

QUIRALIDAD PLANAR EN CATALISIS ASIMÉTRICA

IMPORTANCIA DE LA CATALISIS ASIMÉTRICA

La ubicuidad del átomo de carbono estereogénico (carbono unido a cuatro sustituyentes distintos) determina que buena parte de los compuestos orgánicos conocidos sean quirales. Este hecho es aún más notorio en el caso de los compuestos orgánicos procedentes de fuentes naturales, pues la inmensa mayoría de los metabolitos primarios (carbohidratos, aminoácidos, proteínas, nucleótidos, etc.) y secundarios (terpenos, esteroides, alcaloides, etc.) presentan uno o, generalmente, varios carbonos estereogénicos, encontrándose en la naturaleza, salvo contadas excepciones, en una única forma enantiomérica (por ejemplo, los α -aminoácidos naturales son de la serie L o los carbohidratos son de la serie D). Como los receptores bioquímicos son siempre especies quirales enantioméricamente puras (generalmente proteínas), los dos enantiómeros de un compuesto quiral determinado pueden interactuar con receptores de distinta naturaleza, lo que se traduce en que suelen tener propiedades biológicas muy diferentes.¹ Entre los múltiples ejemplos existentes cabe mencionar que la asparagina de configuración (S) tiene sabor amargo mientras que la (R) asparagina tiene sabor dulce, que el (-) mentol presenta el típico olor mentolado mientras que su enantiómero es inodoro, que el enantiómero (R) del fluozifop actúa como herbicida mientras que su enantiómero es inactivo, o que el enantiómero (S,S) del captopril es el que presenta propiedades antihipertensivas mientras que su enantiómero (R,R) es inactivo.



Ramón Gómez Arrayás
ramon.gomez@uam.es



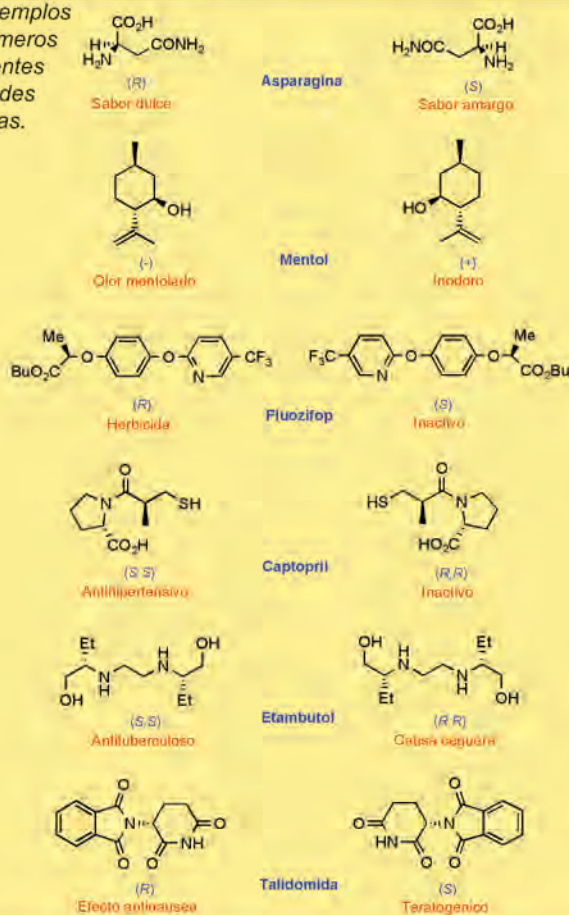
Juan Carlos Carretero
juancarlos.carretero@uam.es

Departamento de Química Orgánica.
Facultad de Ciencias. Universidad Autónoma de Madrid.

En otros casos las diferencias en la actividad biológica de ambos enantiómeros llegan a ser más dramáticas. Por ejemplo, el isómero (S,S) del etambutol se ha usado en el tratamiento de la tuberculosis mien-

tras que su enantiómero (R,R) causa ceguera, o el bien conocido caso de la talimomida,² comercializada en forma racémica a finales de los años 50 como tratamiento antinausea en los primeros meses del embarazo, demostrándose posteriormente que el enantiómero de configuración (S) podía provocar malformaciones muy severas en el feto, lo que condujo a su retirada del mercado a finales de los años 60. Casos como éste obligaron a la introducción de medidas legales mucho más estrictas para la comercialización de compuestos racémicos por parte de la industria farmacéutica y agroquímica.³ (Figura 1)

Figura 1: Ejemplos de enantiómeros con diferentes propiedades biológicas.



En consecuencia, hoy día que la síntesis orgánica busca niveles máximos de eficiencia química, resulta imprescindible mejorar y ampliar los procedimientos actuales de síntesis de compuestos enantiopuros. Estos nuevos métodos serán a su vez de extraordinaria utilidad para la industria química,⁴ especialmente la relacionada con la preparación de productos farmacéuticos, aditivos alimentarios, perfumes, cosméticos, pesticidas, productos agroquímicos y polímeros. Ante el objetivo general de preparar un determinado compuesto en forma enantioméricamente pura, las dos alternativas más utilizadas tradicionalmente consisten en la síntesis del racémico correspondiente y su posterior resolución con un agente quiral enantiopuro, frecuentemente un ácido carboxílico o amina de origen natural, o su síntesis por pasos a partir de un producto natural comercialmente asequible. Ambas alternativas son extremadamente útiles, existiendo múltiples ejemplos de su aplicación tanto a nivel académico como industrial. No obstante, presentan importantes limitaciones.

En el primer caso, salvo que el enantiómero no deseado pueda ser epimerizado y reciclado, el

rendimiento máximo en el compuesto buscado es del 50%. Por otra parte, es necesario un equivalente de agente de resolución y el compuesto a resolver debe presentar una funcionalización adecuada. Como ilustración de esta aproximación, en la **Figura 2** se muestra un método de síntesis del (S)-naproxeno (analgésico) mediante resolución de su racémico con (S) feniletilamina. En este caso el enantiómero no deseado, de configuración (R), se puede reciclar mediante racemización en presencia de una base.

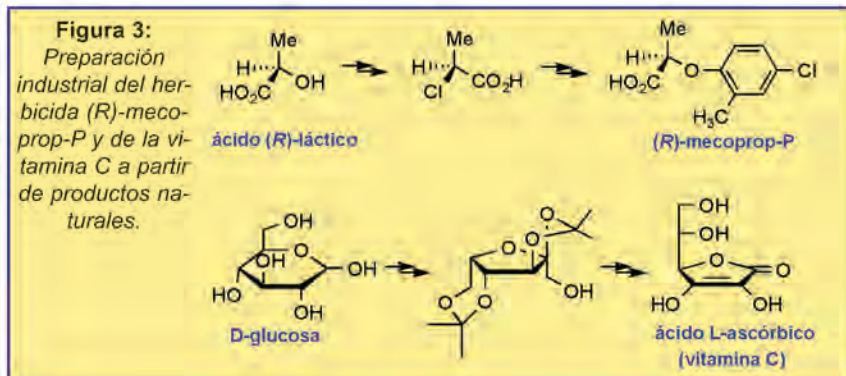
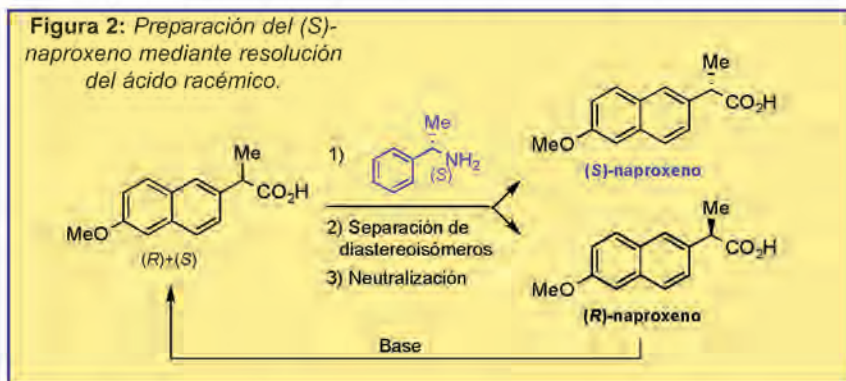
La segunda alternativa presenta la ventaja de que la pureza enantiomérica del producto final viene garantizada por la del propio producto natural utilizado como producto de partida (frecuentemente un α -aminoácido, α -hidroxiácido, monosacárido, terpeno o alcaloide), siempre que se eviten posibles reacciones de racemización. Como ejemplos ilustrativos de su aplicación a escala industrial, en la **Figura 3** se muestra de forma muy simplificada la síntesis del herbicida mecoprop-P a partir del ácido (R)-láctico y la síntesis del ácido ascórbico (vitamina C) a partir de la D-glucosa. No obstante, una seria limitación de esta aproximación es la

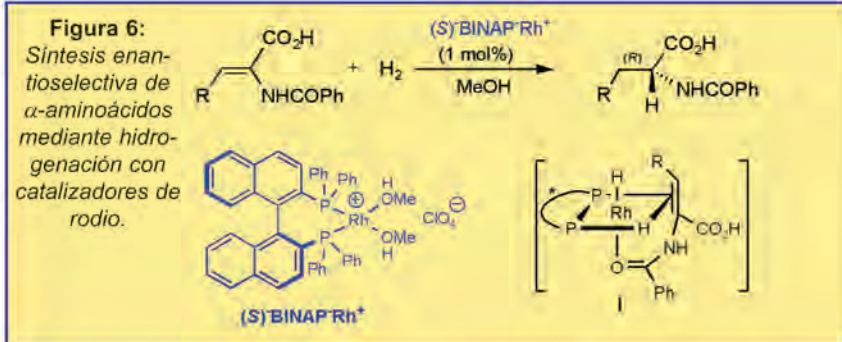
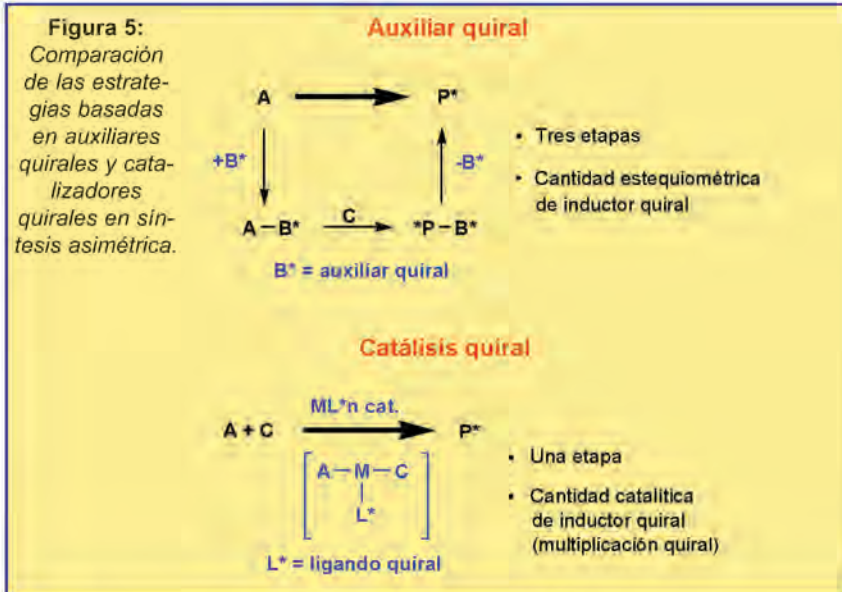
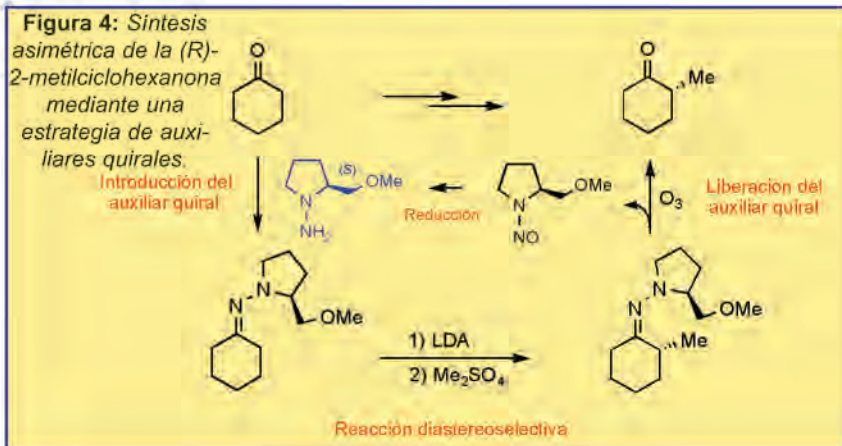
imposibilidad de encontrar en muchas ocasiones un producto natural asequible que pueda ser transformado eficazmente y en un número reducido de etapas sintéticas en el producto deseado.

Aparte de las dos aproximaciones anteriores, en la síntesis de compuestos enantioméricamente puros sería extremadamente útil disponer de procedimientos generales que permitieran para cada una de las reacciones fundamentales de la química orgánica la conversión de un producto de partida proquiral en un producto final no racémico, idealmente en forma enantiopura, es decir lo que se conoce como desarrollo de procesos de síntesis asimétrica.⁵

Una parte significativa de los progresos alcanzados en síntesis asimétrica se debe al desarrollo durante la década de los años 80 de una serie de auxiliares quirales⁶ altamente efectivos y aplicables a un rango amplio de reacciones de formación de enlaces C-C. Sin embargo, pese a las excelentes estereoselectividades que se han descrito en muchas ocasiones mediante este tipo de estrategia, la utilización de auxiliares quirales unidos covalentemente al sustrato presenta dos condicionantes intrínsecos que dificultan una efectividad práctica óptima y en muchos casos su posible aplicación a nivel industrial: la necesidad de utilizar el inductor quiral en cantidad estequiométrica y el alargamiento de la secuencia sintética como consecuencia de las inevitables etapas correspondientes a la introducción y liberación final del auxiliar quiral. Como ejemplo ilustrativo, en la **Figura 4** se muestra la síntesis de la (R)-2-metilciclohexanona a partir de la ciclohexanona utilizando una hidrazina enantiopura como auxiliar quiral.

Frente a esta estrategia, tanto desde un punto de vista conceptual como de eficacia química, resulta poderosamente atractivo el desarrollo de aproximaciones basadas en el empleo de catalizadores enantioméricamente puros (en lugar de auxiliares quirales estequiométri-





cos) ya que, idealmente, el producto final se podría obtener en una única etapa química y a partir de una cantidad subestequiométrica de inductor quiral, proceso que se conoce como multiplicación quiral (Figura 5). Por el gran reto químico que supone y sus evidentes aplicaciones prácticas no es de extrañar que el desarrollo de métodos de catálisis asimétrica constituya en la actualidad una de las áreas de mayor auge de la química orgánica.⁷

Junto a la utilización de biocatalizadores⁸ (enzimas), el empleo de catalizadores quirales de naturaleza organometálica representa la alternativa más frecuentemente utilizada en procesos de catálisis enantioselectiva.⁹ Su carácter innovador en el progreso de la química ha sido reconocido recientemente mediante la concesión del Premio Nobel de Química de 2001 a Williams S. Knowles,¹⁰ Ryoji Noyori¹¹ y Barry Sharpless¹² por sus contribuciones pioneras al desarrollo de métodos enantioselectivos de reducción

(Knowles y Noyori) y oxidación de alquenos (Sharpless) mediante empleo de catalizadores quirales de metales de transición.

De forma muy simplificada el catalizador quiral consiste en un complejo organometálico del metal (M) con un ligando quiral enantiopuro (L*), portador de funciones coordinantes de fósforo, nitrógeno, oxígeno o azufre. A lo largo del mecanismo de la reacción el metal actúa de plantilla coordinando temporalmente a los productos de partida y al ligando quiral, permitiendo una transmisión de inducción asimétrica desde la fuente de asimetría existente en el ligando al centro estereogénico generado en la reacción.

Como ilustración de este principio en la Figura 6 se muestra la síntesis enantioselectiva de α -aminoácidos mediante hidrogenación de ácidos α -amidoacrilicos en presencia de un catalizador quiral de Rh, desarrollado por el grupo de Noyori.¹³ La especie I es uno de los intermedios clave del proceso; en este intermedio el átomo de rodio está enlazado simultáneamente al alqueno, hidrógeno y ligando quiral (BINAP), posibilitando que la adición de hidrógeno se produzca por una única cara del alqueno.

La efectividad química de los procesos de catálisis asimétrica mediados por metales de transición es potencialmente tan elevada que se han desarrollado rápidamente aplicaciones a escala industrial.¹⁴ Entre ellas cabe mencionar las indicadas en la Figura 7: la síntesis del analgésico y antiinflamatorio *naproxeno*, del edulcorante *aspartamo* y de un precursor quiral clave en la síntesis de antibióticos tipo *carbapenem* mediante procesos de hidrogenación enantioselectiva de alquenos y β -cetoésteres con especies quirales de rutenio o rodio, la síntesis de la feromona de insecto *disparlure* a partir de un precursor obtenido por epoxidación asimétrica de Sharpless y la síntesis de la *cilastatina* (utilizada en combinación con antibióticos en el tratamiento de infecciones) mediante adición asimétrica de carbenoides a

Figura 7:
Aplicaciones industriales de procesos de catálisis asimétrica.

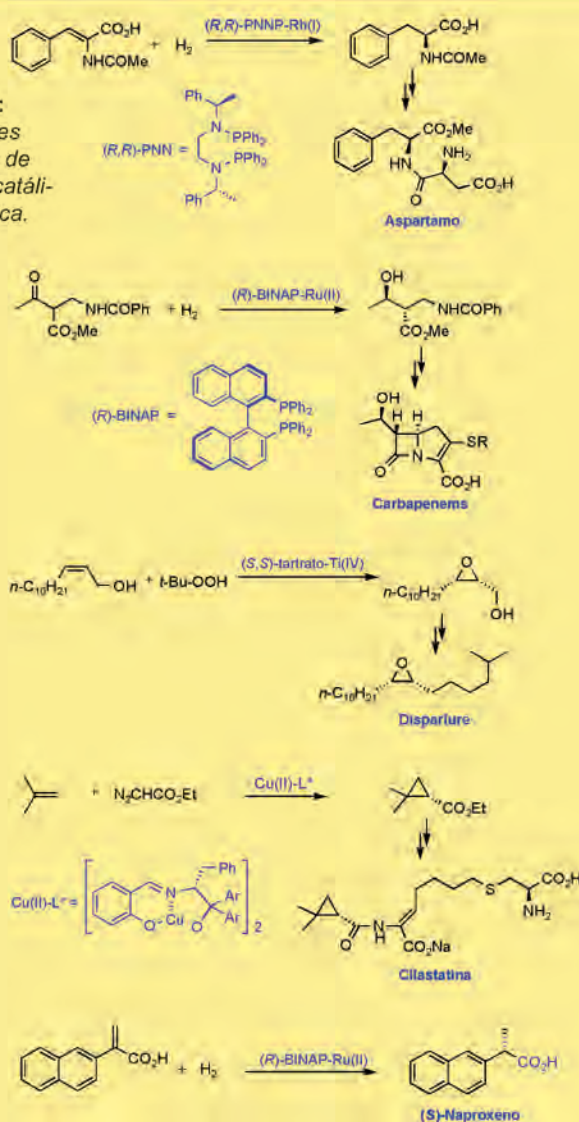
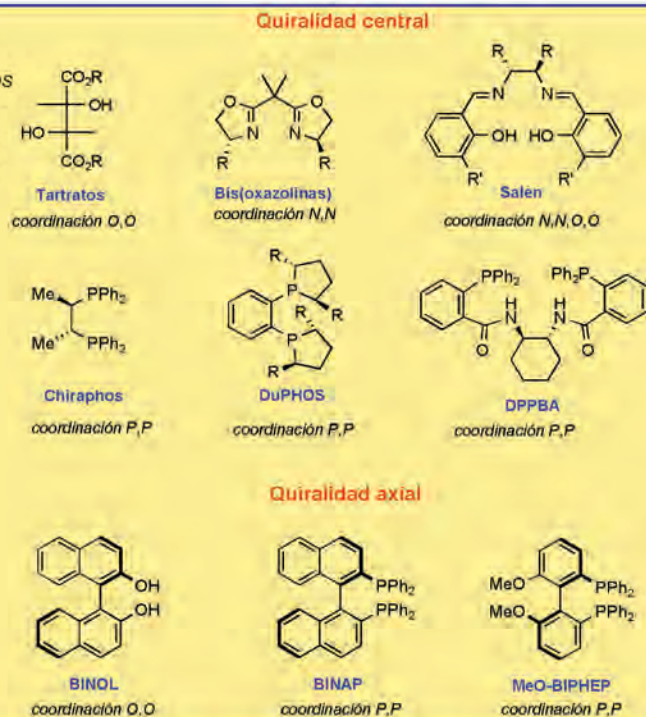


Figura 8:
Ejemplos representativos de ligandos quirales con simetría C-2.



alquenos catalizada por especies quirales de cobre.

LIGANDOS QUIRALES EN CATALISIS ASIMÉTRICA

Fruto del interés de los procesos de catálisis asimétrica, en los últimos 15 años se han sintetizado un gran número de nuevos ligandos quirales para su uso en reacciones catalizadas por metales de transición, intentándose extender su aplicabilidad al rango más amplio posible de procesos de formación de enlaces C-C y C-X.⁷ Hasta el presente, salvo notables excepciones, los mejores ligandos quirales son de naturaleza bidentada, pues éstos determinan, en general, la formación de intermediarios organometálicos más rígidos, en los que, en principio, es más favorable el proceso de inducción asimétrica desde el ligando quiral al nuevo centro estereogénico generado en la reacción.

Analizando retrospectivamente el progreso conseguido en este área, en el diseño de nuevos ligandos quirales aparecen de forma reiterada dos conceptos sencillos que han demostrado ser de gran utilidad. El primero de ellos consiste en la utilización de ligandos con simetría C-2, que permiten reducir a la mitad el número de posibles estados de transición diastereoméricos¹⁵ (Figura 8). La práctica totalidad de los ligandos con estas características presentan coordinación O/O (como por ejemplo los tartratos utilizados en la reacción de epoxidación de Sharpless¹⁶ o el BINOL), coordinación N/N (como las bis(oxazolinas) desarrolladas por el grupo de Evans¹⁷), coordinación N/N/O/O (especialmente los derivados de salen introducidos por los grupos de Jacobsen y Katsuki¹⁸) o coordinación P/P [por ejemplo el Chiraphos,¹⁹ los ligandos de ciclohexildiamina (DPPBA) desarrollados por el grupo de Trost,²⁰ el BINAP de Noyori²¹ y el MeO-BIPHEP²²]. En todos estos ligandos se utiliza como fuente de quiralidad la presencia de centros estereogénicos (quiralidad central) o de ejes estereogénicos (quiralidad axial).

El segundo concepto ampliamente utilizado en el desarrollo de ligandos quirales se basa en el empleo de especies bidentadas sin simetría C₂, pero que presenten una coordinación mixta heteroátomo-metal-heteroátomo que introduzca una fuerte diferenciación en los efectos electrónicos de los ligandos unidos al metal (por ejemplo el efecto trans). Dentro de este apartado los casos más frecuentes corresponden a ligandos nitrogenados²³ con coordinación N,O (como en el caso de aminoalcoholes quirales y derivados), N/S, P/S y especialmente coordinación P/N, como por ejemplo las fosfinooxazolininas²⁴ o el QUINAP,²⁵ éste último con quiralidad axial (Figura 9).

FERROCENOS CON QUIRALIDAD PLANAR EN CATALISIS ASIMÉTRICA

Otros tipos de ligandos que han despertado un gran interés desde un primer momento son los que pre-

sentan esqueleto ferrocénico.²⁶ El ferroceno es un material de partida muy barato y entre otras atractivas cualidades prácticas cabe destacar su gran estabilidad, carácter sólido e intenso color anaranjado (esta última propiedad es, por ejemplo, muy útil en el seguimiento de procesos de purificación cromatográfica). Pero sobre todo, los derivados de ferroceno presentan una característica estereoquímica muy singular: un ferroceno con dos sustituyentes diferentes en el mismo anillo no presenta ningún elemento de simetría y en consecuencia es quiral. A este tipo de quiralidad no asociada ni a la presencia de centros estereogénicos ni de ejes estereogénicos se le denomina quiralidad planar.

La notación estereoquímica (R)/(S) de ferrocenos disustituídos se establece fácilmente mirando el ferroceno desde el anillo portador de los sustituyentes y estableciendo la prioridad de los sustituyentes de acuerdo con las reglas de Cahn-

Ingold-Prelog. Así, si el camino más corto desde el sustituyente con mayor prioridad al de menor prioridad sigue el sentido de las agujas del reloj, la quiralidad de la molécula es (R), mientras que será (S) si el sentido es contrario a las agujas del reloj (Figura 10).

Dado el interés de este tipo de compuestos son numerosos los procedimientos desarrollados para su síntesis, así como los ejemplos de su aplicación en catálisis asimétrica. En los apartados siguientes se resumen algunos de los resultados más significativos.

a) orto-metalación enantioselectiva de ferrocenos monosustituídos

Una de las alternativas más directas de síntesis enantioselectiva de ferrocenos 1,2-disustituídos consiste en la orto-metalación de ferrocenos monosustituídos en presencia de bases quirales. De esta aproximación existen muy pocos precedentes, fundamentalmente debidos al grupo de Snieckus,²⁷ que ha descrito que la orto-litiación de la N,N-diisopropilferrocenocarboxamida con *n*-BuLi en presencia de (-)-esparteína y posterior adición de diversos electrófilos conduce a ferrocenos quirales con excesos enantioméricos entre el 85 y el 99% (Figura 11). Sin embargo, el método no parece ser fácilmente extrapolable a la orto-metalación enantioselectiva de otros ferrocenos sustituidos. Otra limitación proviene de la asequibilidad de la esparteína en una única forma enantiomérica.

b) orto-metalación de la N,N-dimetil-1-ferroceniletilamina (amina de Ugi)

Hasta el presente los métodos más empleados en la síntesis de ligandos bidentados con estructura de ferroceno 1,2-disustituído se basan en la reacción de ortolitiación diastereoselectiva de ferrocenos monosustituídos portadores de una cadena quiral.

La alternativa más frecuente consiste en la reacción de orto-metalación de la N,N-dimetil-1-ferroce-

Figura 9: Ejemplos representativos de ligandos quirales con coordinación mixta.

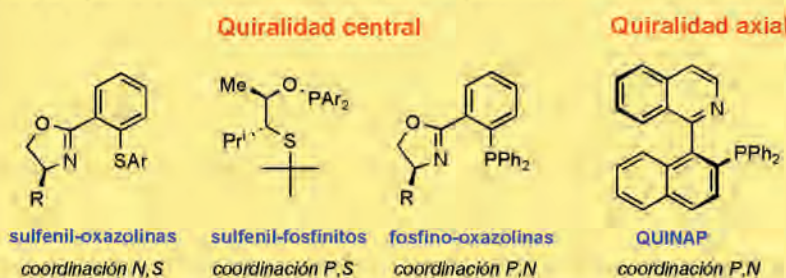


Figura 10: Quiralidad planar en ferrocenos 1,2-disustituídos.

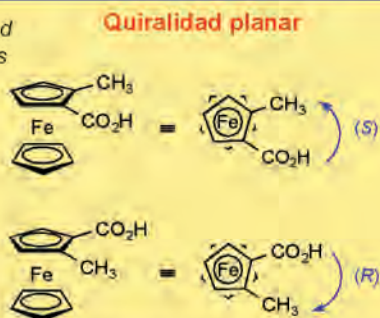


Figura 11: Ortometalación enantioselectiva de ferrocenos monosustituídos



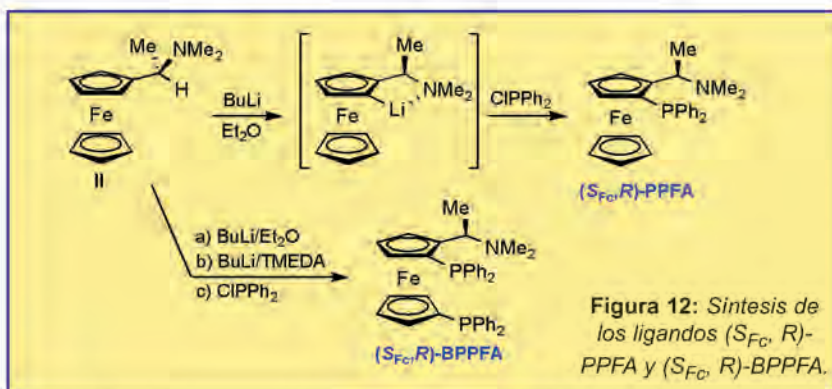
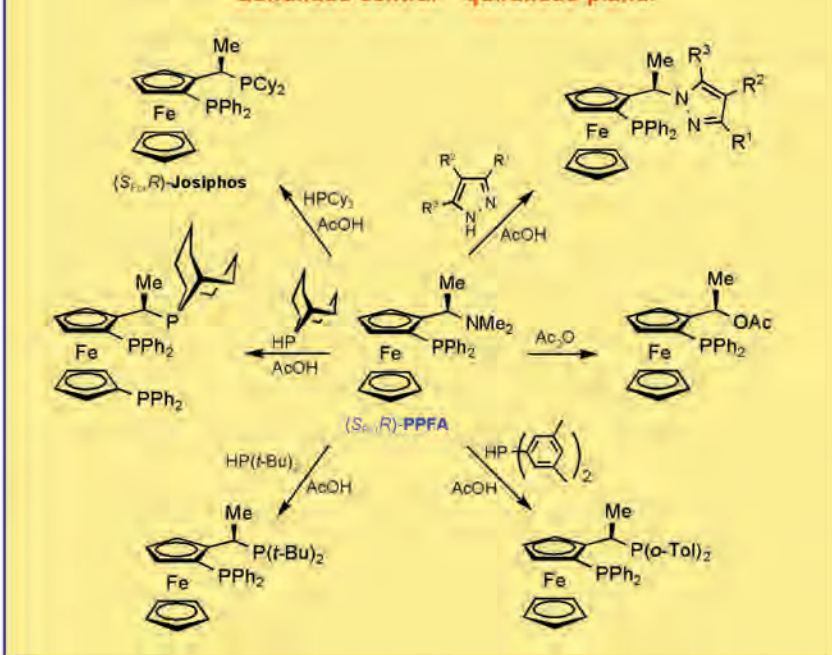


Figura 13: Síntesis de ferrocenos con coordinación PIP, PIN o PIO a partir del ligando PPFA.

Quiralidad central + quiralidad planar



niletilamina,²⁸ conocida como amina de Ugi (II), fácilmente asequible en ambas formas enantioméricas mediante resolución del correspondiente racémico. Por ejemplo, la *orto*-metalación de la amina de configuración (*R*) con *n*-BuLi tiene lugar de forma altamente diastereoselectiva en C-2 (y no en C-5) por razones estéricas. La posterior adición de difenilclorofosfina proporciona la (*R*)-*N,N*-dimetil-1-[(*S*)-2-(difenilfosfino)ferrocenil]etilamina [(*S*_{FC},*R*)-PPFA],²⁹ que presenta quiralidad central (*R*) y planar (*S*_{FC}). De manera análoga, pero desprotonando también el anillo inferior del ferroceno, se prepara la (*R*)-*N,N*-dimetil-1-[(*S*)-1',2-bis(difenilfosfino)ferrocenil]etilamina [(*S*_{FC},*R*)-BPPFA, **Figura 12**].

A partir de (*S*_{FC},*R*)-PPFA el fácil

desplazamiento de la unidad dimetilamino mediante procesos S_N1 con nucleófilos oxigenados, nitrogenados y fosfinas ha permitido la obtención de una amplísima variedad de ligandos bidentados con coordinación P/O, P/N y P/P. En la **Figura 13** se muestran algunos ejemplos representativos. El proceso de sustitución nucleófila transcurre con completa retención de la configuración debido a la participación del átomo de hierro en la estabilización de la especie carbo-catiónica intermedia.

Este tipo de ligandos presentan simultáneamente quiralidad central (átomo de carbono estereogénico contiguo a la estructura de ferroceno) y planar (ferroceno 1,2-disustituido), habiendo sido aplicados con éxito en numerosas reacciones enantioselectivas de formación de

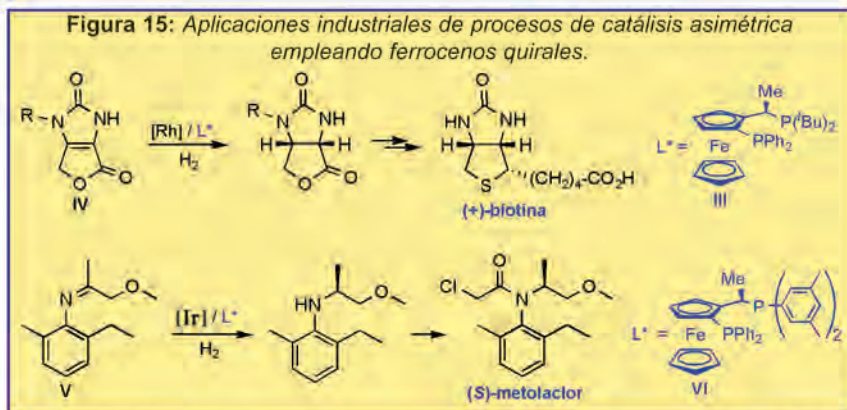
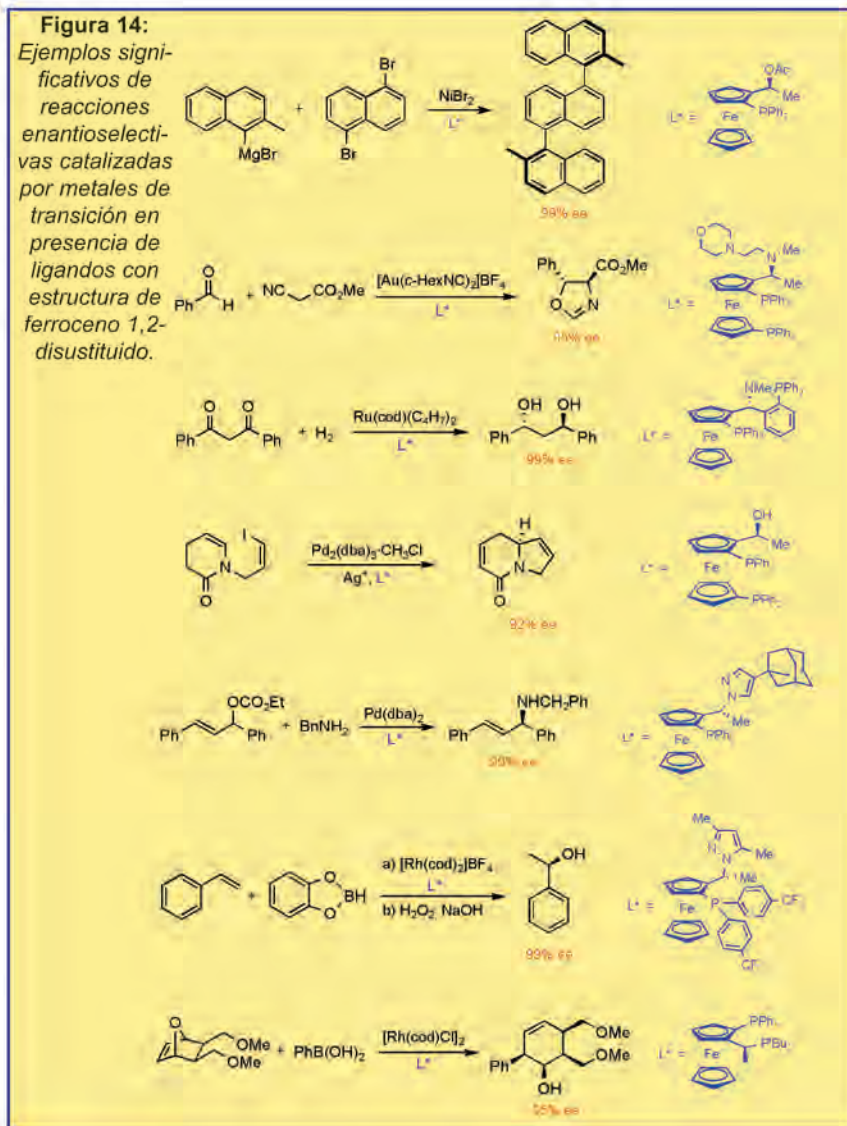
enlaces C-C y C-X. Como ejemplos representativos cabe destacar el acoplamiento de derivados de Grignard con bromonaftalenos catalizado por níquel³⁰ para proporcionar productos con quiralidad axial, la condensación aldólica de α -isocianoésteres con aldehídos catalizada por oro,³¹ la hidrogenación de β -dicarbonilos catalizada por rutenio,³² la reacción de Heck y la aminación alílica catalizadas por paladio,³³ y la hidrobromación asimétrica de alquenos y adición de ácidos arilborónicos a oxanorbornenos catalizada por rodio³⁴ (**Figura 14**).

Como fiel reflejo del gran interés práctico de este tipo de ferrocenos quirales, dos ligandos con coordinación P/P se emplean actualmente en procesos industriales³⁵ (**Figura 15**). El ligando III, que contiene la voluminosa fosfina P(*t*-Bu)₂, se utiliza en la hidrogenación asimétrica catalizada por rodio de la olefina tetrasustituida IV. En esta reacción se generan los dos centros estereogénicos de la estructura bicíclica de la vitamina (+)-biotina.

En la segunda aplicación industrial la hidrogenación enantioselectiva de la imina V, catalizada por un complejo de iridio con la difosfina VI, proporciona el intermedio clave en la fabricación del herbicida (*S*)-metolaclo. Aunque la inducción asimétrica no es muy elevada (80% ee), la efectividad química del catalizador es extraordinaria (relación sustrato/catalizador = 10⁶).

c) Oxazolinas quirales como grupos *orto*-directores

Dada la probada efectividad de las oxazolinas como ligandos en química organometálica no es de extrañar que esta agrupación funcional haya sido utilizada como grupo *orto*-director en reacciones de metalación del ferroceno. Ferroceniloxazolinas quirales portadoras de sustituyentes voluminosos (fundamentalmente restos Ph, *i*-Pr y *t*-Bu) se desprotonan con elevada diastereoselectividad en C-2. La posterior reacción con diversos electrófilos, como cetonas, clorofos-



finas o disulfuros, proporciona ligandos bidentados con coordinación O/N, P/N o S/N (Figura 16). Al igual que en el caso anterior estos ligandos presentan quiralidad central y planar.

Estos ligandos nitrogenados se han utilizado ampliamente en procesos enantioselectivos catalizados por metales de transición.³⁶ En la

Figura 17 se ilustra su aplicación en reacciones de adición conjugada de reactivos de Grignard a enonas catalizada por cobre, la sustitución alílica catalizada por paladio y la adición de dietilzinc a aldehídos aromáticos. Esta última reacción es uno de los pocos procesos en los que se ha estudiado de forma independiente la contribución relativa de la quiralidad planar y de la quiralidad

central en la inducción asimétrica obtenida, encontrándose que la presencia de ambos elementos es importante (cooperatividad quiral).

d) Otros grupos orto-directores

Aunque menos utilizados que los dos procedimientos anteriores, también se han descrito otros grupos *orto*-directores en la reacción de desprotonación diastereoselectiva de ferrocenos. Entre ellos caben destacar los sulfóxidos y acetales quirales desarrollados por el grupo de Kagan,³⁷ así como el empleo de cadenas nitrogenadas derivadas de hidrazonas³⁸ y aminas quirales³⁹ (Figura 18).

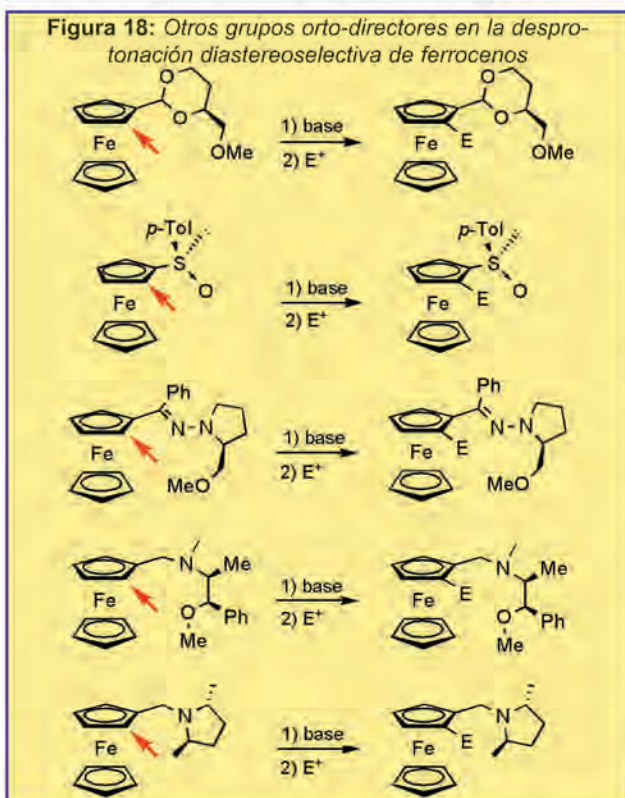
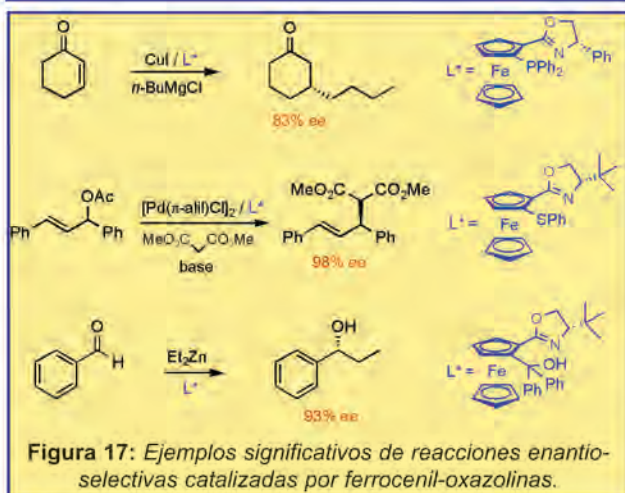
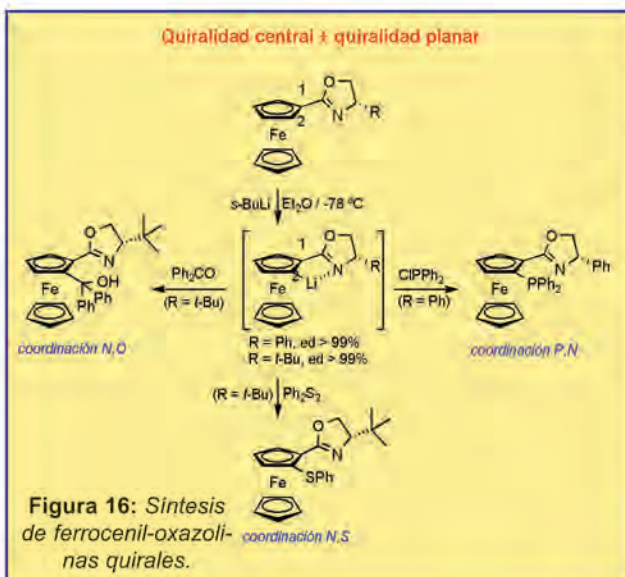
OTROS TIPOS DE LIGANDOS CON QUIRALIDAD PLANAR

Aunque por su estabilidad y facilidad de síntesis los ferrocenos son los compuestos con quiralidad planar más utilizados en catálisis asimétrica, en los últimos años otras estructuras han comenzado a ser exploradas. Entre ellas destacan los bisazaferrocenos quirales desarrollados por el grupo de Fu.⁴⁰ Estos ligandos proporcionan excelentes enantioselectividades en reacciones catalizadas por cobre, tales como reacciones de ciclopropanación de alquenos, expansión de oxetanos y síntesis de β -lactamas mediante acoplamiento de alquinos con nitronas (Figura 19).

Otras familias de ligandos con quiralidad planar y central que prometen ser de gran interés en catálisis asimétrica son los que presentan estructura de arilcromotricarbonilo,⁴¹ ciclopentadienilreniotricarbonilo⁴² y ciclofano.⁴³ En la Figura 20 se indican algunos resultados relevantes.

CONTRIBUCIÓN DE NUESTRO GRUPO INVESTIGADOR

Basándonos en la utilización de sulfóxidos como grupos *orto*-directores en la reacción de funcionalización de ferrocenos,³⁷ nuestro grupo investigador ha preparado



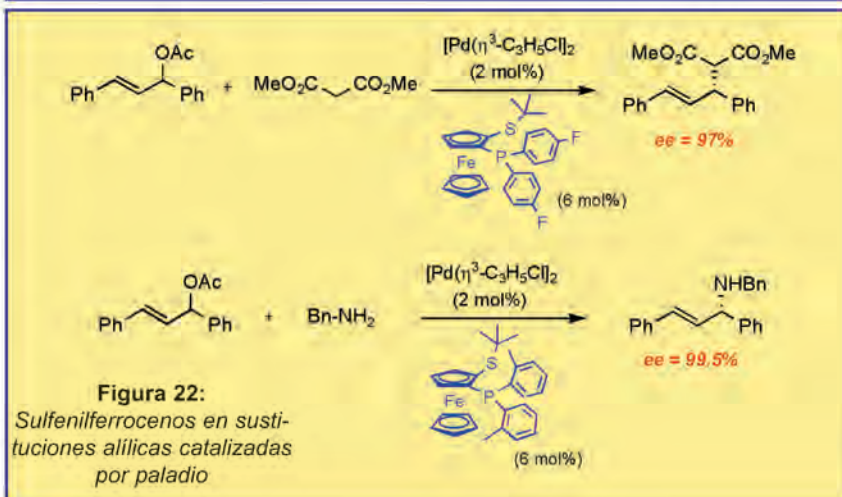
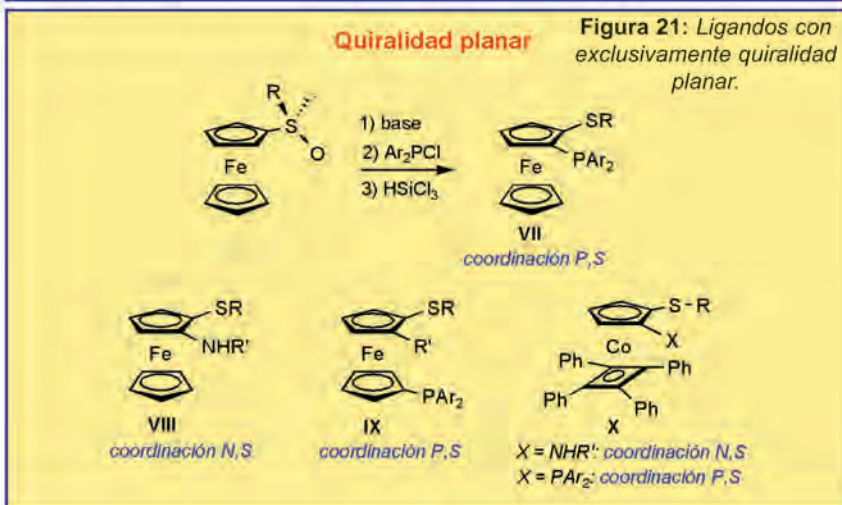
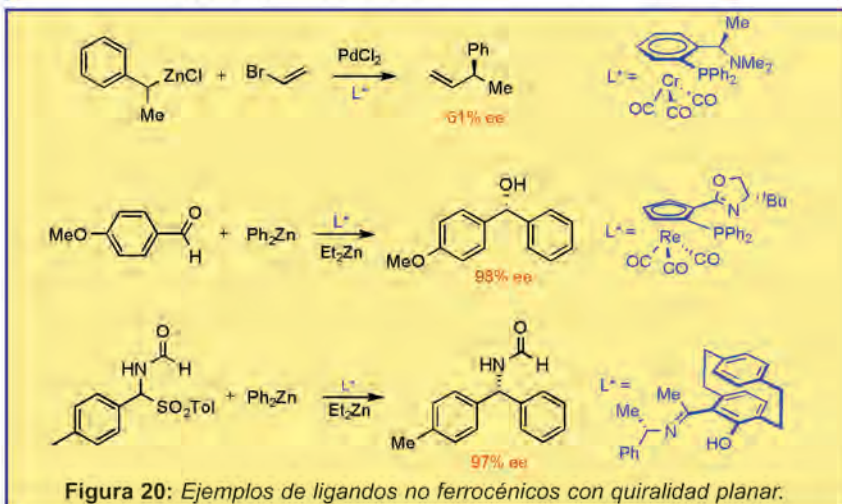
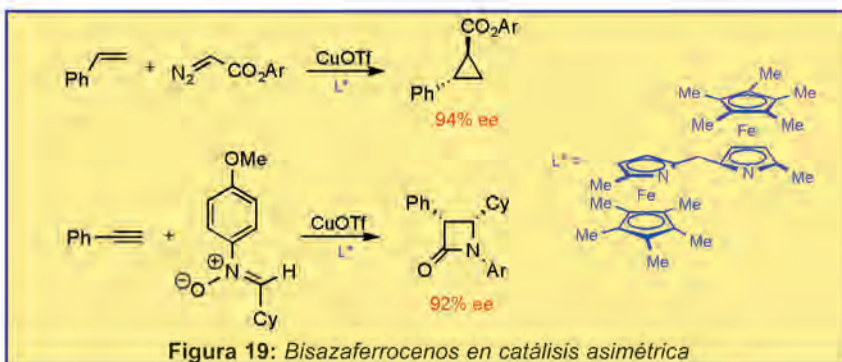
una familia novedosa de ligandos de tipo sulfenilfosfinoferrroceno con coordinación bidentada P/S (ligandos **VII**, **Figura 21**). El procedimiento sintético consiste en la desprotonación diastereoselectiva del sulfenilferroceno enantiopuro correspondiente, reacción con una clorofosfina y reducción del sulfóxido a tioéter.⁴⁴ Esta estrategia general de introducción directa de las funciones de azufre y fósforo sobre el esqueleto de ferroceno permite una modulación muy amplia de las propiedades estéricas y electrónicas en torno a ambos átomos coordinantes, lo que debería ser de gran importancia en la optimización del catalizador óptimo para cada tipo de reacción.

A diferencia de la mayoría de los ligandos quirales con estructura de ferroceno previamente estudiados en catálisis asimétrica, los ligandos **VII** no presentan ningún centro estereogénico, por lo que constituyen una familia muy adecuada para evaluar de forma aislada la importancia de la quiralidad planar en procesos de catálisis enantioselectiva. Siguiendo aproximaciones sintéticas similares nuestro grupo investigador ha preparado otros tipos de ligandos con quiralidad planar, tales como ferrocenos portadores de funciones nitrogenadas (ligandos **VIII**), ferrocenos funcionalizados en ambos anillos (ligandos **IX**) y ligandos con estructura de "cobaltoceno" (ligandos **X**).

Los ligandos anteriores proporcionan enantioselectividades muy elevadas en las reacciones de sustitución alílica catalizadas por paladio del acetato de 1,3-difenilpropenilo con nucleófilos carbonados (malonatos) y nitrogenados (bencilamina y ftalimida).⁴⁴ Concretamente, para estas transformaciones se ha encontrado que la sustitución idónea consiste en la utilización de un tioéter muy voluminoso (grupo *tert*-butilulfenilo) y una fosfina muy impedida [por ejemplo el grupo bis(*o*-tolil)fosfina] o pobre electrónicamente [por ejemplo la bis(*p*-fluorofenil)fosfina] (**Figura 22**).

Una indicación del origen de la efectividad de este tipo de ligandos en las reacciones anteriores se deduce de la estructura cristalina del complejo del ligando **VII** con dicloruro de paladio (**Figura 23**). En este complejo el átomo de azufre coordinado directamente con el paladio se convierte en un centro estereogénico, disponiéndose el voluminoso grupo *tert*-butilo en disposición *anti* respecto al átomo de hierro. Por otra parte, el enlace Pd-Cl trans con respecto al fósforo es sustancialmente más largo (2.35 Å) que el correspondiente enlace trans al átomo de azufre (2.30 Å), lo que pone de manifiesto el efecto trans más intenso del sustituyente fosfina y, en consecuencia, la mayor labilidad de la posición contigua al átomo de azufre estereogénico, que es precisamente el que introduce una fuerte diferenciación estérica a ambos lados del ferroceno.

Este planteamiento se ve reforzado tras caracterizar por RMN el intermedio clave de la reacción de sustitución: el complejo de paladio que coordina simultáneamente al ligando bidentado con estructura de sulfenilfosfinoferrroceno y al resto carbonado alílico (complejo **XI**). El



ataque del nucleófilo se produciría de forma selectiva sobre el carbono del resto alilo trans respecto al átomo de fósforo, justificando la formación muy mayoritaria del enantiómero observado.

Los resultados anteriores sugieren que la buena diferenciación estérica exhibida por los ligandos de tipo sulfenilfosfinoferroceno, junto a la modulación electrónica aportada por la diferente sustitución en los átomos de azufre y fósforo, podría ser aplicable a otros procesos de catálisis enantioselectiva mediados por metales de transición. En esta dirección nuestro grupo de investigación está explorando diversas reacciones fundamentales de formación de enlaces C-C, habiendo encontrado enantioselectividades muy elevadas en procesos tan distintos como la adición de dietilzinc a aldehídos aromáticos, la adición de ácidos borónicos a sulfonas α,β -insaturadas catalizada por rodio y la desimetrización de oxabenzonorbornenos con reactivos de dialquilzinc catalizada por paladio (**Figura 24**).

Paralelamente, también se está estudiando el comportamiento de los complejos organometálicos de los ligandos **VII-X** como ácidos de Lewis quirales en reacciones clásicas de la química orgánica, tales como procesos de cicloadición, reacciones eno y alquilaciones de Friedel-Crafts. Cabe destacar que en presencia de una cantidad subestequiométrica de los complejos dicatiónicos de paladio de ligandos tipo **VII** se han obtenido excesos enantioméricos elevados en reacciones de Diels-Alder con alquenilaciloxazolidinonas y en reacciones eno con glioxilatos (**Figura 25**).

Este conjunto de resultados apunta a que los ligandos de azufre con quiralidad planar **VII-X** pueden llegar a tener una efectividad muy amplia en procesos de catálisis asimétrica.

Figura 23: Complejos de paladio de sulfenilfosfinoferrocenos

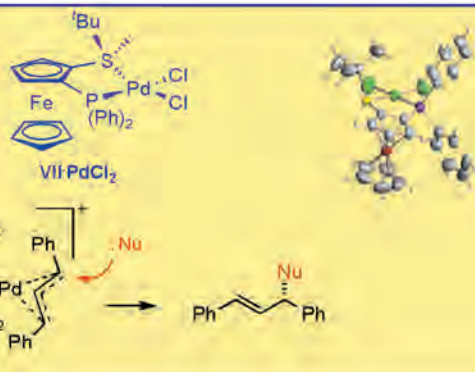


Figura 24: Sulfenilferrocenos como ligandos quirales en otros procesos de catálisis asimétrica.

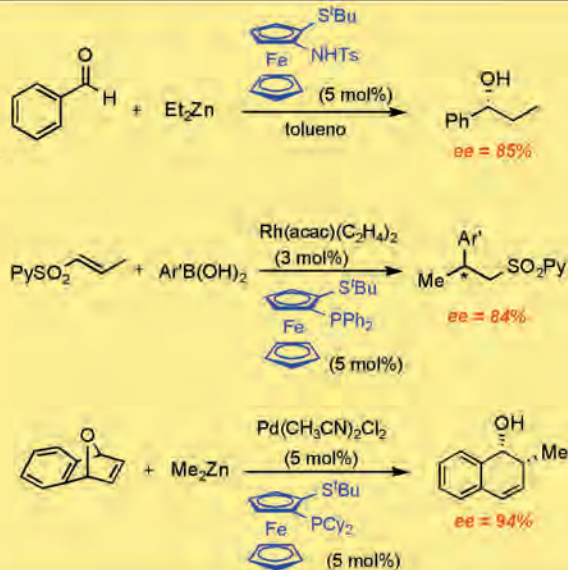
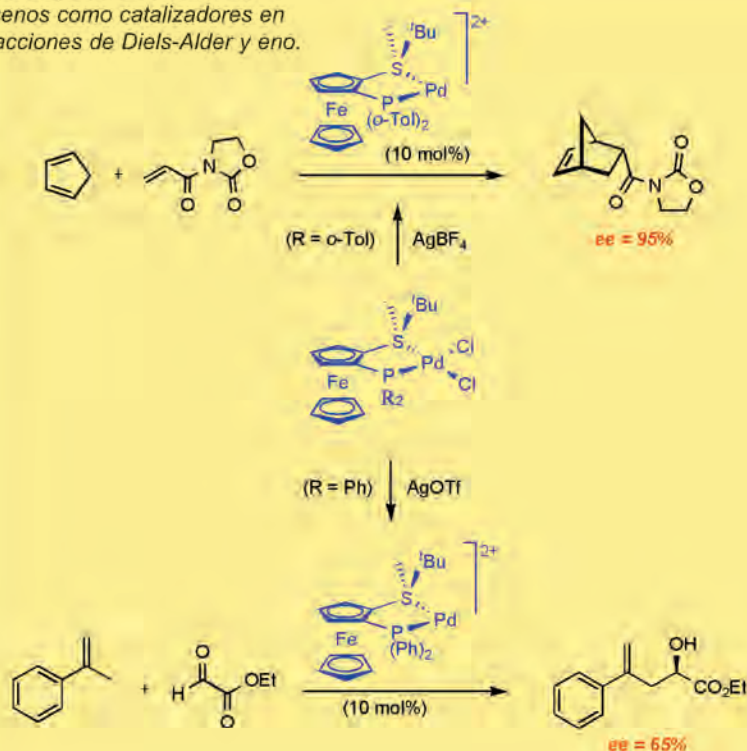


Figura 25: Complejos dicatiónicos de paladio de sulfenilferrocenos como catalizadores en reacciones de Diels-Alder y eno.



CONCLUSIONES Y PERSPECTIVAS

El desarrollo de métodos generales y realmente eficaces de síntesis de compuestos enantiopuros constituye uno de los retos más importantes de la síntesis orgánica actual. Por requerir cantidades catalíticas de inductor quiral, entre estos métodos sobresalen los basados en procesos de catálisis asimétrica mediados por complejos quirales de metales de transición. Fruto del rápido desarrollo de este área de investigación, en la actualidad existe un amplio repertorio de ligandos quirales, la mayor parte de ellos de carácter bidentado y con coordinación P/P, N/N o P/N.

Como fuente de quiralidad en el ligando se ha explorado intensamente la presencia de carbonos estereogénicos (quiralidad central) y de ejes estereogénicos (quiralidad axial). En este sentido los ferrocenos 1,2-disustituidos ofrecen la singularidad estereoquímica de ser quirales debido a la presencia de un plano estereogénico (quiralidad planar), lo que ha suscitado un gran interés por el desarrollo de métodos eficaces de síntesis enantioselectiva de este tipo de estructuras. La mayor parte de estos métodos se basan en la ortolitiación diastereoselectiva de ferrocenos portadores de una cadena quiral, proporcionando ligandos que presentan simultáneamente quiralidad central y planar. Algunos de estos ligandos han demostrado ser extraordinariamente eficaces en determinadas reacciones enantioselectivas catalizadas por metales de transición, existiendo incluso aplicaciones a escala industrial.

La asequibilidad, estabilidad y fácil funcionalización de ferrocenos quirales representan sin duda poderosos atractivos para que estos ligandos, así como otros tipos de plataformas con quiralidad planar, se sigan consolidando en años futuros como una de las alternativas más interesantes en el desarrollo de catalizadores quirales.

En este área nuestro grupo de investigación está explorando el comportamiento en catálisis asimé-

trica de familias novedosas y altamente modulables de ferrocenos 1,2-disustituídos que aportan como singularidades estructurales el empleo de una coordinación mixta P/S (o N/S) y la presencia exclusiva de quiralidad planar como fuente de

inducción asimétrica. Los resultados iniciales obtenidos en diversas reacciones catalizadas por Pd y Rh sugieren que este nuevo tipo de ligandos presentan un amplio potencial en catálisis enantioselectiva.

Agradecimientos: Los autores agradecen la financiación recibida del MCYT (proyecto BQU2000-0226). R. G. A. también expresa su agradecimiento al MCYT por la concesión de un contrato Ramón y Cajal.

REFERENCIAS Y NOTAS

- (a) Eliel, E. L.; Wilen, S. H. *Stereochemistry of Organic Compounds*, John Wiley & Sons: New York, **1994**; pag.201-208. (b) Holmstedt, B.; Frank, H.; Testa, B. (Eds.), *Chirality and Biological Activity*, Liss: New York, **1990**
- (a) Blaschke, G. "Chromatographic Resolution of Racemates" *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1980**, *19*, 13. (b) Blaschke, G.; Kraft, H. P.; Fickentscher, K.; Köhler, F. *Arzneim.-Forsch./ Drug. Res.* **1979**, *29(II)*, 1640.
- (a) Stinson, S. C. *Chem. & Eng. News* **1992**, *70*, 46. (b) De Camp, W. H. "the FDA Perspective on the Development of Stereoisomers", *Chirality*, **1989**, *1*, 1. (c) Ariëns, E. J.; van Rensen, J. J. S.; Welling, W. (Eds.), *Stereoselectivity of Pesticides: Biological and Chemical Problems*, Elsevier: Amsterdam, **1988**.
- (a) Sheldon, R. A. *Chirotechnology*, Marcel Dekker Inc.: New York, NY, **1993**. (b) Collins, A. N.; Sheldrake, G. N.; Crosby, J. (Eds.), *Chirality in Industry 2: Developments in Commercial Manufacture and Applications of Optically Active Compounds*, Wiley: Chichester, **1998**. (c) Ager, D. J. (Ed.), *Handbook of Chiral Chemicals*, Marcel Dekker Inc.: New York, **1999**. (d) Delgado, A.; Minguiñón, C.; Joblar, J. *Introducción a la Síntesis de Fármacos*, Editorial Síntesis: Madrid, **2002**.
- Morrison, J. D. (Ed.), *Asymmetric Synthesis*, Academic Press: Orlando, **1985**.
- Roos, G. (Ed.), *Compendium of Chiral Auxiliary Applications*, Academic Press: San Diego, **2001**.
- (a) Ojima, I. (Ed.), *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2ª Ed., VCH: New York, **2000**. (b) Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H. (Eds.), *Comprehensive Asymmetric Catalysis*, Springer: New York, **1999**.
- (a) Griengl, H. (Ed.), *Biocatalysis*, Springer: New York, **2000**. (b) Bommarius, A. S.; Riebel, B. *Biocatalysis: Fundamentals and Applications*, Wiley: Chichester, **2003**.
- Otra alternativa muy reciente que está suscitando un gran interés en catálisis asimétrica es la denominada organocatálisis. En esta aproximación la reacción asimétrica tiene lugar en presencia de una cantidad subestequiométrica de un compuesto orgánico enantiopuro, generalmente de estructura relativamente simple (por ejemplo la prolina), y en ausencia de complejos metálicos. Referencia reciente: Brown, S. P.; Goodwin, N. C.; MacMillan, D. W. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1192. Véase también: Movassaghi, M.; Jacobsen, E. N. *Science* **2002**, *298*, 1904.
- Knowles, W. S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1998.
- Noyori, R. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2008.
- Sharpless, K. B. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 2024.
- Miyashita, A.; Yasuda, A.; Kakaya, H.; Toriumi, K.; Ito, T.; Souchi, T.; Noyori, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7932.
- (a) Noyori, R. *Asymmetric Catalysis in Organic Synthesis*, Wiley: New York, **1994**, Capítulo 1. (b) Noyori, R.; Takaya, H. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345.
- Whitesell, J. K. *Chem. Rev.* **1989**, *89*, 1581.
- (a) Johnson, R. A.; Sharpless, K. B. *Comprehensive Organic Synthesis*, Vol. 7; *Oxidations*. Ley, S. V., Ed.; Pergamon Press: Oxford, **1991**; Chapter 3.2.
- (a) Johnson, J. S.; Evans, D. A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 325. (b) Rechari, D.; Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 3467.
- (a) Canalí, L.; Sherrinton, D. C. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 85. (b) Jacobsen, E. N. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 421.
- Fryzuk, M. D.; Bosnich, B. *J. Am. Chem. Soc.* **1977**, *99*, 6262.
- Trost, B. M. *Acc. Chem. Res.* **1990**, *23*, 345.
- (a) Noyori, R.; Hashiguchi, S. *Acc. Chem. Res.* **1997**, *30*, 97. (b) Noyori, R.; Ohkuma, T. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2001**, *40*, 40.
- Schmid, R.; Broger, E. A.; Cereghetti, M.; Cramer, Y.; Foricich, J.; Lalonde, M.; Muller, R. K.; Scalone, M.; Schoettel, G.; Zutter, U. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 131.
- Para una revisión sobre ligandos nitrogenados, véase: Lemaire, M. *Chem. Rev.* **2000**, *100*, 2159.
- Para una revisión sobre fosfino-oxazolininas como ligandos en catálisis asimétrica, véase: Helmchen, G.; Pfaltz, A. *Acc. Chem. Res.* **2000**, *33*, 336.
- Alcock, N. W.; Brown, J. M.; Hulmes, D. I. *Tetrahedron: Asymmetry* **1993**, *4*, 743.
- (a) Richards, C. J.; Locke, A. J. *Tetrahedron: Asymmetry*, **1998**, *9*, 2377. (b) Togni, A. In *Metalloenes: Synthesis-Reactivity-Applications*; Togni, A., Halterman, R. L. (Eds.), Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **1998**; Vol. 2, p 685. (c) Togni, A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1996**, *35*, 1475. (d) Kagan, H. B.; Diter, P.; Gref, A.; Guillauneux, D.; Masson-Szymczak, A.; Rebiere, F.; Riant, O.; Samuel, O.; Taudien, S. *Pure Appl. Chem.* **1996**, *68*, 29. (e) Togni, A.; Hayashi, T. (Eds.), *Ferrocenes: Homogeneous Catalysis, Organic Synthesis, Material Science*, Wiley-VCH: Weinheim, **1995**. Para aplicaciones industriales, véase: (f) Togni, A. *Chimia* **1996**, *50*, 86.

REFERENCIAS Y NOTAS

27. (a) Laufer, R. S.; Veith, U.; Taylor, N. J.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2000**, *2*, 629. Véase también: (b) Metallinos, C.; Snieckus, V. *Org. Lett.* **2002**, *4*, 1935.
28. Marquarding, D.; Klusacek, H.; Gokel, G.; Hoffman, P.; Ugi, I. *J. Am. Chem. Soc.* **1970**, *92*, 5389.
29. Hayashi, T.; Mise, T.; Fukushima, M.; Kagotani, M.; Nagashima, N.; Hamada, Y.; Matsumoto, A.; Kawakami, S.; Konishi, M.; Yamamoto, K.; Kumada, M. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1980**, *53*, 1138.
30. Hayashi, T.; Hayashizaki, K.; Ito, Y. *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 215.
31. Togni, A.; Häusel, R. *Synlett* **1990**, 633.
32. Lotz, M.; Polborn, K.; Knochel, P. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 4708.
33. (a) Nukui, S.; Sodeoka, M.; Shibasaki, M. *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4965. (b) Togni, A.; Burckhardt, U.; Gramlich, V.; Pregosin, P. S.; Salzmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1996**, *118*, 1031.
34. (a) Murakami, A.; Igawa, H. *Chem. Commun.* **2002**, 390. (b) Schnyder, A.; Hintermann, L.; Togni, A. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1995**, *34*, 931.
35. (a) Imwinkelried, R. *Chimia* **1997**, *51*, 300. (b) Spindler, F. *Topics in Catalysis* **1997**, *4*, 275.
36. (a) Stangeland, E. L.; Sammakia, T. *Tetrahedron* **1997**, *48*, 16503. (b) You, L.-X.; Zhou, X.-L.; Hou, L.-X.; Dai, L.-X. *Chem. Commun.* **1998**, 2765. (c) Bolm, C.; Muñoz-Fernández, K.; Seger, A.; Raabe, G.; Gunther, K. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 7860.
37. (a) Riant, O.; Argouarch, G.; Guillaneux, D.; Samuel, O.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1998**, *63*, 3511. (b) Riant, O.; Samuel, O.; Flessner, T.; Taudien, S.; Kagan, H. B. *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 6733.
38. (a) Enders, D.; Peters, R.; Lochtmann, R.; Runsink, J. *Synlett* **1997**, 1462. (b) Enders, D.; Peters, R.; Lochtmann, J.; Raabe, G. *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, *38*, 2421.
39. (a) Wildhalm, M.; Mereiter, K.; Bourghida, M. *Tetrahedron: Asymmetry* **1998**, *9*, 2983. (b) Xiao, L.; Kitzler, R.; Weissensteiner, W. *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 8912. (c) Farrell, A.; Goddard, R.; Guiry, P. J. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 4209.
40. (a) Lo, M. M.-C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 10270. (b) Lo, M. M.-C.; Fu, G. C. *Tetrahedron* **2001**, *57*, 2621. (c) Lo, M. M.-C.; Fu, G. C. *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 4572.
41. Bolm, C.; Muñoz, K. *Chem. Soc. Rev.* **1999**, *28*, 51.
42. Bolm, C.; Hermanns, N.; Hildebrand, J. P.; Muñoz, K. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 3465.
43. (a) Wu, S.-W.; Yuan, K.; Sun, W.; Zhang, M.-J.; Hou, X.-L. *Tetrahedron: Asymmetry* **2003**, *14*, 107. (b) Hermanns, N.; Dahmen, S.; Bolm, C.; Bräse, S. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 3692.
44. (a) Priego, J.; García Mancheño, O.; Cabrera, S.; Gómez Arrayás, R.; Llamas, T.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2002**, 2512. (b) Priego, J.; García Mancheño, O.; Cabrera, S.; Carretero, J. C. *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 1346. (c) Priego, J.; García Mancheño, O.; Cabrera, S.; Carretero, J. C. *Chem. Commun.* **2001**, 2026.