mezclas de hexano-AcOEt.

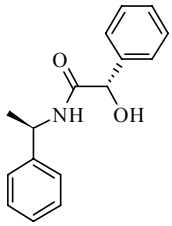
5.2.1.2. Caracterización de las mandelamidas L11-L16

(*S*)-*N*-Bencil-2-fenil-2-hidroxiacetamida (L11).



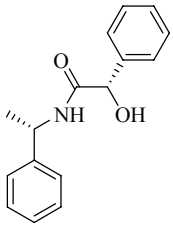
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (6:4), obteniéndose 6,34 g (80%) de *N*- bencil-(*S*)-mandelamida (**L11**). P. f. 134-135 ºC. $[\alpha]_D^{25}$ +83,2 (*c* 0,54; $CHCl_3$), $[\alpha]_D^{25}$ +45,7 (*c* 0,52; CH_3OH). EM(IE) 241 (M^+, 2,5); 107 (79); 91 (100); 79 (92); 77 (57). HRMS 241,1031, $C_{15}H_{15}NO_2$ requiere 241,1103. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41-7,28 (m, 8H); 7,19 (dd, *J* = 7,8 y 1,8 Hz , 2H); 6,60 (s, 1H); 5,06 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H); 4,43 (2d, *J* = 6 Hz y *J* = 5,7 Hz, 2H); 3,78 (d, *J* = 3,7 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,2 (s); 139,4 (s); 137,7 (s); 128,8 (d); 128,7 (d); 128,6 (d); 127,5 (d); 127,5 (d); 126,8 (d); 74,2 (d); 43,4 (t). IR (cm^{-1}, KBr) υ 3405; 3186; 1651; 1536.

(2*S*)-2-Fenil-*N*-[(*R*)-1-feniletil]-2-hidroxiacetamida (L12).



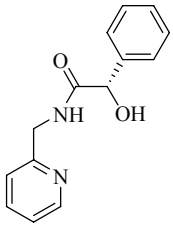
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (6:4), obteniéndose 7,87 g (94%) de *N*-[(*R*)-1-feniletil]-(*S*)-mandelamida (**L12**). P. f. 57-58 ºC. $[\alpha]_D^{25}$ +115,2 (*c* 0,52; $CHCl_3$). EM(IE) 255 (M^+, 4); 107 (92); 105 (100). HRMS 255,1250, $C_{16}H_{17}NO_2$ requiere 255,1259. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38-7,24 (m, 10H); 6,40 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 5,11 (quint., *J* = 7,2 Hz, 1H); 5,01 (s, 1H); 3,62 (s.a., 1H); 1,44 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,3 (s); 142,6 (s); 139,5 (s); 128,7 (d); 128,6 (d); 128,5 (d); 127,4 (d); 126,8 (d); 126,0 (d); 74,1 (d); 48,7 (d); 21,6 (q). IR (cm^{-1}, KBr) υ 3380; 3180; 1650; 1520.

(2*S*)-2-Fenil-*N*-[(*S*)-1-feniletil]-2-hidroxiacetamida (L13).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (6:4), obteniéndose 6,71 g (80%) de *N*-[(*S*)-1-feniletil]-(*S*)-mandelamida (**L13**). P. f. 108-110 ºC. $[\alpha]_D^{25}$ +11,1 (*c* 0,50; $CHCl_3$). $[\alpha]_D^{25}$ -49,1 (*c* 0,50; MeOH). EM(IE) 255 (M^+, 6); 107 (83); 105 (100). HRMS 255,1241, $C_{16}H_{17}NO_2$ requiere 255,1259. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40-7,15 (m, 10H); 6,46 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H); 5,09 (quint., *J* = 6,9 Hz, 1H); 5,00 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H); 3,51 (d, *J* = 3,6 Hz, 1H); 1,47 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,4 (s); 142,7 (s); 139,5 (s); 128,6 (d); 128,5 (d); 128,3 (d); 127,3 (d); 126,7 (d); 125,9 (d); 73,9 (d); 48,7 (d); 21,8 (q). IR (cm^{-1}, KBr) υ 3380; 3180; 1650; 1520.

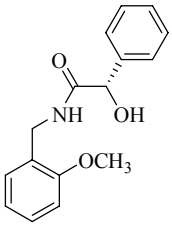
(*S*)-2-Fenil-2-hidroxi-*N*-[(piridin-2-il)metil]acetamida (L14).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (6:4), obteniéndose 5,89 g (74%) de *N*-[(piridin-2-il)metil]-(*S*)-mandelamida (**L14**). P. f. 132-133 ºC. $[\alpha]_D^{25}$ +46,8 (*c* 0,52; $CHCl_3$), $[\alpha]_D^{25}$ +33,3 (*c* 0,52; MeOH). EM(IE) 243 (M^++1, 1); 136 (16); 135 (100); 93(21); 92 (37). HRMS 243,1086, $C_{14}H_{15}N_2O_2$ requiere 243,1134. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,13 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H); 7,81 (t no resuelto, 1H); 7,52 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,37 (dd, *J* = 7,0 y 1,5 Hz, 2H); 7,30-7,15 (m, 3H); 7,10 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H); 7,03 (dd, *J* = 7,8 y 5,0 Hz, 1H); 5,65 (s.a., 1H); 5,07 (s, 1H); 4,42

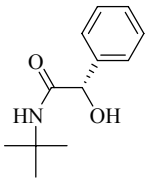
(d, J = 5,4 Hz, 2H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 172,6 (s); 156,4 (s); 148,7 (d); 139,9 (s); 137,1 (d); 128,6 (d); 128,2 (d); 126,8 (d); 122,5 (d); 122,4 (d); 74,3 (d); 44,0 (t). IR (cm^{-1}, KBr) υ 3300; 3131; 1656; 1536.

(*S*)-2-Fenil-2-hidroxi-*N*-(2-metoxibencil)acetamida (L15).



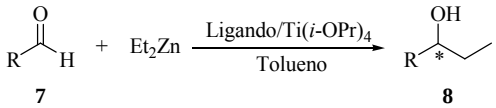
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (6:4), obteniéndose 8,65 g (97%) de *N*-(2-metoxibencil)-(*S*)-mandelamida (**L15**). Líquido. $[\alpha]_D^{25}$ +56,7 (c 0,53; $CHCl_3$). EM(IE) 271 (M^+, 16); 253 (20); 121 (100). HRMS 271,1187, $C_{16}H_{17}NO_3$ requiere 271,1208. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,36-7,32 (m, 5H); 7,26 (td, J = 7,6 y 1,6 Hz, 1H); 7,17 (dd, J = 7,5 y 1,6 Hz, 1H); 6,88 (t, J = 7, 5 Hz, 1H); 6,83 (d, J = 7,5 Hz, 1H); 6,52 (s.a., 1H); 5,00 (d, J = 3,3 Hz, 1H); 4,42 (sistema AB, 2H); 3,73 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,9 (s); 157,4 (s); 139,5 (s); 129,4 (d); 128,9 (d); 128,6 (2d); 128,4 (d); 126,8 (2d); 125,6 (s); 120,5 (d); 110,2 (d); 74,0 (d); 55,1 (q); 39,6 (t). IR (cm^{-1}, KBr) υ 3338; 3064; 2938; 1659; 1531; 1494; 1244; 754.

(*S*)-*N*-*terc*-Butil-2-fenil-2-hidroxiacetamida (L16).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (7:3), obteniéndose 6,41 g (94%) de *N*-(*terc*-butil)-(*S*)-mandelamida (**L15**). P. f. 74-76 ºC. $[\alpha]_D^{25}$ +63,4 (c 0,53; $CHCl_3$). $[\alpha]_D^{25}$ +28,1 (c 0,54; MeOH). EM(IE) 207 (M^+, 0,4); 108 (49); 107 (100); 79 (52); 57 (89). HRMS 207,1235, $C_{12}H_{17}NO_2$ requiere 207,1259. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,24-7,21 (m, 5H); 5,87 (s.a., 1H); 4,74 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 3,79 (d, J = 3,6 Hz, 1H); 1,20 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,3 (s); 139,9 (s); 128,8 (d); 128,4 (d); 126,8 (d); 74,2 (d); 51,4 (s); 28,6 (q). IR (cm^{-1}, KBr) υ 3380; 3226; 1650; 1529.

5.2.2. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIETILCINC A ALDEHÍDOS

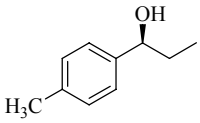


5.2.2.1. Procedimiento general

A una disolución de 0,2 mmol de ligando en 5 mL de tolueno (anhidro) se añadieron 0,42 mL (1,4 mmol) de Ti(*i*-PrO)$_4$ y se dejó agitar durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. Después se bajó la temperatura a 0 ºC y se inyectaron 2,7 mL de una disolución 1,1 M de dietilcinc en tolueno (3 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales, se bajó la temperatura hasta -10 ºC y se dejó agitar 30 minutos más. Seguidamente, se inyectó 1 mmol del aldehído y el progreso de la reacción se siguió por CCF. Cuando la reacción se completó, se añadieron 20 mL de HCl 1M y se extrajo tres veces con 15 mL de éter. La fase orgánica se lavó con 15 mL de salmuera y se secó con $MgSO_4$ (anhidro). Después de filtrar y concentrar, el producto se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel.

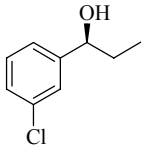
5.2.2.2. Caracterización de los productos de reacción

(*S*)-1-(4-Metilfenil)-1-propanol (8k).



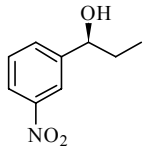
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 100 ºC (5 min) hasta 200 ºC a 3 ºC/min), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 20,0 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 20,2 min, con un 79% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 9,6 (*c* 1,35; $CHCl_3$).

(*S*)-1-(3-Clorofenil)-1-propanol (8l).



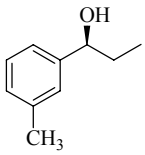
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 100 ºC (5 min) hasta 200 ºC a 3 ºC/min), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 25,3 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 25,5 min, con un 86% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 30,9 (*c* 1,80; $CHCl_3$).

(*S*)-1-(3-Nitrofenil)-1-propanol (8m).



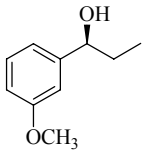
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralpack AD-H, hexano:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 15,6 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 16,1 min, con un 73% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 24,0 (*c* 1,20; EtOH).

(*S*)-1-(3-Metilfenil)-1-propanol (8n).



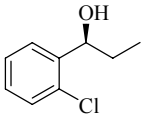
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 110 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 28,5 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 30,3 min, con un 84% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 57,8 (*c* 1,10; tolueno).

(*S*)-1-(3-Metoxifenil)-1-propanol (8ñ).



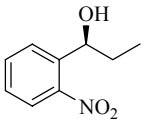
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 130 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 31,6 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 32,7 min, con un 80% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 19,8 (*c* 1,10; tolueno).

(*S*)-1-(2-Clorofenil)-1-propanol (8o).



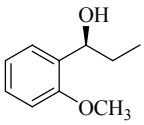
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 115 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 32,3 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 31,6 min, con un 41% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 24,2 (*c* 2,60; $CHCl_3$).

(*S*)-1-(2-Nitrofenil)-1-propanol (8p).



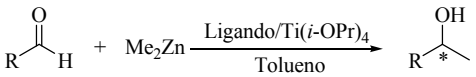
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 135 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 45,58 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 44,38 min, con un 32% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 16,0 (*c* 2,35; EtOH).

(*S*)-1-(2-Metoxifenil)-1-propanol (8q).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralpack AD-H, hexano:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 13,0 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 12,6 min, con un 36% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 20,2 (*c* 1,10; tolueno).

5.2.3. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIMETILCINC A ALDEHÍDOS



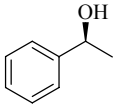
7 **9**

5.2.3.1. Procedimiento general

A una disolución de 0,2 mmol de ligando en 5 mL de CH_2Cl_2 (anhidro) se añadieron 0,42 mL (1,4 mmol) de Ti(*i*-PrO)$_4$ y se dejó agitar durante 1 hora bajo atmósfera de nitrógeno. Después se bajó la temperatura a 0 ºC y se inyectaron 3 mL de una disolución 2 M de dimetilcinc en tolueno (6 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 minutos adicionales. Seguidamente, se inyectó 1 mmol del aldehído y el progreso de la reacción se siguió por CCF. Cuando la reacción se completó, se añadieron 20 mL de HCl 1M, se filtró sobre placa filtrante para separar las sales formadas, y el filtrado se extrajo tres veces con 15 mL de éter. La fase orgánica se lavó con 15 mL de salmuera y se secó con $MgSO_4$ (anhidro). Después de filtrar y concentrar, el producto se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel.

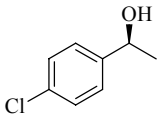
5.2.3.2. Caracterización de los productos de reacción

(*S*)-1-Feniletanol (9a).



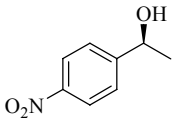
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (85:15). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 100 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 24,2 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 26,4 min, con un 78% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 11,7 (*c* 1,35; $CHCl_3$).

(*S*)-1-(4-Clorofenil)etanol (9b).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (8:2). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 120 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 44,8 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 47,4 min, con un 74% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 33,8 (*c* 0,55; $CHCl_3$).

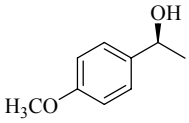
(*S*)-(4-Nitrofenil)etanol (9d).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (8:2). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 98:2, 1 mL/min), enantiómero minoritario (*R*) t_r =

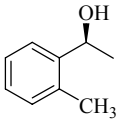
30,1 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 31,8 min, con un 49% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 16,9 (*c* 0,50; $CHCl_3$).

(*S*)-1-(4-Metoxifenil)etanol (9f).



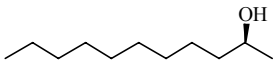
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (8:2). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 125 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 34,1 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 36,7 min, con un 80% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 42,9 (*c* 0,51; $CHCl_3$).

(*S*)-1-(2-Metilfenil)etanol (9g).



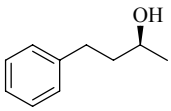
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (85:15). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 85 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 62,8 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 63,7 min, con un 89% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 63,0 (*c* 0,96; $CHCl_3$).

(*S*)-2-Undecanol (9h).



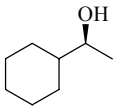
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralpack AD-H, hexano:*i*-PrOH 98:2, 0,25 mL/min), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 23,4 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 22,9 min, con un 63% e.e. $[\alpha]_D^{25}$+ 1,0 (*c* 0,42; $CHCl_3$).

(*S*)-4-Fenil-2-butanol (9i).



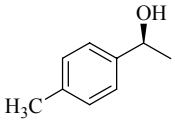
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (85:15). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 105 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 57,9 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 58,9 min, con un 61% e.e. $[\alpha]_D^{25}$+ 8,9 (*c* 0,39; $CHCl_3$).

(*S*)-1-Ciclohexiletanol (9j).



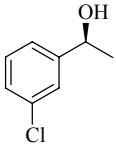
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralpack AD-H, hexano: *i*-PrOH 98:2, 0,5 mL/min), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 17,4 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 16,7 min, con un 55% e.e. $[\alpha]_D^{25}$+ 1,4 (*c* 0,23; $CHCl_3$).

(*S*)-1-(4-Metilfenil)etanol (9k).



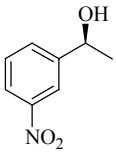
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (85:15). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 105 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 36,9 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 43,1 min, con un 82% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 44,6 (*c* 1,35; $CHCl_3$).

(*S*)-1-(3-Clorofenil)etanol (9l).



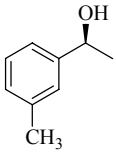
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 100 ºC (5 min) hasta 200 ºC a 3 ºC/min), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 23,8 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 24,0 min, con un 66% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 26,3 (*c* 1,13; $CHCl_3$).

(*S*)-1-(3-Nitrofenil)etanol (9m).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (75:25). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralpack AD-H, hexano:*i*-PrOH 98:2, 1 mL/min), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 23,6 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 28,3 min, con un 82% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 19,4 (*c* 0,98; $CHCl_3$).

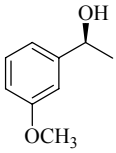
(*S*)-1-(3-Metilfenil)etanol (9n).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (85:15). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225,

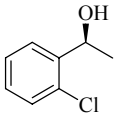
$T_{columna}$ = 105 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 28,3 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 31,3 min, con un 85% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 42,4 (*c* 0,93; $CHCl_3$).

(*S*)-1-(3-Metoxifenil)etanol (9ñ).



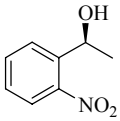
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 90 ºC (60 min) hasta 200 ºC a 5 ºC/min), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 75,2 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 75,6 min, con un 78% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 33,2 (*c* 1,15; $CHCl_3$).

(*S*)-1-(2-Clorofenil)etanol (9o).



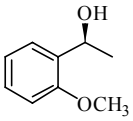
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 100 ºC (5 min) hasta 200 ºC a 3 ºC/min), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 19,2 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 19,0 min, con un 80% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 48,8 (*c* 1,01; $CHCl_3$).

(*S*)-1-(2-Nitrofenil)etanol (9p).



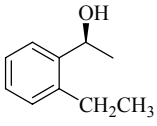
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (85:15). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 100 ºC (5 min) hasta 200 ºC a 3 ºC/min), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 29,3 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 28,8 min, con un 85% e.e. $[\alpha]_D^{25}$+ 39,7 (*c* 0,95; $CHCl_3$).

(*S*)-1-(2-Metoxifenil)etanol (9q).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (85:15). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Mega DETTBSIL β, $T_{columna}$ = 95 ºC (30 min) hasta 200 ºC a 3 ºC/min), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 43,6 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 41,2 min, con un 85% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 22,3 (*c* 1,05; $CHCl_3$).

(*S*)-1-(2-Etilfenil)etanol (9r).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (95:5). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 85 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 87,2 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 88,3 min, con un 90% e.e. $[\alpha]_D^{25}$– 56,3 (*c* 0,90; $CHCl_3$).

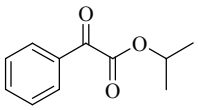
5.3. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIMETILCINC A α-CETOÉSTERES CATALIZADA POR LIGANDOS DE TIPO MANDELAMIDA

5.3.1. SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE LOS α-CETOÉSTERES DE PARTIDA

5.3.1.1. Síntesis y caracterización de los α-cetoésteres 10c y 10d

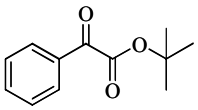
A una disolución de 2-oxofenilacetato de metilo (8 mmol) en 40 mL de tolueno a 0 ºC bajo atmósfera de nitrógeno, se añadió el correspondiente alcóxido de titanio (22,4 mmol). A continuación se agitó a temperatura ambiente siguiendo el avance de la reacción por CCF. A la mezcla de reacción se añadió HCl 1M (100 mL) y se extrajo con dietiléter. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El producto se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel.

2-Fenil-2-oxocetato de isopropilo (10c).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (8:2). Se obtuvieron 1,520 g (cuantitativo) de 2-fenil-2-oxocetato de isopropilo (**10c**). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,93 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,59 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,45 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 5,26 (hept, *J* = 6,3 Hz, 1H); 1,35 (d, *J* = 6,3 Hz, 6H).

2-Fenil-2-oxoacetato de *terc*-butilo (10d).

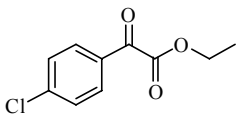


Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (98:2). Se obtuvieron 330 g (20%) de 2-fenil-2-oxoacetato de *terc*-butilo (**10d**). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,91 (d, *J* = 7,2 Hz, 2H); 7,58 (t, *J* = 7,3 Hz, 1H); 7,44 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 1,57 (s, 9H).

5.3.1.2. Síntesis y caracterización de los α-cetoésteres 10e-10g, 10i y 10k-10l

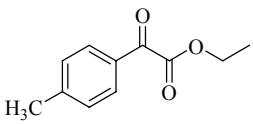
A una disolución de 2,37 mL de oxalato de dietilo (17,5 mmol) en 25 mL de dietiléter a -78 ºC bajo atmósfera de argón, se le añadió gota a gota, mediante un embudo de adición compensada, el reactivo de Grignard correspondiente (15,9 mmol). Una vez finalizada la adición, la reacción se llevó hasta 10 ºC. Seguidamente, se adicionó una disolución de NH_4Cl (acuoso) y se extrajo con dietiléter. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. Se purificó por cromatografía sobre sílica gel para dar los correspondientes cetoésteres.

2-(4-Clorofenil)-2-oxoacetato de etilo (10e).



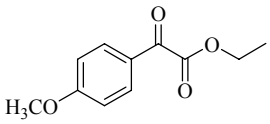
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). Se obtuvieron 2,92 g (86%) de 2-(4-clorofenil)-2-oxoacetato de etilo (**10e**). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,96 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,47 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 4,43 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,40 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 184,9 (s); 163,2 (s); 141,6 (s); 131,4 (2d); 130,9 (s); 129,3 (2d); 62,5 (t); 14,1 (q).

2-(4-Metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (10f).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). Se obtuvieron 1,24 g (40%) de 2-(4-metilfenil)-2-oxoacetato de etilo (**10f**). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,88 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 7,28 (d, *J* = 8,3 Hz, 2H); 4,42 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,41 (s, 3H); 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 186,1 (s); 164,0 (s); 146,2 (s); 130,1 (2d); 130,0 (s); 129,6 (2d); 62,2 (t); 21,9 (q); 14,1 (q).

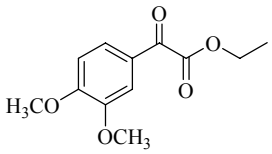
2-(4-Metoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (10g).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). Se obtuvieron 2,73 g (82%) de 2-(4-

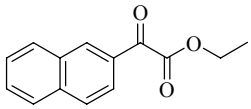
metoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (**10g**). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,97 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 6,94 (d, *J* = 9,0 Hz, 2H); 4,40 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 3,86 (s, 3H); 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 184,8 (s); 164,9 (s); 164,1 (s); 132,5 (2d); 125,4 (s); 114,2 (2d); 62,8 (t); 55,6 (q); 14,3 (q).

2-(3,4-Dimetoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (10i).



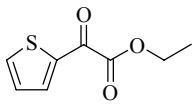
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (97:3). Se obtuvieron 1,54 g (41%) de 2-(3,4-dimetoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (**10i**). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (dd, *J* = 8,4 y 1,8 Hz, 1H); 7,52 (d, *J* = 1,8 Hz, 1H); 6,89 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 4,40 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 3,93 (s, 3H); 3,90 (s, 3H); 1,38 δ (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 184,9 (s); 164,1 (s); 154,9 (s); 149,3 (s); 126,2 (d); 125,5 (s); 110,6 (d); 110,2 (d); 62,1 (t); 56,2 (q); 56,0 (q); 14,3 (q).

2-(Naftalen-2-il)-2-oxoacetato de etilo (10k).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (95:5). En esta reacción el cetoéster **10k** se purificó adicionalmente por destilación en horno de bolas debido a su dificultad de separación del oxalato de dietilo por cromatografia. Se obtuvieron 1,90 g (52%) de 2-(naftalen-2-il)-2-oxoacetato de etilo (**10k**). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,34 (s, 1H); 7,85-7,66 (m, 4H); 7,47-7,34 (m, 2H); 4,30 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 186,3 (s); 163,9 (s); 157,8 (s); 136,3 (s); 133,4 (d); 132,2 (s); 129,9 (d); 129,8 (d); 129,5 (d); 128,9 (d); 127,9 (d); 127,1 (d); 123,9 (d); 62,4 (t); 14,1 (q).

2-Oxo-2-(tiofen-2-il) acetato de etilo (10l).

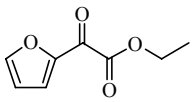


Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (95:5) seguido de destilación en horno de bolas. Se obtuvieron 1,93 g (66%) de 2-oxo-2-(tiofen-2-il)acetato de etilo (**10l**). RMN ^{1}H (300

MHz, $CDCl_3$) δ 8,09 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H); 7,78 (d, *J* = 3,8 Hz, 1H); 7,15 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H); 4,39 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176,4 (s); 161,6 (s); 157,8 (s); 139,0 (d); 137,4 (d); 128,6 (d); 62,7 (t); 14,0 (q).

5.3.1.3. Síntesis y caracterización del α-cetoéster 10m

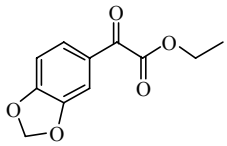
2-(Furan-2-il)-2-oxoacetato de etilo (10m).



A una disolución de 1,0 g de ácido 2-(furan-2-il)-2-oxoacético (7,14 mmol) en 50 mL de $CHCl_3$, se añadieron 11,1 mL de etanol y 0,5 mL de H_2SO_4 concentrado. A continuación, la reacción se calentó a reflujo durante 3 horas, durante las cuales el avance de la reacción se siguió por CCF. La reacción se detuvo con la adición de una disolución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con dietiléter. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. No fue necesario purificar por columna. Se obtuvieron 1,134 g (95%) de 2-(furan-2-il)-2-oxoacetato de etilo (**10m**). RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,74-7,69 (m, 2H); 6,61-6,59 (m, 1H); 4,39 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,39 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 171,1 (s); 161,0 (s); 149,7 (s); 149,5 (d); 124,7 (d); 113,0 (d); 62,7 (t); 14,0 (q).

5.3.1.4. Síntesis y caracterización del α-cetoéster 10h

2-(3,4-Metilendioxifenil)-2-oxoacetato de etilo (10h).



A una disolución de 3,0 g de piperonal (20 mmol) en 44 mL de metanol a temperatura ambiente se añadieron 5,81 g de KCN. A continuación, mediante un embudo de adición compensada, se adicionaron gota a gota 1,8 mL de ácido acético (31,6 mmol) durante 20 minutos. Se dejó agitar durante 3 horas y a continuación se añadió una nueva carga de 0,58 mL de ácido acético (10,4 mmol), gota a gota. Después de agitar durante 60 minutos más, se añadió una última carga de 8,7 mL de ácido acético (154,1 mmol). A continuación, se adicionaron 17,4 mL de agua a la mezcla de reacción y se eliminaron los componentes volátiles a presión reducida. El residuo acuoso resultante

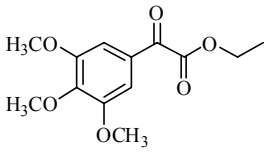
se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. Se purificó por cromatografía sobre sílica gel hexano:AcOEt (9:1) para dar la correspondiente cianhidrina.

Una parte de la cianhidrina obtenida, 1,80 g (12,4 mmol) se disolvió con 7,5 mL de dioxano y 7,5 mL de dietiléter, bajo atmósfera de nitrógeno. Seguidamente se añadieron 2,2 mL de etanol y se enfrió hasta 0 ºC. La mezcla de reacción se saturó con HCl gas, se dejó alcanzar temperatura ambiente y se agitó durante 90 minutos apareciendo un precipitado. Después de este tiempo, se añadieron 58 mL de dietiléter y se filtró. El sólido se lavó con dietiléter y se suspendió en 17 mL de agua y 17 mL de dioxano, y se agitó vigorosamente durante 4 horas. El residuo aceitoso resultante se depositó sobre 44 mL de agua y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron.

A una disolución de 0,77 mL de cloruro de oxalilo (9,0 mmol) en CH_2Cl_2 a -78 ºC se le añadieron poco a poco 1,3 mL de DMSO. Se agitó 15 minutos y seguidamente se inyectaron 1,67 g del hidroxiéster obtenido en la reacción anterior (7,5 mmol) disuelto en 6,5 mL de CH_2Cl_2. La disolución se agitó 30 minutos a -78 ºC y a continuación se añadieron 5,2 mL de trietilamina (37,4 mmol). La mezcla de reacción se dejó agitar a temperatura ambiente hasta consumición del producto de partida (CCF). La mezcla se vertió sobre 22 mL de agua y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se lavaron con salmuera, se secaron y se concentraron. Se purificó por cromatografía sobre sílica gel hexano:AcOEt (95:5) para dar 1,4 g (82%) de 2-(3,4-metilendioxifenil)-2-oxoacetato de etilo (**10h**). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (dd, *J* = 8,1 y 1,5 Hz, 1H); 7,44 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H); 6,86 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 6,05 (s, 2H); 4,40 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 1,38 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 184,5 (s); 164,0 (s); 153,5 (s); 148,5 (s); 127,8 (d); 127,1 (s); 108,7 (d); 108,3 (d); 102,2 (t); 62,2 (t); 14,1 (q).

5.3.1.5. Síntesis y caracterización del α-cetoéster 10j

2-(3,4,5-Trimetoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (10j).

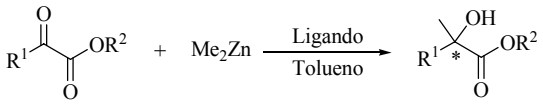


A una disolución de 1,79 g de CuCN (20 mmol) en 7 mL de CH_3CN bajo atmósfera de nitrógeno, se añadieron poco a

poco 2,31 g de cloruro de 3,4,5-trimetoxibenzoílo (10 mmol). A continuación la reacción se calentó a reflujo durante 30 minutos y se concentró en rotavapor (temperatura del baño 20 ºC). El residuo se disolvió con dietiléter caliente y se filtró el precipitado negro resultante. El filtrado se concentró y se cristalizó de dietiléter. El oxonitrilo cristalino resultante se filtró y se secó.

A una disolución de 750 mg de dicho oxonitrilo (3,39 mmol) en 2 mL de dioxano y 2 mL de dietiléter en atmósfera de nitrógeno, se añadieron 0,59 mL de etanol (10,1 mmol) y se enfrió a 0 ºC. La mezcla de reacción se saturó con HCl gas y se dejó alcanzar temperatura ambiente agitándose durante 90 minutos en los que se formó un precipitado. Después, la mezcla se diluyó con 16 mL de dietiléter y se filtró. El sólido se lavó con dietiléter y se suspendió en 5 mL de agua y 5 mL de dioxano, agitándose vigorosamente durante 4 horas. El residuo aceitoso resultante se vertió sobre 12 mL de agua y se extrajo con AcOEt. Las fases orgánicas se lavaron con una disolución de $NaHCO_3$ hasta pH básico y con salmuera hasta pH neutro, se secaron y se concentraron. Se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel hexano:AcOEt (96:4) para dar 570 mg (56%) de 2-(3,4,5-trimetoxifenil)-2-oxoacetato de etilo (**10j**). RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,27 (s, 2H); 4,43 (q, J = 7,2 Hz, 2H); 3,93 (s, 3H); 3,89 (s, 6H); 1,41 (t, J = 7,2 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 185,0 (s); 163,7 (s); 153,2 (2s); 144,3 (s); 127,3 (s); 107,4 (2d); 62,3 (q); 61,0 (q); 56,3 (t); 56,2 (q); 14,1 (q).

5.3.2. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE DIMETILCINC A α-CETOÉSTERES



10 **11**

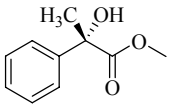
5.3.2.1. Procedimiento general

A una disolución de 0,2 mmol de ligando en 5 mL de tolueno (anhidro) se añadieron 3 mL de una disolución 2 M de dimetilcinc en tolueno (6 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno. Después de agitar durante 30 min., la disolución se enfrió a 0 ºC y se añadió 1 mmol del α-cetoéster y el proceso de la reacción se siguió por CCF.

Cuando la reacción se completó se añadieron 20 mL de HCl 1 M y se extrajo tres veces con 15 mL de dietiléter. La fase orgánica se lavó con 15 mL de salmuera y se secó sobre $MgSO_4$. Después de filtrar y concentrar, el producto se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel.

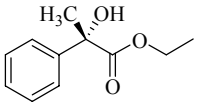
5.3.2.2. Caracterización de los productos de reacción

(*S*)-2-Fenil-2-hidroxipropanoato de metilo (11a).[82]



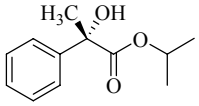
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con CH_2Cl_2. El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 100 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 57,7 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 69,5 min, o por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 9,4 min, enantiómero minoritario (*R*) t_r = 10,5 min, con un 65% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +38 (*c* 0,5; $CHCl_3$). EM(IE) 180 (M^+, 2,5); 121 (100). HRMS 180,0794, $C_{10}H_{12}O_3$ requiere 180,0786. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (dd, *J* = 8,5 y 1,5 Hz, 2H); 7,40-7,25 (m, 3H); 3,76 (s, 3H); 1,77 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 176,1 (s); 142,6 (s); 128,3 (2d); 127,8 (d); 125,1 (2d); 75,7 (s); 53,2 (q); 26,6 (q).

(*S*)-2-Fenil-2-hidroxipropanoato de etilo (11b).[82]



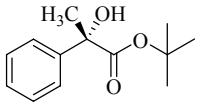
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con CH_2Cl_2. El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 120 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 28,2 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 29,4 min, con un 81% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +36 (*c* 0,5; $CHCl_3$). EM(IE) 194 (M^+, 2); 121 (100). HRMS 194,0921, $C_{11}H_{14}O_3$ requiere 194,0943. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,49 (dd, *J* = 8,5 y 1,5 Hz, 2H); 7,40-7,10 (m, 3H); 4,24-4,07 (m, 2H); 1,71 (s, 3H); 1,19 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175,6 (s); 142,8 (s); 128,3 (2d); 127,7 (d); 125,1 (2d); 75,6 (s); 62,4 (t); 26,6 (q); 14,0 (q).

(*S*)-2-Fenil-2-hidroxipropanoato de isopropilo (11c).



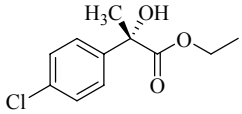
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con CH_2Cl_2. El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 95 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 94,5 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 96,3 min, con un 78% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +34 (*c* 0,5; $CHCl_3$). EM(IE) 208 (M^+, 0,1); 121 (100). HRMS 208,1098, $C_{12}H_{16}O_3$ requiere 208,1099. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (dd, *J* = 8,5 y 1,5 Hz, 2H); 7,40-7,20 (m, 3H); 5,04 (m, *J* = 6,1 Hz, 1H); 1,74 (s, 3H); 1,26 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H); 1,16 (d, *J* = 6,1 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175,1 (s); 142,9 (s); 128,2 (2d); 127,6 (d); 125,1 (2d); 75,5 (s); 70,2 (d); 26,6 (q); 21,6 (q); 21,4 (q).

(*S*)-2-Fenil-2-hidroxipropanoato de *terc*-butilo (11d).[82]



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (98:2). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralpack AD-H, hexano:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 9,4 min, enantiómero minoritario (*R*) t_r = 10,5 min, con un 46% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +53 (*c* 0,5; $CHCl_3$). EM(IE) 222 (M^+, 0,2); 121 (100). HRMS 222,1255, $C_{13}H_{18}O_3$ requiere 222,1256. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (d, *J* = 8,5 y 1,5 Hz, 2H); 7,40-7,1 (m, 3H); 1,66 (s, 3H); 1,37 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174,8 (s); 143,2 (s); 128,1 (2d); 127,5 (d); 125,2 (2d); 83,0 (s); 75,6 (s); 27,7 (3q); 26,6 (q).

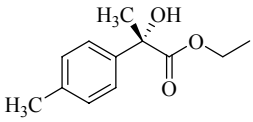
(*S*)-2-(4-Clorofenil)-2-hidroxipropanoato de etilo (11e).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (95:5). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 135 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 39,3 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 41,0 min, con un 63% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +29 (*c* 0,5; $CHCl_3$). EM(IE) 228 (M^+, 2,0); 157 (36); 155 (100). HRMS 228,0522, $C_{11}H_{13}ClO_3$ requiere 228,0533. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,28 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 4,29-4,12 (m, 2H); 1,73 (s, 3H); 1,24 (t, *J* = 7,2

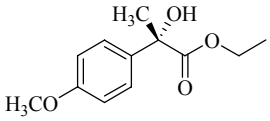
Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175,3 (s); 141,3 (s); 133,7 (s); 128,3 (2d); 126,8 (2d); 75,2 (s); 62,6 (t); 26,8 (q); 14,0 (q).

(*S*)-2-Hidroxi-2-(4-metilfenil)propanoato de etilo (11f).



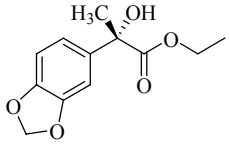
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (95:5). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 120 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 50,5 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 53,8 min, con un 81% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +39 (*c* 0,5; $CHCl_3$). EM(IE) 208 (M^+, 0,3); 135 (13); 91 (100). HRMS 208,1076, $C_{12}H_{16}O_3$ requiere 208,1099. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,42 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,14 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 4,29-4,11 (m, 2H); 2,32 (s, 3H); 1,74 (s, 3H); 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175,8 (s); 139,9 (s); 137,4 (s); 128,9 (2d); 125,0 (2d); 75,5 (s); 62,3 (t); 26,6 (q); 21,0 (q); 14,0 (q).

(*S*)-2-Hidroxi-2-(4-metoxifenil)propanoato de etilo (11g).



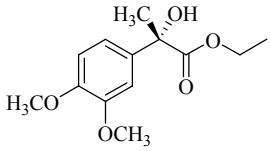
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 130 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 81,8 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 85,3 min, o por HPLC (Chiralpack AD-H, hexano:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 11,3 min, enantiómero minoritario (*R*) t_r = 12,5 min, con un 90% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +39 (*c* 0,5; $CHCl_3$). EM(IE) 224 (M^+, 2,6); 151 (100). HRMS 224,1055, $C_{12}H_{16}O_4$ requiere 224,1049. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,46 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 6,8 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 4,29-4,11 (m, 2H); 3,78 (s, 3H); 1,73 (s, 3H); 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175,8 (s); 159,1 (s); 135,0 (s); 126,4 (2d); 113,5 (2d); 75,2 (s); 62,3 (t); 55,2 (q); 26,6 (q); 14,0 (q).

(*S*)-2-Hidroxi-2-(3,4-metilendioxifenil)propanoato de etilo (11h).



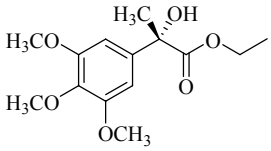
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 130 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 139,0 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 148,6 min, o por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 7,0 min, enantiómero minoritario (*R*) t_r = 7,7 min, con un 84% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +39 (*c* 0,5; $CHCl_3$). EM(IE) 238 (M^+, 0,7); 220 (8); 165 (100). HRMS 238,0838, $C_{12}H_{14}O_5$ requiere 238,0841. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,02 (s, 1H); 7,01 (dd, *J* = 8,1, 1,8 Hz, 1H); 6,75 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 5,93 (s, 2H); 4,29-4,12 (m, 2H); 1,71 (s, 3H); 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175,6 (s); 147,6 (s); 147,1 (s); 136,9 (s); 118,5 (d); 107,9 (d); 106,2 (d); 101,1 (d); 75,4 (s); 62,4 (t); 26,8 (q); 14,0 (q).

(*S*)-2-Hidroxi-2-(3,4-dimetoxifenil)propanoato de etilo (11i).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (8:2). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (2 x Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 33,0 min, enantiómero minoritario (*R*) t_r =36,2 min, con un 85% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +34 (*c* 0,5; $CHCl_3$). EM(IE) 254 (M^+, 79); 237 (35); 182 (79); 181 (100); 139 (89). HRMS 254,1147, $C_{13}H_{18}O_5$ requiere 254,1154. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,10-7,04 (m, 2H); 6,81 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 4,28-4,13 (m, 2H); 3,86 (s, 3H); 3,84 (s, 3H); 1,73 (s, 3H); 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175,7 (s); 148,6 (s); 148,5 (s); 135,4 (s); 117,4 (d); 110,7 (d); 108,5 (d); 75,3 (s); 62,3 (t); 55,8 (2q); 26,7 (q); 14,0 (q).

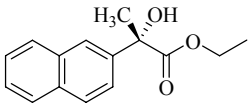
(*S*)-2-Hidroxi-2-(3,4, 5-trimetoxifenil)propanoato de etilo (11j).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralpack AD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 13,5 min,

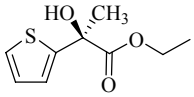
enantiómero minoritario (*R*) t_r = 15,3 min, con un 78% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +24 (*c* 0,5; $CHCl_3$). EM(IE) 284 (M^+, 61); 211 (100); 169 (78). HRMS 284,1246, $C_{14}H_{20}O_6$ requiere 284,1260. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 6,77 (s, 2H); 4,23 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 3,83 (s, 6H); 1,72 (s, 3H); 1,26 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175,3 (s); 152,9 (2s); 138,5 (s); 137,4 (s); 102,3 (2d); 75,6 (s); 62,4 (t); 60,7 (q); 56,0 (2q); 26,9 (q); 14,1 (q).

(*S*)-2-Hidroxi-2-(naftalen-2-il)propanoato de etilo (11k).



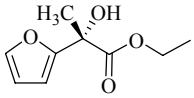
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (95:5). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 147 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 138,6 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 142,6 min, con un 74% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +23 (*c* 0,5; $CHCl_3$). EM(IE) 244 (M^+, 46); 171 (100). HRMS 244,1118, $C_{15}H_{16}O_3$ requiere 244,1099. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,03 (s, 1H); 7,86-7,75 (m, 3H); 7,64 (dd, *J* = 8,7, 2,1 Hz, 1H); 7,50-7,43 (m, 2H); 4,31-4,13 (m, 2H); 1,87 (s, 3H); 1,25 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 175,6 (s); 140,1 (s); 133,0 (s); 132,8 (s); 128,3 (d); 128,0 (d); 127,5 (d); 126,2 (2d); 124,0 (d); 123,4 (d); 75,8 (s); 62,5 (t); 26,6 (q); 14,0 (q).

(*S*)-2-Hidroxi-2-(tiofen-2-il)propanoato de etilo (11l).



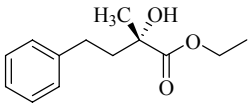
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (9:1). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 110 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 44,5 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 49,1 min, con un 72% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +37 (*c* 0,5; $CHCl_3$). EM(IE) 200 (M^+, 7); 127 (100). HRMS 200,0481, $C_9H_{12}O_3S$ requiere 200,0507. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,20 (d, *J* = 5,4 Hz, 1H); 7,05 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H); 6,93 (dd, *J* = 5,4, 3,3 Hz, 1H); 4,30-4,19 (m, 2H); 1,80 (s, 3H); 1,27 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174,6 (s); 147,6 (s); 126,9 (d); 124,9 (d); 124,0 (d); 74,3 (s); 62,7 (t); 27,9 (q); 14,0 (q).

(*S*)-2-(Furan-2-il)-2-hidroxipropanoato de etilo (11m).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:CH_2Cl_2 (4:6). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 110 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 16,6 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 17,4 min, con un 78% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +19 (*c* 0,23; $CHCl_3$). EM(IE) 184 (M^+, 3); 111 (100). HRMS 184,0727, $C_9H_{12}O_4$ requiere 187,0736. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,34 (dd, *J* = 1,8 y 0,9 Hz, 1H); 6,32 (d, 2H); 4,29-4,14 (m, 2H); 1,75 (s, 3H); 1,24 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 174,0 (s); 154,6 (s); 142,9 (d); 110,3 (d); 106,3 (d); 71,9 (s); 62,6 (t); 23,6 (q); 14,0 (q).

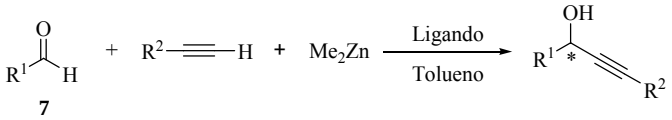
(*S*)-4-Fenil-2-hidroxi-2-metilbutanoato de etilo (11n).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (93:7). El exceso enantiomérico se determinó por CGL (Supelco β-dex-225, $T_{columna}$ = 135 ºC), enantiómero minoritario (*R*) t_r = 40,1 min, enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 41,3 min, con un 35% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +11 (*c* 0,5; $CHCl_3$). EM(IE) 222 (M^+, 1); 149 (41); 118 (56); 91 (100). HRMS 222,1237, $C_{13}H_{18}O_3$ requiere 222,1256. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,23-7,08 (m, 5H); 4,13 (q, *J* = 7,2 Hz, 2H); 2,72 (ddd, *J* = 13,5, 11,7 y 5,4 Hz, 1H); 2,39 (ddd, *J* = 13,5, 11,7 y 5,1 Hz, 1H); 2,06-1,84 (m, 2H); 1,37 (s, 3H); 1,23 (t, *J* = 7,2 Hz, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 177,1 (s); 141,6 (s); 128,4 (2d); 128,3 (2d); 125,9 (d); 74,1 (s); 61,9 (t); 41,7 (t); 30,1 (t); 26,3 (q); 14,2 (q).

5.4. ADICIÓN ENANTIOSELECTIVA DE ALQUINOS TERMINALES A ALDEHÍDOS CATALIZADA POR LIGANDOS DE TIPO MANDELAMIDA

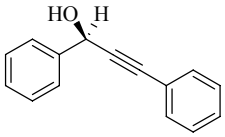
5.4.1. PROCEDIMIENTO GENERAL



A una disolución del alquino correspondiente (7,2 mmol) en 5 mL de tolueno seco se inyectaron 3 mL de una disolución 2 M de Me_2Zn en tolueno (6 mmol) bajo atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Después de 15 minutos, se adicionó una disolución de ligando (0,2 mmol) en tolueno seco (2 mL) y después de agitar durante 15 minutos más a temperatura ambiente, la disolución se calentó a 70 ºC hasta la formación de un precipitado blanco (20 minutos para el fenilacetileno, 30 minutos para el 4-fenil-1-butino, 60 minutos para el 3,3-dimetil-1-butino y 45 minutos para el etiniltrimetilsilano). Seguidamente, la mezcla de reacción se enfrió hasta 0 ºC (hasta temperatura ambiente en el caso del etiniltrimetilsilano) y se añadió 1,0 mmol del aldehído. El progreso de la reacción se siguió por CCF. Cuando la reacción se completó, se añadieron 20 mL de HCl 1M y se extrajo tres veces con 15 mL de dietiléter. La fase orgánica se lavó con 15 mL de salmuera y se secó con $MgSO_4$ (anhidro). Después de filtrar y concentrar, el producto se purificó por cromatografía de columna sobre sílica gel.

5.4.2. CARACTERIZACIÓN DE LOS PRODUCTOS DE REACCIÓN

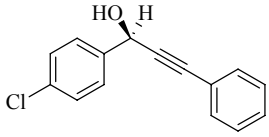
(*R*)-1,3-Difenil-2-propin-1-ol (12a).[96]



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (90:10). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 13,1 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 21,7 min, con un 89% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +6,7 (*c* 0,54; $CHCl_3$). EM(IE) 208 (M^+, 100); 191 (30); 179 (61). HRMS 208,0866, $C_{15}H_{12}O$ requiere 208,0888. RMN ^1H (300 MHz,

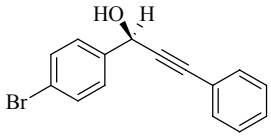
$CDCl_3$) δ 7,61 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H); 7,48-7,30 (m, 8H); 5,68 (s, 1H); 2,27 (s. a., 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 140,6 (s); 131,7 (2d); 128,64 (2d); 128,58 (d); 128,4 (d); 128,3 (2d); 126,7 (2d); 122,3 (s); 88,6 (s); 86,6 (s); 65,1 (d).

(*R*)-1-(4-Clorofenil)-3-fenil-2-propin-1-ol (12b).[108]



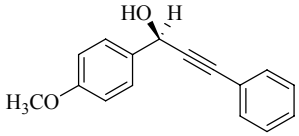
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (93:7). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 9,6 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 27,2 min, con un 82% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +6,2 (*c* 0,53; $CHCl_3$). EM(IE) 244, 242 (M^+, 12, 35); 207 (100); 178 (50); 129 (30). HRMS 242,0494, $C_{15}H_{11}OCl$ requiere 242,0498. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,46-7,43 (m, 2H); 7,35 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,33-7,28 (m, 3H); 5,65 (s, 1H); 2,19 (s. a., 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 139,0 (s); 134,2 (s); 131,7 (2d); 128,8 (3d); 128,3 (2d); 128,1 (2d); 122,1 (s); 88,2 (s); 86,9 (s); 64,4 (d).

(*R*)-1-(4-Bromofenil)-3-fenil-2-propin-1-ol (12c).[108]



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (90:10). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 10,1 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 33,3 min, con un 62% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +8,8 (*c* 0,54; $CHCl_3$). EM(IE) 288, 286 (M^+, 23, 25); 207 (100); 178 (51). HRMS 286,0000, $C_{15}H_{11}OBr$ requiere 285,9993. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53-7,43 (m, 6H); 7,33-7,31 (m, 3H); 5,63 (s, 1H); 2,37 (s. a., 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 139,6 (s); 131,7 (4d); 128,8 (d); 128,4 (2d); 128,3 (2d); 122,4 (s); 122,1 (s); 88,1 (s); 87,0 (s); 64,4 (d).

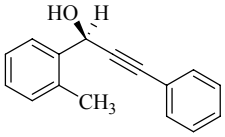
(*R*)-3-Fenil-1-(4-metoxifenil)-2-propin-1-ol (12f).[108]



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (90:10). El exceso enantiomérico se

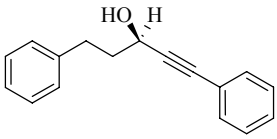
determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 15,0 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 31,1 min, con un 76% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +24,1 (*c* 0,31; $CHCl_3$). EM(IE) 238 (M^+, 97); 221 (92); 208 (96); 135 (100). HRMS 238,0979, $C_{16}H_{14}O_2$ requiere 238,0994. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 7,48-7,44 (m, 2H); 7,33-7,28 (m, 3H); 6,91 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H); 5,63 (s, 1H); 3,80 (s, 3H); 2,42 (s. a., 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159,6 (s); 132,9 (s); 131,7 (2d); 128,5 (d); 128,2 (2d); 128,1 (2d); 122,4 (s); 113,9 (2d); 88,9 (s); 86,4 (s); 64,6 (d); 55,3 (q).

(*R*)-3-Fenil-1-(2-metilfenil)-2-propin-1-ol (12g).[115d]



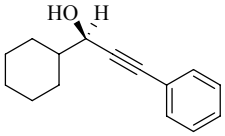
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (90:10). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 9,9 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 22,2 min, con un 81% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ -12,4 (*c* 0,53; $CHCl_3$). EM(IE) 222 (M^+, 19); 207 (100). HRMS 222,1034, $C_{16}H_{14}O$ requiere 222,1045. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,76 (m, 1H); 7,51-7,48 (m, 2H); 7,36-7,22 (m, 6H); 5,86 (s, 1H); 2,53 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 138,3 (s); 136,0 (s); 131,7 (2d); 130,8 (d); 128,5 (d); 128,4 (d); 128,2 (2d); 126,5 (d); 126,2 (d); 122,4 (s); 88,5 (s); 86,4 (s); 62,9 (d); 19,0 (q).

(*R*)-1,5-Difenil-2-pentin-3-ol (12i).[100]



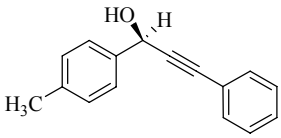
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (95:5). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 15,6 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 28,9 min, con un 34% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ -22,3 (*c* 0,53; $CHCl_3$). EM(IE) 236 (M^+, 7); 218 (81); 131 (100). HRMS 236,1201, $C_{17}H_{16}O$ requiere 236,1201. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38-7,35 (m, 2H); 7,25-7,10 (m, 8H); 4,52 (t, *J* = 6,4 Hz, 1H); 2,79 (t, *J* = 7,8 Hz, 2H); 2,05 (m, 2H); 1,85 (s. a., 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141,2 (s); 131,7 (2d); 128,5 (2d); 128,4 (3d); 128,3 (2d); 126,0 (d); 122,5 (s); 89,5 (s); 85,3 (s); 62,2 (d); 39,3 (t); 31,5 (t).

(*R*)-1-Ciclohexil-3-fenil-2-propin-1-ol (12j).[103]



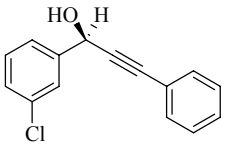
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (98:2). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 6,2 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 12,8 min, con un 49% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ -4,0 (*c* 0,54; $CHCl_3$). EM(IE) 214 (M^+, 8); 196 (2); 131 (100); 103 (15). HRMS 214,1347, $C_{15}H_{18}O$ requiere 214,1357. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43-7,40 (m, 2H); 7,31-7,27 (m, 3H); 4,36 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H); 1,93-1,90 (m, 3H); 1,80-1,75 (m, 2H); 1,70-1,50 (m, 2H); 1,19 (m, 5H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 131,7 (2d); 128,3 (d); 128,2 (2d); 122,7 (s); 89,2 (s); 85,6 (s); 67,7 (d); 44,3 (d); 28,6 (t); 28,2 (t); 26,4 (t); 25,89 (t); 25,88 (t).

(*R*)- 3-Fenil-1-(4-metilfenil)-2-propin-1-ol (12k).[96]



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (95:5). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 9,9 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 20,6 min, con un 79% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +2,8 (*c* 0,47; $CHCl_3$). EM(IE) 222 (M^+, 74); 207 (100). HRMS 222,1031, $C_{16}H_{14}O$ requiere 222,1044. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 7,50-7,42 (m, 2H); 7,34-7,27 (m, 3H); 7,22 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H); 5,66 (s, 1H); 2,38 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 138,3 (s); 137,8 (s); 131,7 (2d); 129,3 (2d); 128,5 (d); 128,3 (2d); 126,7 (2d); 122,4 (s); 88,8 (s); 86,4 (s); 64,9 (d); 21,2 (q).

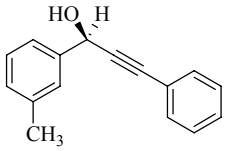
(*R*)-1-(3-Clorofenil)-3-fenil-2-propin-1-ol (12l).[104]



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (95:5). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 9,8 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 30,1 min, con un 76% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +12,6 (*c* 0,54; $CHCl_3$). EM(IE) 244, 242 (M^+, 16, 47); 225

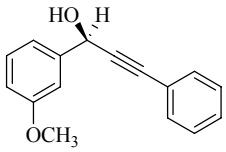
(14); 207 (100); 178 (56). HRMS 242,0487, $C_{15}H_{11}OCl$ requiere 242,0498. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,60 (s, 1H); 7,49-7,44 (m, 3H); 7,35-7,23 (m, 5H); 5,65 (s, 1H); 2,28 (s. a., 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 142,5 (s); 134,5 (s); 131,8 (2d); 129,9 (d); 128,8 (d); 128,5 (d); 128,3 (2d); 126,9 (d); 124,8 (d); 122,0 (s); 88,0 (s); 87,0 (s); 64,4 (d).

(*R*)-3-Fenil-1-(3-metilfenil)-2-propin-1-ol (12n).[104]



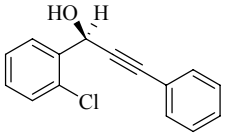
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (93:7). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 11,5 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 23,5 min, con un 80% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +3,1 (*c* 0,54; $CHCl_3$). EM(IE) 222 (M^+, 100); 207 (93). HRMS 222,1026, $C_{16}H_{14}O$ requiere 222,1045. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48-7,45 (m, 2H); 7,41-7,39 (m, 2H); 7,32-7,27 (m, 4H); 7,15 (d, *J* = 7,2Hz, 1H); 5,64 (s, 1H); 2,38 (s, 3H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 140,5 (s); 138,4 (s); 131,7 (2d); 129,2 (d); 128,57 (d); 128,56 (d); 128,3 (2d); 127,4 (d); 123,8 (d); 122,4 (s); 88,8 (s); 86,5 (s); 65,1 (d); 21,4 (q).

(*R*)-3-Fenil-1-(3-metoxifenil)-2-propin-1-ol (12ñ).[104]



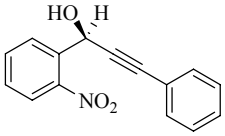
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (95:5). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 18,0 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 26,7 min, con un 83% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +5,4 (*c* 0,51; $CHCl_3$). EM(IE) 238 (M^+, 100); 223 (17); 207 (25). HRMS 238,0985, $C_{16}H_{14}O_2$ requiere 238,0994. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47-7,44 (m, 2H); 7,33-7,28 (m, 4H); 7,18 (d, *J* = 6,9 Hz, 1H); 7,16 (s, 1H); 6,87 (ddd, *J* = 7,8, 2,4 y 1,5 Hz, 1H); 5,65 (s, 1H); 3,82 (s, 3H); 2,39 (s.a., 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 159,8 (s); 142,2 (s); 131,7 (2d); 129,7 (d); 128,6 (d); 128,3 (2d); 122,3 (s); 118,9 (d); 114,1 (d); 112,1 (d); 88,6 (s); 86,6 (s); 65,0 (d); 55,3 (q).

(*R*)-1-(2-Clorofenil)-3-fenil-2-propin-1-ol (12o).[96]



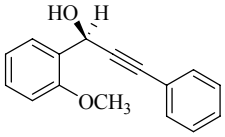
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (93:7). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 10,5 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 11,5 min, con un 64% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ -37,9 (*c* 0,51; $CHCl_3$). EM(IE) 244, 242 (M^+, 3, 9); 225 (7); 207 (100); 178 (33). HRMS 242,0498, $C_{15}H_{11}OCl$ requiere 242,0498. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,82 (dd, *J* = 7,5 y 1,5 Hz, 1H); 7,47-7,44 (m, 2H); 7,37 (td, *J* = 7,5 y 1,5 Hz, 1H); 7,33-7,27 (m, 5H); 6,03 (s, 1H); 2,61 (s. a., 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 137,9 (s); 132,8 (s); 131,7 (2d); 129,8 (d); 129,7 (d); 128,6 (d); 128,4 (d); 128,3 (2d); 127,2 (d); 122,2 (s); 87,5 (s); 86,6 (s); 62,4 (d).

(*R*)-3-Fenil-1-(2-nitrofenil)-2-propin-1-ol (12p).[101]



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (90:10). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 14,6 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 17,0 min, con un 32% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ -12,4 (*c* 0,53; $CHCl_3$). EM(IE) 253 (M^+, 0,1); 236 (6); 208 (30); 190 (86); 105 (100). HRMS 253,0767, $C_{15}H_{11}NO_3$ requiere 253,0739. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,99 (td, *J* = 7,5 y 1,5 Hz, 2H); 7,69 (td, *J* = 7,5 y 1,5 Hz, 1H); 7,51 (td, *J* = 7,5 y 1,5 Hz, 1H); 7,46-7,42 (m, 2H); 7,33-7,28 (m, 3H); 6,21 (s, 1H); 3,47 (s.a., 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 148,1 (s); 135,4 (s); 133,8 (d); 131,8 (2d); 129,5 (d); 129,3 (d); 128,8 (d); 128,3 (2d); 125,0 (d); 121,9 (s); 86,8 (s); 86,5 (s); 61,9 (d).

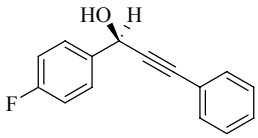
(*R*)-3-Fenil -1-(2-metoxifenil)-2-propin-1-ol (12q).[108]



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (90:10). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 16,1 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r =

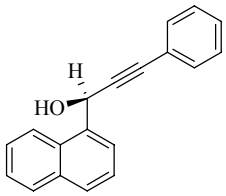
18,1 min, con un 59% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ -5,8 (*c* 0,55; $CHCl_3$). EM(IE) 238 (M^+, 38); 223 (100); 207 (37). HRMS 238,0985, $C_{16}H_{14}O_2$ requiere 238,0994. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,68 (dd, *J* = 7,5 y 1,6 Hz, 1H); 7,52-7,50 (m, 2H); 7,37-7,24 (m, 4H); 7,02 (td, *J* = 7,5 y 1,0 Hz, 1H); 6,94 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 5,97 (s, 1H); 3,91 (s, 3H); 3,22 (s. a., 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 156,7 (s); 131,7 (2d); 129,6 (d); 128,7 (s); 128,3 (d); 128,1 (2d); 127,9 (d); 122,6 (s); 120,8 (d); 110,8 (d); 88,3 (s); 85,9 (s); 61,4 (d); 55,5 (q).

(*R*)-3-Fenil-1-(4-fluorofenil)-2-propin-1-ol (12s).[108]



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (93:7). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 9,5 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 27,4 min, con un 88% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +5,2 (*c* 0,51; $CHCl_3$). EM(IE) 226 (M^+, 100); 197 (51); 209 (34); 129 (32). HRMS 226,0790, $C_{15}H_{11}FO$ requiere 226,0794. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,62-7,55 (m, 2H); 7,50-7,44 (m, 2H); 7,36-7,29 (m, 3H); 7,09 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H); 5,68 (s, 1H); 2,23 (s. a., 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,7 (s, $J_{C\text{-}F}$ (d) = 245,0 Hz); 136,4 (s, $J_{C\text{-}F}$ (d) = 3,4 Hz); 131,7 (2d); 128,7 (2d, $J_{C\text{-}F}$ (d) = 7,8 Hz); 128,5 (d); 128,3 (2d); 122,2 (s); 115,5 (2d, $J_{C\text{-}F}$ (d) = 21,9 Hz); 88,4 (s); 86,8 (s); 64,4 (d).

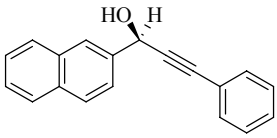
(*R*)-3-Fenil-1-(naftalen-1-il)-2-propin-1-ol (12t).[115d]



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (95:5). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralpack AD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 22,9 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 17,1 min, con un 80% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ -19,8 (*c* 0,48; $CHCl_3$). EM(IE) 258 (M^+, 100); 241 (30); 229 (69). HRMS 258,1047, $C_{19}H_{14}O$ requiere 258,1045. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,39 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H); 7,96-7,86 (m, 3H); 7,62-7,48 (m, 5H); 7,34-7,32 (m, 3H); 6,36 (s, 1H); 2,54 (s. a., 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 135,7 (s); 134,0 (s); 131,8 (2d); 130,6 (s); 129,4 (d); 128,8 (d);

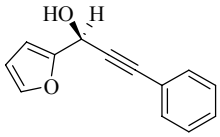
128,6 (d); 128,3 (2d); 126,5 (d); 125,9 (d); 125,3 (d); 124,7 (d); 123,9 (d); 122,5 (s); 88,6 (s); 87,3 (s); 63,4 (d).

(*R*)-3-Fenil-1-(naftalen-2-il)-2-propin-1-ol (12u).[101]



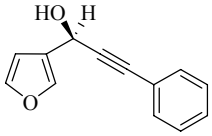
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (95:5). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralpack AD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 16,1 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 55,9 min, con un 89% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ -10,8 (*c* 0,54; $CHCl_3$). EM(IE) 258 (M^+, 100); 241 (21); 229 (49). HRMS 258,1054, $C_{19}H_{14}O$ requiere 258,1045. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8,06 (s, 1H); 7,92-7,83 (m, 3H); 7,74 (dd, *J* = 8,1 y 1,5 Hz, 1H); 7,55-7,47 (m, 4H); 7,35-7,31 (m, 3H); 5,87 (s, 1H); 2,22 (s. a., 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 137,9 (s); 133,2 (s); 133,1 (s); 131,8 (2d); 128,64 (d); 128,60 (d); 128,3 (2d); 128,2 (d); 127,7 (d); 126,32 (d); 126,25 (d); 125,5 (d); 124,6 (d); 122,3 (s); 88,6 (s); 86,9 (s); 65,2 (d).

(*S*)-3-Fenil-1-(furan-2-il)-2-propin-1-ol (12v).[116]



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (90:10). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 10,3 min, enantiómero minoritario (*R*) t_r = 21,1 min, con un 83% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +34 (*c* 0,58; $CHCl_3$). EM(IE) 198 (M^+, 19); 181 (26); 141 (100). HRMS 198,0673, $C_{13}H_{10}O_2$ requiere 198,0681. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,50-7,40 (m, 3H); 7,35-7,25 (m, 3H); 6,51 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 6,36 (dd, *J* = 5,4 y 3,0 Hz, 1H); 5,68 (s, 1H); 2,50 (s. a., 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 152,9 (s); 143,1 (d); 131,8 (2d); 128,8 (d); 128,3 (2d); 122,0 (s); 110,4 (d); 107,9 (d); 86,1 (s); 85,8 (s); 58,6 (d).

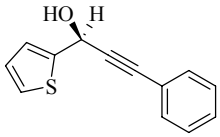
(*S*)-3-Fenil-1-(furan-3-il)-2-propin-1-ol (12w).[117]



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (90:10). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 9,6 min, enantiómero minoritario (*R*) t_r = 24,7 min, con un 89% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +3,0 (*c* 0,53; $CHCl_3$). EM(IE) 198 (M^+, 57); 181 (24); 169 (42); 141 (100). HRMS 198,0659, $C_{13}H_{10}O_2$ requiere 198,0681. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,58 (s, 1H); 7,47-7,40 (m, 3H); 7,35-7,25 (m, 3H); 6,56 (s, 1H); 5,61 (s, 1H); 2,11 (s. a., 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 143,7 (d); 140,2 (d); 131,7 (2d); 128,7 (d); 128,3 (2d); 126,4 (s); 122,2 (s); 109,2 (d); 88,1 (s); 85,1 (s); 57,7 (d).

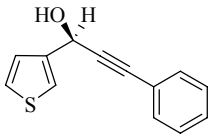
(*S*)-3-Fenil-1-(tiofen-2-il)-2-propin-1-ol (12x).

Este compuesto ha sido descrito en forma racémica.[153]



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (92:8). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 11,2 min, enantiómero minoritario (*R*) t_r = 23,2 min, con un 90% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +20 (*c* 0,57; $CHCl_3$). EM(IE) 214 (M^+, 23); 197 (15); 185 (30); 102 (100). HRMS 214,0456, $C_{13}H_{10}OS$ requiere 214,0452. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51-7,40 (m, 2H); 7,37-7,20 (m, 4H); 7,23 (dt, *J* = 3,6 y 0,9 Hz, 1H); 7,00 (dd, *J* = 5,0 y 3,5 Hz, 1H); 5,88 (d. a., *J* = 6,0 Hz, 1H); 2,53 (d. a., *J* = 6,0 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 144,6 (s); 131,8 (2d); 128,8 (d); 128,3 (2d); 126,8 (d); 126,1 (d); 125,6 (d); 122,1 (s); 87,9 (s); 86,0 (s); 60,7 (d).

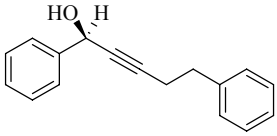
(*S*)-3-(Fenil)-1-(tiofen-3-il)-2-propin-1-ol (12y).[117]



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (90:10). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 11,5 min, enantiómero minoritario (*R*) t_r = 30,8 min, con un 88% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +0,4 (*c* 0,5; $CHCl_3$). EM(IE) 214 (M^+, 23); 197 (15); 185

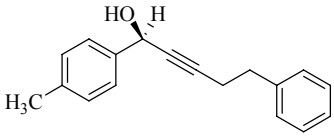
(30); 102 (100). HRMS 214,0456, $C_{13}H_{10}OS$ requiere 214,0452. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51-7,40 (m, 3H); 7,39-7,20 (m, 5H); 5,71 (s, 1H); 2,18 (s. a., 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 142,0 (s); 131,7 (2d); 128,6 (d); 128,3 (2d); 126,6 (d); 126,4 (d); 122,7 (d); 122,3 (s); 88,5 (s); 85,8 (s); 61,0 (d).

(*R*)-1,5-Difenil-2-pentin-1-ol (13a).[117]



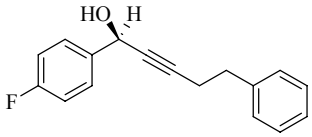
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (90:10). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 15,7 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 27,4 min, con un 88% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +13,0 (*c* 0,52; $CHCl_3$). EM(IE) 236 (M^+, 98); 218 (61); 91 (100). HRMS 236,1195, $C_{17}H_{16}O$ requiere 236,1201. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,45 (dd, *J* = 7,8 y 2,2 Hz, 2H); 7,40-7,15 (m, 8H); 5,41 (s, 1H); 2,85 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,56 (td, *J* = 7,5 y 1,8 Hz, 2H); 2,13 (s. a., 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141,0 (s); 140,4 (s); 128,5 (2d); 128,5 (2d); 128,4 (2d); 128,2 (d); 126,6 (2d); 126,3 (d); 86,7 (s); 80,7 (s); 64,7 (d); 34,8 (t); 20,9 (t).

(*R*)-5-Fenil-1-(4-metilfenil)-2-pentin-1-ol (13k).



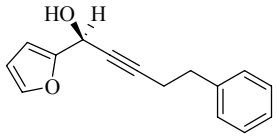
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (95:5). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 11,4 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 22,2 min, con un 87% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +16,3 (*c* 0,56; $CHCl_3$). EM(IE) 250 (M^+, 27); 235 (17); 217 (5); 119 (33); 91 (100). HRMS 250,1353, $C_{18}H_{18}O$ requiere 250,1358. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,28 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 7,25-7,10 (m, 5H); 7,08 (d, *J* = 7,8 Hz, 2H); 5,31 (s, 1H); 2,78 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,49 (td, *J* = 7,5 y 1,8 Hz, 2H); 2,28 (s, 3H); 2,00 (s. a., 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 140,5 (s); 138,2 (s); 138,0 (s); 129,2 (2d); 128,5 (2d); 128,4 (2d); 126,6 (2d); 126,3 (d); 86,5 (s); 80,9 (s); 64,6 (d); 34,9 (t); 21,1 (q); 21,0 (t).

(*R*)-5-Fenil-1-(4-fluorofenil)-2-pentin-1-ol (13s).[117]



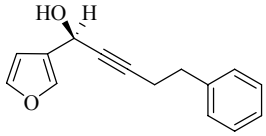
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (93:7). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 12,3 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 34,8 min, con un 90% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +17,6 (*c* 0,54; $CHCl_3$). EM(IE) 254 (M^+, 27); 236 (39); 91 (100). HRMS 254,1084, $C_{17}H_{15}FO$ requiere 254,1107. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (dd, *J* = 8,7 y 5,4 Hz, 2H); 7,32-7,17 (m, 5H); 7,01 (t, *J* = 8,7 Hz, 2H); 5,39 (s, 1H); 2,85 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,58 (td, *J* = 7,5 y 2,1 Hz, 2H); 2,01 (s. a., 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,5 (s, $J_{C\text{-}F}$ (d) = 245,0 Hz); 140,3 (s); 136,8 (s, $J_{C\text{-}F}$ (d) = 3,4 Hz); 128,47 (2d); 128,42 (2d, $J_{C\text{-}F}$ (d) = 7,0 Hz); 128,38 (2d); 126,4 (d); 115,3 (2d, $J_{C\text{-}F}$ (d) = 21,4 Hz); 87,0 (s); 80,6 (s); 64,0 (d); 34,7 (t); 20,9 (t).

(*S*)-5-Fenil-1-(furan-2-il)-2-pentin-1-ol (3v).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (90:10). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 13,9 min, enantiómero minoritario (*R*) t_r = 21,7 min, con un 90% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +14,2 (*c* 0,54; $CHCl_3$). EM(IE) 226 (M^+, 6); 208 (3); 91 (100). HRMS 226,0994, $C_{15}H_{14}O_2$ requiere 226,0994. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,32 (s, 1H); 7,25-7,10 (m, 5H); 6,25 (s, 2H); 5,34 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H); 2,79 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,49 (td, *J* = 7,5 y 1,8 Hz, 2H); 2,21 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 153,4 (s); 142,8 (d); 140,3 (s); 128,43 (2d); 128,38 (2d); 126,3 (d); 110,3 (d); 107,5 (d); 86,0 (s); 78,2 (s); 58,2 (d); 34,7 (t); 20,9 (t).

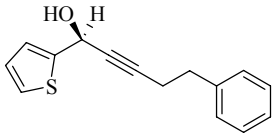
(*S*)-5-Fenil-1-(furan-3-il)-2-pentin-1-ol (13w).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (90:10). El exceso enantiomérico se determinó

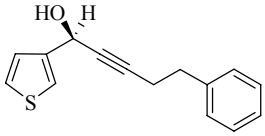
por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*S*) t_r =11,9 min, enantiómero minoritario (*R*) t_r =22,6 min, con un 92% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +12,3 (*c* 0,52; $CHCl_3$). EM(IE) 226 (M^+, 50); 208 (11); 91 (100). HRMS 226,1000, $C_{15}H_{14}O_2$ requiere 226,0994. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H); 7,26-7,10 (m, 6H); 6,37 (s, 1H); 5,27 (t no resuelto, *J* = 1,5 Hz, 1H); 2,78 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,49 (td, *J* = 7,5 y 1,8 Hz, 2H); 1,88 (s.a., 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 143,5 (d); 140,4 (s); 140,1 (d); 128,45 (2d); 128,40 (2d); 126,8 (s); 126,4 (d); 109,1 (d); 85,1 (s); 80,2 (s); 57,4 (d); 34,8 (t); 20,8 (t).

(*S*)-5-Fenil-1-(tiofen-2-il)-2-pentin-1-ol (13x).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (90:10). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 14,7 min, enantiómero minoritario (*R*) t_r = 30,6 min, con un 91% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +27,5 (*c* 0,57; $CHCl_3$). EM(IE) 242 (M^+, 10); 110 (100). HRMS 242,0758, $C_{15}H_{14}OS$ requiere 242,0765. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,25-7,15 (m, 6H); 6,99 (d, *J* = 3,3 Hz, 1H); 6,87 (dd, *J* = 5,4 y 3,3 Hz, 1H); 5,54 (s, 1H); 2,79 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,50 (td, *J* = 7,5 y 1,8 Hz, 2H); 2,28 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145,2 (s); 140,4 (s); 128,44 (2d); 128,39 (2d); 126,6 (d); 126,3 (d); 125,8 (d); 125,4 (d); 86,2 (s); 80,2 (s); 60,4 (d); 34,7 (t); 20,9 (t).

(*S*)-5-Fenil-1-(tiofen-3-il)-2-pentin-1-ol (13y).

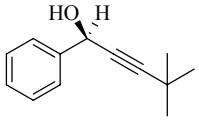


Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (98:2). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 14,7 min, enantiómero minoritario (*R*) t_r = 29,9 min, con un 89% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +15,4 (*c* 0,51; $CHCl_3$). EM(IE) 242 (M^+, 100); 224 (10); 91 (61). HRMS 242,0771, $C_{15}H_{14}OS$ requiere 242,0765. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35-7,10 (m, 7H); 7,05 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H); 5,37 (s, 1H); 2,79 (t, *J* = 7,5 Hz, 2H); 2,50 (td, *J* = 7,5 y 1,8 Hz, 2H); 1,96

(s.a., 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 142,5 (s); 140,4 (s); 128,5 (2d); 128,4 (2d); 126,4 (d); 126,3 (d); 122,5 (d); 85,8 (s); 80,6 (s); 60,6 (d); 34,8 (t); 20,8 (t).

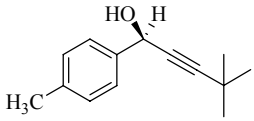
(*R*)-1-Fenil-4,4-dimetil-2-pentin-1-ol (14a).

Este compuesto ha sido descrito en forma racémica. [153]



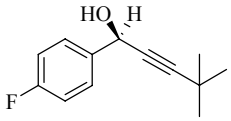
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (95:5). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 5,8 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 4,7 min, con un 67% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +18,8 (*c* 0,51; $CHCl_3$). EM(IE) 188 (M^+, 100); 173 (16); 158 (21). HRMS 188,1191, $C_{13}H_{16}O$ requiere 188,1201. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,53 (d, *J* = 6,3 Hz, 2H); 7,40-7,25 (m, 3H); 5,42 (s, 1H); 2,08 (s, 1H); 1,24 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141,3 (s); 128,4 (2d); 128,1 (d); 126,7 (2d); 95,8 (s); 78,3 (s); 64,7 (d); 30,9 (3q); 27,5 (s).

(*R*)-4,4-Dimetil-1-(4-metilfenil)-2-pentin-1-ol (14k).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (95:5). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralpack AD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 5,9 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 5,2 min, con un 66% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +20,1 (*c* 0,56; $CHCl_3$). EM(IE) 202 (M^+, 91); 187 (100); 172 (27); 145 (58). HRMS 202,1359, $C_{14}H_{18}O$ requiere 202,1358. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 5,41 (s, 1H); 2,36 (s, 3H); 2,08 (s.a., 1H); 1,27 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 138,5 (s); 137,9 (s); 129,1 (2d); 126,7 (2d); 95,5 (s); 78,5 (s); 64,5 (d); 30,9 (3q); 27,5 (s); 21,1 (q).

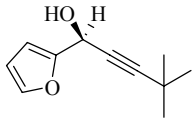
(*R*)-1-(4-Fluorofenil)-4,4-dimetil-2-pentin-1-ol (14s).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (95:5). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 5,0 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 4,6 min, con

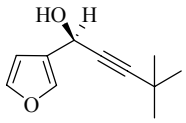
un 65% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +20,3 (*c* 0,57; $CHCl_3$). EM(IE) 206 (M^+, 100); 123 (42); 69 (36). HRMS 206,1115, $C_{13}H_{15}FO$ requiere 206,1107. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,51 (dd, *J* = 8,4 y 5,4 Hz, 2H); 7,05 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H); 5,42 (s, 1H); 2,14 (s.a., 1H); 1,26 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,5 (s, $J_{C\text{-}F}$ (d) = 244,4 Hz); 137,1 (s, $J_{C\text{-}F}$ (d) = 2,8 Hz); 128,5 (2d, $J_{C\text{-}F}$ (d) = 7,8 Hz); 115,3 (2d, $J_{C\text{-}F}$ (d) = 21,1 Hz); 96,1 (s); 78,2 (s); 64,0 (d); 30,9 (3q); 27,5 (s).

(*S*)-1-(Furan-2-il)-4,4-dimetil-2-pentin-1-ol (14v).



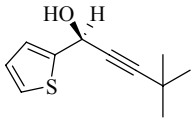
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (93:7). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 5,6 min, enantiómero minoritario (*R*) t_r = 5,3 min, con un 85% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +16,8 (*c* 0,53; $CHCl_3$). EM(IE) 178 (M^+, 85); 163 (82); 135 (66); 121 (97); 91 (100). HRMS 178,1003, $C_{11}H_{14}O_2$ requiere 178,0994. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,38 (m, 1H); 6,40 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H); 6,32 (dd, *J* = 3,0 y 2,1 Hz, 1H); 5,41 (s, 1H); 2,23 (s.a., 1H); 1,24 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 153,8 (s); 142,8 (d); 110,2 (d); 107,5 (d); 94,8 (s); 75,9 (s); 58,2 (d); 30,8 (3q); 27,4 (s).

(*S*)-1-(Furan-3-il)-4,4-dimetil-2-pentin-1-ol (14w).



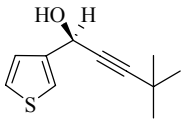
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (90:10). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 0,5 mL/min), enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 9,5 min, enantiómero minoritario (*R*) t_r = 9,1 min, con un 90% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +16,2 (*c* 0,56; $CHCl_3$). EM(IE) 178 (M^+, 84); 163 (1); 121 (72); 91 (100). HRMS 178,1003, $C_{11}H_{14}O_2$ requiere 178,0994. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,47 (s, 1H); 7,36 (t no resuelto, 1H); 6,47 (d no resuelto, 1H); 5,34 (s, 1H); 1,94 (s.a., 1H); 1,23 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 143,5 (d); 140,1 (d); 127,1 (s); 109,3 (d); 94,1 (s); 77,9 (s); 57,4 (d); 30,8 (3q); 27,4 (s).

(*S*)-4,4-Dimetil-1-(tiofen-2-il)-2-pentin-1-ol (14x).



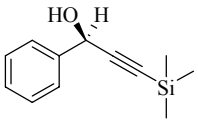
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (95:5). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 5,7 min, enantiómero minoritario (*R*) t_r = 5,1 min, con un 90% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +38,4 (*c* 0,51; $CHCl_3$). EM(IE) 194 (M^+, 100); 179 (17). HRMS 194,0759, $C_{11}H_{14}OS$ requiere 194,0765. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,26 (dd, *J* = 4,8 y 1,5 Hz, 1H); 7,13 (dt, *J* = 3,5 y 1,5 Hz, 1H); 6,95 (dd, *J* = 4,8 y 3,5 Hz, 1H); 5,60 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H); 2,33 (d, *J* = 5,6 Hz, 1H); 1,25 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 145,7 (s); 126,7 (d); 125,8 (d); 125,3 (d); 95,1 (s); 78,0 (s); 60,3 (d); 30,7 (3q); 27,4 (s).

(*S*)-4,4-Dimetil-1-(tiofen-3-il)-2-pentin-1-ol (14y).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (95:5). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralcel OD-H, hexano:*i*-PrOH 90:10, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 5,5 min, enantiómero minoritario (*R*) t_r = 5,0 min, con un 77% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +17,7 (*c* 0,57; $CHCl_3$). EM(IE) 194 (M^+, 100); 179 (24); 164 (13). HRMS 194,0753, $C_{11}H_{14}OS$ requiere 194,0765. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,35 (dt, *J* = 3,0 y 1,2 Hz, 1H); 7,28 (dd, *J* = 4,8 y 3,0 Hz, 1H); 7,17 (dd, *J* = 4,8 y 1,2 Hz, 1H); 5,44 (s, 1H); 2,05 (s.a., 1H); 1,25 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 142,9 (s); 126,5 (d); 126,2 (d); 122,4 (d); 94,9 (s); 78,3 (s); 60,6 (d); 30,9 (3q); 27,4 (s).

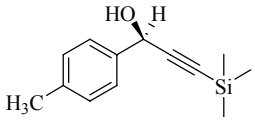
(*R*)-1-Fenil-3-(trimetilsilil)-2-propin-1-ol (16a).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (97:3). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralpack AD-H, hexano:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 7,4 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 6,5, con un 52% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +11,2 (*c* 0,58; $CHCl_3$). EM(IE) 204 (M^+, 100); 189 (5); 161 (88); 73 (49). HRMS 204,0978, $C_{12}H_{16}OSi$ requiere 204,0970. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,55 (dd, *J* = 8,1 y 1,2 Hz, 2H); 7,43-7,29 (m, 3H); 5,46 (s, 1H); 2,19 (s.a., 1H); 0,21 (s, 9H).

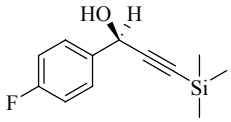
RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 140,3 (s); 128,6 (2d); 128,4 (d); 126,7 (2d); 104,9 (s); 91,6 (s); 65,0 (d); -0,2 (3q).

(*R*)-1-(4-Metilfenil)-3-(trimetilsilil)-2-propin-1-ol (16k).



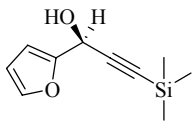
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (95:5). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralpack AD-H, hexano:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 8,2 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 6,7 min, con un 51% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +13,3 (*c* 0,52; $CHCl_3$). EM(IE) 218 (M^+, 100); 203 (86); 175 (43). HRMS 218,1130, $C_{13}H_{18}OSi$ requiere 218,1127. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,43 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 7,19 (d, *J* = 8,4 Hz, 2H); 5,42 (s, 1H); 2,36 (s, 3H); 2,15 (s.a., 1H); 0,20 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 138,2 (s); 137,5 (s); 129,3 (2d); 126,7 (2d); 105,1 (s); 91,3 (s); 64,8 (d); 21,2 (q); -0,2 (3q).

(*R*)-1-(4-Fluorofenil)-3-(trimetilsilil)-2-propin-1-ol (16s).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (95:5). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralpack AD-H, hexano:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*R*) t_r = 6,8 min, enantiómero minoritario (*S*) t_r = 6,1 min, con un 57% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +13,7 (*c* 0,54; $CHCl_3$). EM(IE) 222 (M^+, 51); 179 (100); 132 (86). HRMS 222,0883, $C_{12}H_{15}FOSi$ requiere 222,0876. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (dd, *J* = 8,4 y 5,4 Hz, 2H); 7,06 (t, *J* = 8,4 Hz, 2H); 5,43 (s, 1H); 2,22 (s.a., 1H); 0,21 (s, 9H); 0,05 (s, 1H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 162,7 (s, $J_{C\text{-}F}$ (d) = 245,5 Hz); 136,1 (s, $J_{C\text{-}F}$ (d) = 2,7 Hz); 128,6 (2d, $J_{C\text{-}F}$ (d) = 8,2 Hz); 115,4 (2d, $J_{C\text{-}F}$ (d) = 21,2 Hz); 104,6 (s); 91,9 (s); 64,3 (d); -0,2 (3q).

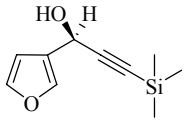
(*S*)-1-(Furan-2-il)-3-(trimetilsilil)-2-propin-1-ol (16v).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:dietiléter (90:10). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralpack AD-H, hexano:*i*-PrOH 95:5, 0,5 mL/min), enantiómero

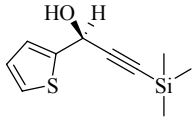
mayoritario (*S*) t_r = 13,2 min, enantiómero minoritario (*R*) t_r = 12,8 min, con un 74% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +16,2 (*c* 0,52; $CHCl_3$). EM(IE) 194 (M^+, 69); 179 (100); 161 (30); 151 (51); 104 (66); 99 (95). HRMS 194,0765, $C_{10}H_{14}O_2Si$ requiere 194,0763. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,41 (dd, *J* = 1,8 y 0,9 Hz, 1H); 6,45 (dd, *J* = 3,4 y 0,9 Hz, 1H); 6,34 (dd, *J* = 3,4 y 1,8 Hz, 1H); 5,45 (s, 1H); 2,41 (s.a., 1H); 0,20 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 152,8 (s); 143,0 (d); 110,3 (d); 107,9 (d); 102,2 (s); 90,9 (s); 58,5 (d); -0,3 (3q).

(*S*)-1-(Furan-3-il)-3-trimetilsilil-2-propin-1-ol (16w).



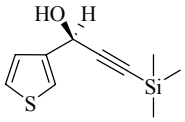
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (90:10). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralpack AD-H, hexano:*i*-PrOH 93:7, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 5,9 min, enantiómero minoritario (*R*) t_r = 5,4 min, con un 73% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +11,3 (*c* 0,59; $CHCl_3$). EM(IE) 194 (M^+, 100); 179 (58); 161 (30); 104 (86); 73 (54). HRMS 194,0773, $C_{10}H_{14}O_2Si$ requiere 194,0763. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,52 (m, 1H); 7,40 (t, *J* = 1,6 Hz, 1H); 6,50 (m, 1H); 5,38 (s, 1H); 2,12 (s.a., 1H); 0,20 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 143,6 (d); 140,3 (d); 126,1 (s); 109,2 (d); 104,4 (s); 90,0 (s); 57,7 (d); -0,2 (3q).

(*S*)-3-Trimetilsilil-1-(tiofen-2-il)-2-propin-1-ol (16x).



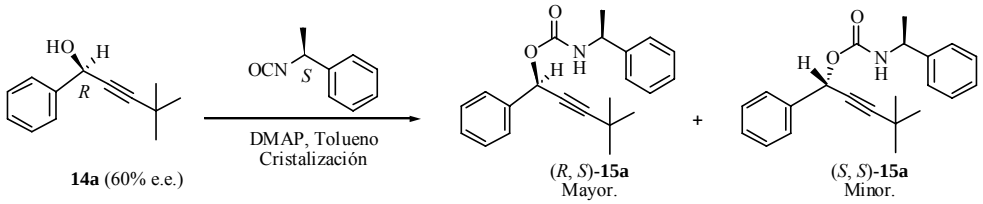
Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:dietiléter (85:15). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralpack AD-H, hexano:*i*-PrOH 95:5, 0,5 mL/min), enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 14,8 min, enantiómero minoritario (*R*) t_r = 13,0 min, con un 63% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +28,7 (*c* 0,57; $CHCl_3$). EM(IE) 210 (M^+, 100); 195 (9); 167 (97); 120 (91). HRMS 210,0532, $C_{10}H_{14}OSiS$ requiere 210,0535. RMN ^1H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,30 (dd, *J* = 5,0 y 0,9 Hz, 1H); 7,18 (dt no resuelto, *J* = 3,5 Hz, 1H); 6,98 (dd, *J* = 5,0 y 3,5 Hz, 1H); 5,64 (s, 1H); 2,40 (s.a., 1H); 0,22 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 144,3 (s); 126,7 (d); 126,2 (d); 125,7 (d); 104,0 (s); 91,2 (s); 60,6 (d); -0,3 (3q).

(*S*)-3-Trimetilsilil-1-(tiofen-3-il)-2-propin-1-ol (16y).



Se purificó por cromatografía flash eluyendo con hexano:AcOEt (90:10). El exceso enantiomérico se determinó por HPLC (Chiralpack AD-H, hexano:*i*-PrOH 95:5, 1 mL/min), enantiómero mayoritario (*S*) t_r = 8,0 min, enantiómero minoritario (*R*) t_r = 6,8 min, con un 69% e.e. $[\alpha]_D^{25}$ +13,9 (*c* 0,56; $CHCl_3$). EM(IE) 210 (M^+, 100); 195 (3); 167 (36); 120 (13). HRMS 210,0535, $C_{10}H_{14}OSiS$ requiere 210,0535. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,40 (m, 1H); 7,32 (dd, *J* = 5,1 y 3,0 Hz, 1H); 7,18 (dd, *J* = 5,1 y 1,2 Hz, 1H); 5,48 (s, 1H); 2,25 (s.a., 1H); 0,21 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 141,7 (s); 126,5 (d); 126,4 (d); 122,8 (d); 104,7 (s); 90,7 (s); 60,9 (d); -0,2 (3q).

5.4.3. DETERMINACIÓN DE LA ESTEREOQUÍMICA DEL PRODUCTO 14a. SÍNTESIS DEL CARBAMATO 15a



Una disolución de (*R*)-1-fenil-4,4-dimetil-2-pentin-1-ol (**14a**) (83,4 mg, 0,44 mmol, e.e.=67 %), isocianato de (*S*)-feniletilamina (113 µL, 0,72 mmol) y una cantidad catalítica de 4-dimetilaminopiridina en tolueno (1,7 mL) se agitó a 80 ºC bajo atmósfera de nitrógeno durante 24 h. El disolvente se eliminó a presión reducida y el residuo se diluyó en diclorometano y se lavó con disolución acuosa saturada de $NaHCO_3$ y salmuera. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y después de filtrar se concentró a presión reducida. La purificación por cromatografía de columna sobre sílica gel condujo a 121,5 mg (85 %) de una mezcla de dos carbamatos diastereoméricos. El diastereómero mayoritario se pudo obtener puro (43 mg) por recristalización en 0,4 mL de tolueno. Una segunda recristalización de tolueno permitió obtener un cristal adecuado para análisis por difracción de rayos X.

Diastereómero mayoritario (*R*, *S*): P.f 128,0-129,0 ºC (tolueno). $[\alpha]_D^{25}$ –13,2 (*c* 0,55; $CHCl_3$). EM(FAB) 335,1889 (M^+; 0,5); 171 (100). HRMS 335,1890 $C_{22}H_{25}NO_2$ requiere 335.1885. RMN ^{1}H (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,54 (d no resuelto, 2H); 7,40-7,20 (m, 8H); 6,42 (s, 1H); 5,03 (d. a., *J* = 6.6 Hz, 1H); 4,84 (dq, *J* = 7,2 y 6,6 Hz, 1H); 1,44 (d, *J* = 7,2 Hz, 3H); 1.23 (s, 9H). RMN ^{13}C (75 MHz, $CDCl_3$) δ 154,5 (s); 143,4 (s); 138,2 (s); 128,6 (d); 128,5 (d); 128,4 (d); 127,7 (d); 127,3 (d); 125,9 (d); 96,2 (s); 75,4 (s); 66,6 (d); 50,8 (d); 30,7 (q); 27,5 (q); 22,4 (s). RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,50-7,20 (m, 10H); 6,28 (s, 1H); 4.63 (dq, *J* = 8,1 y 6,9 Hz, 1H); 1,29 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 1.17 (s, 9H). NMR ^{13}C (75 MHz, DMSO-d_6) δ 154,2 (s); 144,8 (s); 138,3 (s); 128,5 (d); 128,2 (d); 127,2 (d); 126,6 (d); 125,7 (d); 95,3 (s); 76,3 (s); 64,9 (d); 50,1 (d); 30,4 (q); 27,0 (q); 22,6 (s).

Diastereómero minoritario (*S*, *S*), señales significativas tomadas del espectro de la mezcla de diastereómeros: RMN ^{1}H (300 MHz, DMSO-d_6) δ 7,98 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H); 7,50-7,20 (m, 10H); 6,30 (s, 1H); 4,67 (dq, *J* = 8,1 y 6,9 Hz, 1H); 1,33 (d, *J* = 6,9 Hz, 3H); 1,21 (s, 9H).

6. CONCLUSIONES

1.- Se han sintetizado diversos compuestos con estructura de hidroxiamida (oxalamidas y mandelamidas) y se ha demostrado su utilidad como ligandos quirales en reacciones de adición enantioselectiva de reactivos organometálicos de cinc a compuestos carbonílicos.

2.- La síntesis de estas hidroxiamidas obedece a dos tipos de diseño diferentes. En el primero de ellos las hidroxiamidas presentan simetría C_2 y se sintetizaron por acoplamiento entre el ácido oxálico (y también malónico) y distintos aminoalcoholes quirales. En el segundo tipo de diseño las hidroxiamidas presentan simetría C_1 y se prepararon a partir del ácido (*S*)-mandélico y diferentes aminas.

3.- Las oxalamidas sintetizadas se ensayaron como ligandos en la reacción de adición enantioselectiva de dietilcinc a aldehIdos. Los mejores resultados se obtuvieron con el ligando **L4**, derivado del ácido oxálico y (2*S*)-1,1,2-trifenilaminoetanol. Las condiciones de reacción optimizadas implicaron la utilización de un 20% mol de **L4**, 3 equivalentes de Et_2Zn (1 M en hexano) utilizando como disolvente diclorometano a 0 ºC.

En presencia de 1,4 equivalentes de Ti(*i*-OPr)$_4$ el ligando **L4** catalizó la adición de Et_2Zn a aldehídos para dar los correspondientes alcoholes con configuración absoluta *S*. Los mejores resultados se obtuvieron con aldehídos *para*-sustituídos con débil carácter electrón-dador o electrón-aceptor.

En ausencia de Ti(*i*-OPr)$_4$ la reacción de adición de Et_2Zn catalizada por el ligando **L4** transcurrió con rendimientos y enantioselectividades inferiores, conduciendo al alcohol con configuración opuesta *R*.

4.- Las mandelamidas sintetizadas se ensayaron como ligandos en cuatro reacciones de adición enantioselectiva de reactivos organometálicos de cinc a compuestos carbonílicos: adición de dietilcinc a aldehidos, adición de dimetilcinc a aldehidos, adición de dimetilcinc a α-cetoésteres y adición de reactivos de alquinilcinc a aldehidos

5.- En la reacción de adición enantioselectiva de dietilcinc a aldehídos, la mandelamida **L14**, (*S*)-2-fenil-2-hidroxi-*N*-[(piridin-2-il)metil]acetamida, fue el ligando más eficaz obteniéndose los correspondientes alcoholes con una configuración absoluta *S*.

En esta reacción se utilizaron un 20% mol de **L14**, 3 equivalentes de Et_2Zn (1,1 M en tolueno) y se requirió la presencia de 1,4 equivalentes de Ti(*i*-OPr)$_4$. El disolvente empleado en la reacción y la temperatura influyeron en la enantioselectividad del alcohol resultante, de manera que los mejores resultados se observaron con tolueno como disolvente a -10 ºC.

Las enantioselectividades más elevadas se obtuvieron con aldehídos aromáticos *para*- y *meta*- sustituídos con grupos con débil carácter electrón-dador y electrón-aceptor, disminuyendo la enantioselectividad sensiblemente con aldehídos *orto*-sustituídos. Los aldehídos alifáticos también dieron buenos resultados con este sistema catalítico.

6.- En la reacción de adición enantioselectiva de dimetilcinc a aldehídos, la mandelamida **L11**, (*S*)-*N*-bencil-2-fenil-2-hidroxiacetamida condujo a los mejores resultados dando los correspondientes alcoholes con configuración absoluta *S*.

Las condiciones optimizadas de reacción implicaron la adición de un 20% mol de **L11**, 6 equivalentes de Me_2Zn (2M en tolueno), en presencia de 1,4 equivalentes de Ti(*i*-OPr)$_4$ utilizando diclorometano como disolvente a 0 ºC. En este sistema catalítico la influencia del disolvente y la temperatura sobre los resultados fue menor que en el caso anterior.

Con aldehídos aromáticos *orto*-sustituídos se obtuvieron enantioselectividades más elevadas que con sus análogos *meta*-sustituídos, los cuales, a su vez, también dieron excesos enantioméricos, en general, mayores que sus análogos *para*-sustituídos. Con aldehídos alifáticos la reacción transcurrió con enantioselectividades inferiores a los aromáticos.

7.- En la reacción de adición enantioselectiva de dimetilcinc a α-cetoésteres, la mandelamida **L11,** (*S*)-*N*-bencil-2-fenil-2-hidroxiacetamida, fue la más eficaz dando los correspondientes α-hidroxiésteres con configuración absoluta *S*.

Los mejores resultados se obtuvieron cuando se utilizó un 20% mol de **L11** y 6 equivalentes de Me_2Zn (2M en tolueno), en tolueno como disolvente a 0 ºC, no siendo necesaria la presencia de Ti(*i*-OPr)$_4$.

La enantioselectividades más elevadas se obtuvieron con α-cetoésteres etílicos, observándose un incremento del exceso enantiomérico con la presencia de grupos electrón-dadores en el anillo aromático unido al grupo carbonilo de cetona. Los rendimientos y enantioselectividades obtenidos fueron comparables a los descritos en la bibliografía con otros sistemas catalíticos más complejos.

8.- En la reacción de adición enantioselectiva de reactivos de alquinilcinc a aldehídos la mandelamida **L13**, (2*S*)-2-fenil-*N*-[(*S*)-1-feniletil]-2-hidroxiacetamida, que presenta dos centros estereogénicos, condujo a los mejores resultados. Con este ligando los alcoholes resultantes se obtuvieron con una configuración absoluta *S*, excepto en el caso de los sustratos heteroaromáticos en los cuales, debido al cambio de orden de prioridad al aplicar las reglas de Cahn-Ingold-Prelog, la configuración absoluta fue *R*.

Las condiciones optimizadas de reacción implicaron la adición de un 20% mol de **L13**, 7,2 equivalentes de alquino y 6 equivalentes de Me_2Zn (2M en tolueno) a 0ºC, no siendo necesaria la presencia de Ti(*i*-OPr)$_4$. La forma en la que se genera el reactivo de alquinilcinc fue crucial para el éxito de la reacción, la cual se llevó a cabo calentando a 70 ºC la mezcla ligando-alquino-Me_2Zn en tolueno.

Bajo estas condiciones de reacción se llevó a cabo la adición de diferentes alquinos terminales a aldehídos aromáticos con buenos resultados, siendo de destacar los obtenidos con aldehídos heteroaromáticos.

En cuanto a la estructura del alquino, se obtuvieron enantioselectividades buenas con fenilacetileno y 4-fenil-1-butino, mientras que con otros alquinos más voluminosos, como el *terc*-butilacetileno o el etiniltrimetilsilano condujeron a enantioselectividades inferiores.

7. BIBLIOGRAFÍA

1. *Green Chemistry. Frontiers in Benign Chemical Synthesis and Processes*. Anastas, P. T.; Williamson, T. C., Eds.; Oxford University Press: Oxford 1998.
2. (a) *Transition Metals for Organic Synthesis*. Beller, M.; Bolm, C., Eds; Wiley-VCH: Weinheim, 1998. (b) *Lewis Acids in Organic Synthesis.* Yamamoto, H. Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, 2000. (c) Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 346. (d) Rovis, T.; Evans, D. A. *Prog. Inorg. Chem.* **2001**, *50*, 1. (e) Bolm, C.; Hildebrand, J. P.; Muniz, K.; Hermanns, N. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2001**, *40*, 3285. (f) Alexakis, A.; Benhaim, C. *Eur. J. Org. Chem.* **2002**, 3221. (g) Pfaltz, A.; Blankenstein, J.; Hilgrat, R.; Hormann, E.; McIntyre, S.; Menges, F.; Schonleber, M.; Smidt, S. P.; Wustenberg, B.; Zimmermann, N. *Adv. Synth. Catal.* **2003**, *345*, 33. (h) Yamada, T.; Nagata, T.; Sugi, K. D.; Yorozu, K.; Ikeno, T.; Ohtsuka, Y.; Miyazaki, D.; Mukaiyama, T. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 4485. (i) Walsh, P. J. *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 739. (j) Trost, B. M. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5348. (k) Jorgersen, K. A. *Eur. J. Org. Chem.* **2004**, 2093. (l) Paloma, C.; Oiarbide, M.; Garcia, J. M. *Chem. Soc. Rev.* **2004**, *33*, 65. (m) McManus, H. A.; Guiry, P. J. *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 4151. (n) Ma, J. A.; Cahard, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **2004**, *43*, 4566. (o) Doyle, A. G.; Jacobsen, E. N. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 62.
3. *Transition Metals for Organic Synthesis*. Beller, M.; Bolm, C., Eds; Wiley-VCH: Weinheim, 1998; pp 467.
4. Pu, L.; Yu, H.-B. *Chem. Rev.* **2001**, *101*, 757.
5. Kitamura, M.; Suga, S.; Kawai, K.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1986**, *108*, 6071.
6. Takahashi, H.; Kawakita, T.; Ohno, M.; Yoshioka, M.; Kobayashi, S. *Tetrahedron*, **1992**, *48*, 5691.
7. Schmidt, B.; Seebach, D. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 99.
8. Wolf, C.; Francis, C. J.; Hawes, P. A.; Shah, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1733.
9. Superchi, S.; Giorgio, E.; Scafato, P.; Rosini, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1385.
10. Nugent, W. A. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1999**, 1369.

11. Soai, K; Yokoyama, S.; Hayasaka, T. *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 4264.
12. García-Delgado, N.; Fontes, M.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Verdaguer, X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 2085.
13. (a) Solà, L.; Reddy, K. S.; Vidal-Ferran, A.; Moyano, A.; Pericàs, M. A.; Riera, A.; Alvarez-Larena, A.; Piniella, J. F. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7078. (b) Fontes, M.; Verdaguer, X.; Solà, L.; Pericàs, M. A.; Riera, A. *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 2532.
14. Jimeno, C.; Vidal-Ferran, A.; Pericàs, M. A. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 3895.
15. Page, P. C. B.; Allin, S. M.; Maddocks, S. J.; Elsegood, M. R. J. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2827.
16. Behnen, W.; Mehler, T.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 1413.
17. Soai, K.; Ookawa, A.; Kaba, T.; Ogawa, K. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 7111.
18. (a) Shi, M.; Satoh, Y.; Makihara, T.; Masaki, Y. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 2109. (b) Shi, M.; Satoh, Y.; Masaki, Y. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 2547.
19. (a) Wallbaum, S.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 637. (b) Wilken, J.; Kossenjans, M.; Gröger, H.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2007. (c) Wilken, J.; Gröger, H.; Kossenjans, M.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2761. (d) Wassmann, S.; Wilken, J.; Martens, J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 4437.
20. Roudeau, R.; Gomez Pardo, D.; Cossy, J. *Tetrahedron* **2006**, *62*, 2388.
21. Paleo, M. R.; Cabeza, I.; Sardina, F. J. *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 2108.
22. (a) Cimarelli, C.; Palmieri, G.; Volpini, E. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2417. (b) Lu, J.; Xu, X.; Wang, S.; Wang, C.; Hu, Y.; Hu, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **2002**, 2900.
23. Panda, M.; Phuan, P.-W.; Kozlowski, M. C. *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 564.
24. (a) Cho, B.; Kim, N. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1996**, 2901. (b) Cho, B. T.; Kim, N. *Synth. Comun.* **1995**, *25*, 167. (c) Cho, B. T.; Kim, N. *Bull. Korean Chem. Soc.* **1994**, *15*, 931. (d) Cho, B. T.; Kim, N. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4115.
25. Bringmann, G.; Breuning, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 667.

26. Vyskocil, S.; Jaracz, S.; Smrcina, M.; Stícha, M.; Hanus, V.; Polásek, M.; Kocovsky, P. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7727.
27. (a) Watanabe, M. *Synlett* **1995**, *5*, 1050. (b) Watanabe, M.; Hashimoto, N.; Araki, S.; Butsugan, Y. *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 742.
28. Vilaplana, M. J.; Molina, P.; Arques, A.; Andrés, C.; Pedrosa, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 5.
29. Heaton, S. B.; Jones, G. B. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 1693.
30. Jones, G. B.; Heaton, S. B. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 261.
31. Zhong, Y.-W.; Lei, X.-S.; Lin, G.-Q. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 2251.
32. Huang, H.; Chen, H.; Hu, X.; Bai, C.; Zheng, Z. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 297.
33. Goanvic, D. L.; Holler, M.; Pale, P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 119.
34. Bai, X.-L.; Kang, C.-Q.; Liu, X.-D.; Gao, L.-X. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 727.
35. Glas, H.; Barz, M.; Thiel, W. R. *J. Organometallic Chem.* **2001**, *621*, 153.
36. Cozzi, P. G.; Papa, A.; Umani-Ronchi, A. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 4613.
37. Cozzi, P. G.; Kotrusz, P. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4940.
38. Danilova, T.; Rozenberg, V. I.; Starikova, Z. A.; Bräse, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 223.
39. (a) Yoshioka, M.; Kawakita, T.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 1657. (b) Takahashi, H.; Kawakita, T.; Yoshioka, M.; Kobayashi, S.; Ohno, M. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 7095.
40. Notwotny, S.; Vettel, S.; Knochel, P. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 4539.
41. (a) Shi, M.; Sui, W. *Tetrahedron: Asymmetry* **1999**, *10*, 3319. (b) Shi, M.; Sui, W. *Chirality* **2000**, *12*, 574.
42. Shi, M.; Sui, W.-S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 835.
43. Fleischer, R.; Braun, M. *Synlett* **1998**, 1441.
44. Ito, K.; Kimura, Y.; Okamura, H.; Katsuki, T. *Synlett* **1992**, 573.
45. Wu, K.-H.; Gau, H.-M. *Organometallics* **2004**, *23*, 580.
46. Yus, M.; Ramón, D. J.; Prieto, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 1573.
47. Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 2479.
48. Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron* **1998**, *54*, 5651.
49. Seebach, D.; Marti, R. E.; Hintermann, T. *Helv. Chim. Acta* **1996**, *79*, 1710.

50. (a) Zhang, X.; Guo, C. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 4947. (b) Guo, C.; Qiu, J.; Zhang, X.; Verdugo, D.; Larter, M. L.; Christie, R.; Kenney, P.; Walsh, P. J. *Tetrahedron* **1997**, *53*, 4145.
51. Qiu, J.; Guo, C.; Zhang, X. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 2665.
52. Hwang, C.-D.; Uang, B.-J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 3979.
53. (a) Pastor, I. M.; Adolfsson, H. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 1743. (b) Västilä, P.; Pastor, I. M.; Adolfsson, H. *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 2921.
54. Asami, M.; Inoue, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1997**, *70*, 1687.
55. Asami, M.; Watanabe, H.; Honda, K.; Inoue, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 4165.
56. Burguete, M. I.; Collado, M.; Escorihuela, J.; Galindo, F.; García-Verdugo, E.; Luis, S. V.; Vicent, M. J. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 6891.
57. (a) Poelert, M. A.; Hof, R. P.; Peper, N. C. M. W.; Kellogg, R. M. *Heterocycles* **1994**, *37*, 461. (b) Hof, R. P.; Poelert, M. A.; Peper, N. C. M. W.; Kellogg, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 31. (c) Fitzpatrick, K.; Hulst, R.; Kellogg, R. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1995**, *6*, 1861.
58. Seebach, D.; Plattner, D. A.; Beck, A. K.; Wang, Y. M.; Hunziker, D.; Petter, W. *Helv. Chem. Acta.* **1992**, *75*, 2171.
59. Seebach, D.; Beck, A. K.; Schmidt, B.; Wang, Y. M. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 4363.
60. Waldmann, H.; Weigerding, M. *Helv. Chem. Acta.* **1994**, *77*, 2111.
61. (a) Mori, M.; Nakai, T. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6233. (b) Balsells, J.; Davis, T. J.; Carroll, P.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10336.
62. (a) Zhang, F.-Y.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron*: *Asymetry* **1997**, *8*, 3651. (b) Shen, X.; Guo, H.; Ding, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4321.
63. Lipshutz, B. H.; Shin, Y.-J. *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 9515.
64. Chen, Y.; Yekta, S.; Martyn, J. P.; Zheng, J.; Yudin, A. K. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3433.
65. Itaru, S.; Kodaka, R.; Hosoi, K.; Soai, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2002**, *13*, 805.
66. Burguete, M. I.; Collado, M.; García-Verdugo, E.; Vicent, M. J.; Luis, S. V.; Graf von Keyserling, N.; Martens, J. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 1797.

67. (a) You, J.-S.; Shao, M.-Y.; Gau, H.-M. *Organometallics* **2000**, *19*, 3368. (b) Hu, Q.-S.; Huang, W.-S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 2798.
68. Heckel, A.; Seebach, D. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2000**, *39*, 163.
69. Mauleón, P.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2005**, 4961.
70. Wu, J.; Mampreian, D. M.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 4584.
71. Betancort, J. M.; García, C.; Walsh, P. J. *Synlett* **2004**, No. *5*, 749.
72. Dosa, P. I.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 445.
73. García, C.; LaRochelle, L. K.; Walsh, P. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 10970.
74. Yus, M; Ramón, D. J.; Prieto, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1103.
75. Forrat, V. J.; Prieto, O.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 4431.
76. (a) Comins, D. L.; Hong, H.; Saha, J. K.; Jianhua, G. *J. Org. Chem.* **1994**, *59*, 5120. (b) Senanayake, C. H.; Fang, K.; Grover, P.; Bakale, R. P.; Vandenbossche, C. P.; Wald, S. A. *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 819. (c) Sergeeva, N. N.; Golubev, A. S.; Hennig, L.; Burger, K. *Synthesis* **2003**, No. *6*, 915.
77. Evans, D. A.; Burgey, C. S.; Kozlowski, M. C.; Tregay, S. W *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, *121*, 686.
78. Juhl, K.; Gathergood, N.; Jorgensen, K. A. *Chem. Commun.* **2000**, 2211.
79. Kwiatkowski, P.; Chaladaj, W.; Jurczak, J. *Tetrahedron Lett.* **2004**, *45*, 5343.
80. DiMauro, E. F.; Kozlowski, M. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12668.
81. (a) DiMauro, E. F.; Kozlowski, M. C. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 3781. (b) Fennie, M. W.; DiMauro, E. F.; O'Brien, E. M., Venkatachalam, A.; Kozlowski, M. C. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 6249.
82. Funabashi, K.; Jachmann, M.; Kanai, M.; Shibasaki, M. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5489.
83. Wieland, L. C.; Deng, H.; Snapper, M. L.; Hoveyda, A. H. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 15453.
84. Pu, L. *Tetrahedron* **2003**, *59*, 9873.
85. Soai, K.; Niwa, S. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 833.
86. Niwa, S.; Soai, K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1990**, 937.
87. Okhlobystin, O. Y.; Zakharkin, L. I. *J. Organomet. Chem.* **1965**, *3*, 257.

88. Li, Z.; Upadhyay, V.; DeCamp, A. E.; DiMichele, L.; Reider, P. *Synthesis* **1999**, 1453.

89. (a) Frantz, D. E.; Fässler, R.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806. (b) Frantz, D. E.; Fässler, R.; Tomooka, C. S.; Carreira, E. M. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 373.

90. Anand, N. K.; Carreira, E. M. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 9687.

91. Boyall, D.; López, F.; Sasaki, H.; Frantz, D.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 4233.

92. El-Sayed, E.; Anand, N. K.; Carreira, E. M. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3017.

93. Sasaki, H.; Boyall, D.; Carreira, E. M. *Helv. Chim. Acta* **2001**, *84*, 964.

94. Chen, Z.; Xiong, W.; Jiang, B. *Chem. Commun.* **2002**, 2098.

95. Jiang, B.; Si, Y.-G. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8323.

96. Braga, A. L.; Appelt, H. R.; Silveira, C. C.; Wessjohann, L. A.; Schneider, P. H. *Tetrahedron* **2002**, *58*, 10413.

97. Kang, Y.-F.; Wang, R.; Liu, L.; Da, C.-S.; Yan, W.-J.; Xu, Z.-Q *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 863.

98. Watts, C. C.; Thoniyot, P.; Hirayama, L. C.; Romano, T.; Singaram, B. *Tetrahedron: Asymmetry* **2005**, *16*, 1829.

99. (a) Noyori, R.; Kitamura, M.; Okada, S.; Suga, S. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 4028. (b) Noyori, R.; Yamakawa, M. *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 6327. (c) Kitamura, M.; Suga, S.; Oka, H.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 9800. (d) Noyori, R.; Kitamura, M.; Oka, H. *Tetrahedron* **1999**, *55*, 3605.

100. Emmerson, D. P. G.; Hems, W. P.; Davis, B. G. *Org. Lett.* **2006**, *8*, 207.

101. Trost, B. M.; Weiss, A. H.; von Wangelin, A. J. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8.

102. Chelucci, G.; Conti, S.; Falorni, M.; Giacomelli, G. *Tetrahedron* **1991**, *47*, 8251.

103. Ishizaki, M.; Hoshino, O. *Tetrahedron: Asymmetry* **1994**, *5*, 1901.

104. Dahmen, S. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2113.

105. Pritchett, S.; Gantzel, P.; Walsh, P. J. *Organometallics* **1997**, *16*, 5130.

106. Xu, Z.; Wang, R.; Xu, J.; Da, C.-S.; Yan, W.-J.; Chen, C. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 5747.

107. Xu, Z.; Lin, L.; Xu, J.; Yan, W.; Wang, R. *Adv. Synth. Catal.* **2006**, *348*, 506.

108. Xu, Z.; Chen, C.; Xu, J.; Miao, M.; Yan, W.; Wang, R. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1193.

109. Ni, M.; Wang, R.; Han, Z.-J.; Mao, B.; Da, C.-S.; Liu, L.; Chen, C. *Adv. Synth. Catal.* **2005**, *347*, 1659.

110. Li, M.; Zhu, X.-Z.; Yuan, K.; Cao, B.-X.; Hou, X.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2004**, *15*, 219.

111. Kamble, R. M.; Singh, V. K. *Tetrahedron Lett.* **2003**, *44*, 5347.

112. Han, Z.-J.; Wang, R.; Zhou, Y.-F.; Liu, L. *Eur. J. Org. Chem.* **2005**, 934.

113. Fang, T.; Du, D.-M.; Lu, S.-F.; Xu, J. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 2081.

114. (a) Pu, L. *Chem. Rev.* **1998**, *98*, 2405. (b) Kočovský, P.; Vyskočil, Š.; Smrčina, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 3213. (c) Rosini, C.; Franzini, L.; Raffaelli, A.; Salvadori, P. *Synthesis* **1992**, 503. (d) Bringmann, G.; Walter, R.; Weirich, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 977. (e) Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581.

115. (a) Lu, G.; Li, X.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **2002**, 172. (b) Li, X.-S.; Lu, G.; Kwok, W. H.; Chan, A. S. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 12636. (c) Lu, G.; Li, X.-S.; Chen, G.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 449. (d) Moore, D.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1855. (e) Gao, G.; Moore, D.; Xie, R.-G.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4143.

116. Gao, G.; Xie, R.-G.; Pu, L. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 5417.

117. Takita, R.; Yakura, K.; Oshima, T.; Shibasaki, M. *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13760.

118. (a) Huang, W.-S.; Hu, Q.-S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 1364. (b) Huang, W.-S.; Hu, Q.-S.; Pu, L. *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 7940.

119. Moore, D.; Huang, W.-S.; Xu, M.-H.; Pu, L. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 8831.

120. Xu, M.-H.; Pu, L. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4555.

121. Lu, G.; Li, X.; Zhou, Z.; Chan, W. L.; Chan, A. S. C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 2147.

122. Li, Z.-B.; Pu, L. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1065.

123. (a) Frkanec, L.; Jokić, M.; Makarević, J.; Wolsperger, K.; Žinić, M.; *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 9716. (b) Štefanić, Z.; Kojić-Projić, B.; Džolić, Z.; Katalenić, D.; Žinić, M.; Medem, A. *Acta Cryst.* **2003**, *C59*, o286-o288. (c) Makarević, J.;

Jokić, M.; Raza, Z.; Štefanić, Z.; Kojić-Projić, B.; Žinić, M. *Chem. Eur. J.* **2003**, *9*, 5567.

124. Soai, K.; Ookawa, A. *J. Org. Chem.* **1986**, *51*, 4000.
125. Fleischer, R.; Wunderlich, H.; Braun, M. *Eur. J. Org. Chem.* **1998**, 1063.
126. Flores-Parra, A.; Suárez-Moreno, P.; Sánchez-Ruiz, S. A.; Tlahuextl, M.; Jaen-Gaspar, J.; Tlahuextl, H.; Salas-Coronado, R.; Cruz, A.; Nöth, H.; Contreras, R. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 1661.
127. Szmuszkovic, J. *J. Org. Chem.* **1964**, *29*, 843.
128. Bauer, T.; Tarasiuk, J. *Tetrahedron Lett.* **2002**, *43*, 687.
129. Braun, M. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1996**, *35*, 519.
130. (a) Zhang, H.; Chan, K. S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1999**, 381. (b) Prieto, O.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1629.
131. Berrisford, D. J.; Bolm, C.; Sharpless, K. B. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 1059.
132. Dave, R.; Sasaki, N. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2006**, *17*, 388.
133. Jones, G. B.; Huber, R. S.; Chapman, B. J. *Tetrahedron: Asymmetry* **1997**, *8*, 1797.
134. (a) Halm, C.; Kurth, M. J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1998**, *37*, 510.
135. (a) Malkov, A. V.; Spoor, P.; Vinader, V.; Kocovsky, P. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 509. (b) Sibi, M. P.; Venkatraman, L.; Liu, M.; Jasperse, C. P. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 8444. (c) Nugent, W. A. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 2133. (d) Cobb, A. J. A.; Marson, C. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 1547. (e) Wipf, P.; Wang, X. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1197. (f) Priego, J.; Mancheño, O. G.; Cabrera, S.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1346.
136. Braga, A. L.; Rubim, R. M.; Schrekker, H. S.; Wessjohann, L. A.; de Bolster, M. W. G.; Zeni, G.; Sehnem, J. A. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 3291.
137. Los α-hidroxiácidos se pueden preparar por diazotación de α-aminoácidos: (a) Xu, Y.; Chen, L.; Duan, X.; Meng, Y.; Jiang, L.; Li, M.; Zhao, G.; Li, Y. *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 4377. (b) Deechongkit, S.; You, S.; Kelly, J. W. *Org. Lett.* **2004**, *6*, 497.
138. Tanaka, K.; Hiratsuka, T.; Urbanczyk-Lipkowska, Z. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 3043.

139. (a) Duthaler, R. O.; Hafner, A. *Chem. Rev.* **1992**, *92*, 807. (b) Lake, F.; Moberg, C. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, *12*, 755.

140. (a) Corey, E. J.; Lee, T. *Chem. Commun.* **2001**, 1321. (b) Corey, E. J.; Barnes-Seeman, D.; Lee, T.; Goodman, S. N. *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6513. (c) Mackey, M. D.; Goodman, J. M. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1997**, 2383.

141. Riant, O.; Hannedonche, J. *Org. Biomol. Chem.* **2007**, *5*, 873.

142. Creary, X. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5026.

143. Demir, A. S.; Sesenoglu, O.; Aksoy-Cam, H.; Kaya, H.; Aydogan, K. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 1335.

144. Willardsen, J. A.; Dudley, D. A.; Cody, W. L.; Chi, L.; McClanahan, T. B.; Mertz, T. E.; Potoczak, R. E.; Narasimhan, L. S.; Holland, D. R.; Rapundalo, S. T.; Edmunds, J. J. *J. Med. Chem.* **2004**, *47*, 4089.

145. Normant, J. F. ; Piechucki, C. *Bulletin de la Societé Chimique de France* **1972**, Nº *6*, 2402.

146. (a) Haas, K.; Ponikwar, W.; Nöth, H.; Beck, W. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1998**, *37*, 1086. (b) Wagler, T. R.; Fang, Y.; Burrows, C. J. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 1584. (c) Dangel, B.; Clarke, M.; Haley, J.; Sames, D.; Polt, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 10865.

147. Lu, G.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. *Coor. Chem. Rev.* **2005**, *249*, 1736.

148. (a) Chan, K.-F.; Wong, H. N. C. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3991. (b) Chan, K.-F.; Wong, H. N. C. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 82.

149. (a) Yan, S.-M.; Nandy, S. K.; Selvakumar, A. R.; Fang, J.-M. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 3719. (b) Krishna, P. R.; Lavanya, B.; Ilangovan, A.; Sharma, G. V. M. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 4463. (c) Mohr, J. T.; Gribble, G. W.; Lin, S. S.; Eckenhoff, R. G.; Cantor, R. S. *J. Med. Chem.* **2005**, *48*, 4172.

150. Los signos de rotación óptica y los tiempos de retención del HPLC de los compuestos resultantes de la adición de fenilacetileno a benzaldehído y a 3-furilaldehído y el producto de adición de 4-fenil-1-butino a benzaldehído sintetizados aquí coinciden con los aportados por Shibasaki: Ref. 117 y Ref. Takita, R.; Fukuta, Y.; Tsuji, R.; Ohsima, T.; Shibasaki, M. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1363. En esos artículos la estereoquímica del compuesto de adición de fenilacetileno a 3-furilaldehído se da como *R*, probablemente debido a una

distracción en la aplicación de las reglas de Cahn-Ingold-Prelog. Sin embargo, el producto de Shibasaki está descrito como *S* en el Sci finder.

151. Jiang, B.; Feng, Y. *Tetrahedron Lett*. **2002**, *43*, 2975.
152. Njardarson, J. T.; Gaul, C.; Shan, D.; Huang, X.-Y.; Danishefsky, S. J. *J. Am. Chem. Soc*. **2004**, *126*, 1038.
153. Sakai, N.; Kanada, R.; Hirasawa, M.; Konakahara, T. *Tetrahedron* **2005**, *61*, 9298.